

農薬評価書

メタフルミゾン (第2版)

2012年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布（単回投与）.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	13
(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄.....	14
(6) 28日間反復投与による脂肪組織への分布及び代謝.....	16
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) キャベツ.....	16
(2) トマト.....	17
(3) ワタ.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21

(2) 後作物残留試験	21
(3) 魚介類における最大推定残留値	21
(4) 推定摂取量	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	26
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	26
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット、Z-異性体)	26
(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
別紙1：代謝物/分解物略称	39
別紙2：検査値等略称	40
別紙3：作物残留試験成績	41
別紙4：推定摂取量	47
参照	48

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2006年 2月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ）
- 2006年 2月 27日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0227001号）
- 2006年 2月 28日 関係書類の接受（参照1~41）
- 2006年 3月 2日 第133回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 6日 第4回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 12月 18日 追加資料受理（参照42）
- 2008年 5月 9日 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 7月 17日 第247回食品安全委員会（報告）
- 2008年 7月 17日から8月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 8月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
- 2008年 8月 29日 厚生労働大臣へ通知（参照43）
- 2009年 9月 28日 残留農薬基準告示（参照44）、初回農薬登録

－第2版関係－

- 2011年 2月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、さといも等）並びに基準値設定依頼（魚介類）
- 2011年 3月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0322第10号）
- 2011年 3月 25日 関係書類の接受（参照45~53）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 16日 第419回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）	（2006年12月20日まで）	（2009年6月30日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正

中村靖彦
本間清一
見上 彪

野村一正
畑江敬子
本間清一

畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三¹***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

佐々木有

平塚 明

¹ 第15回農薬専門調査会確認評価第一部会に参考人として出席

林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

トリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である「メタフルミゾン」(CAS No. 139968-49-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回急性神経毒性試験(ラット)、90日間亜急性神経毒性試験(ラット)、作物残留試験(だいず、さといも等)及び魚介類における最大推定残留値に係る資料等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(キャベツ、トマト及びワタ)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は主に体重増加抑制、血液(貧血)及び肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の12 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタフルミゾン

英名：metaflumizone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(EZ)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)カルバニロヒドラジド

英名：(EZ)-2'-[2-(4-cyanophenyl)-1-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)ethylidene]-4-(trifluoromethoxy)carbanilohydrazide

CAS(No. 139968-49-3)

和名：2-[2-(4-シアノフェニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]-*N*-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド

英名：2-[2-(4-cyanophenyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]-*N*-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]hydrazinecarboxamide

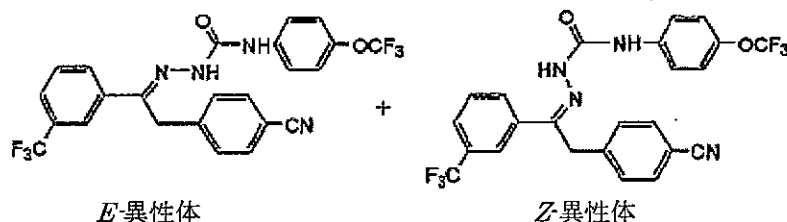
4. 分子式

$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2$

5. 分子量

506.4

6. 構造式



(原体中の含有率 *E*異性体：90%以上、*Z*異性体：10%以下)

7. 開発の経緯

メタフルミゾン[®]は、1989年に日本農薬株式会社により開発されたトリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤である。本剤は、昆虫の神経細胞のNa⁺チャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害すると考えられる。合成ピレスロイド系殺虫剤とは異なる作用機構でインドキサカルブと同様に電位依存性Na⁺チャンネルに作用すると考えられる。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（だいず、さといも等）及び魚介類の基準値設定要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、メタフルミゾンのベンゾニトリル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[ben- ^{14}C]メタフルミゾン」という。）及びトリフルオロメトキシフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[trf- ^{14}C]メタフルミゾン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、メタフルミゾンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ben- ^{14}C]メタフルミゾン若しくは[trf- ^{14}C]メタフルミゾンを低用量（30 mg/kg 体重）又は高用量（1,000 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{1/2}$ は、[ben- ^{14}C]メタフルミゾン及び[trf- ^{14}C]メタフルミゾンでそれぞれ 38~48 時間及び 139~402 時間であった。[ben- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では血中濃度推移に雌雄間の差はなく、 C_{\max} は、雄及び雌でそれぞれ 0.15 及び 0.18 mg/L、その T_{\max} はそれぞれ投与 10 及び 12 時間後であった。[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの低用量投与群では C_{\max} は[ben- ^{14}C]メタフルミゾン投与時より高く、雄で 15 時間後に 0.30 mg/L、雌で 23 時間後に 0.22 mg/L であった。 $T_{1/2}$ も雄で 139 時間、雌で 325 時間と長く、[ben- ^{14}C]メタフルミゾンに比べ 3~7 倍であった。これは、トリフルオロメトキシフェニル環を有する[trf- ^{14}C]メタフルミゾンの代謝物が、血球成分と吸着あるいは結合した結果と推定された。（参照 2）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[ben- ^{14}C]メタフルミゾン				[trf- ^{14}C]メタフルミゾン			
	30		1,000		30		1,000	
投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	10	12	32	27	15	23	48	23
C_{\max} ($\mu\text{g/L}$)	0.146	0.183	1.67	2.18	0.304	0.224	3.95	6.43
$T_{1/2}$ (hr)	44	48	38	42	139	325	230	402
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$)	8.5	9.0	82.3	76.5	66.1	102	1,460	2,550

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] より得られた、投与後 72 時間の胆汁、尿中及びカー

カス²中の残存放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で 2.7~7.3%、高用量投与群で 0.8~1.9%であった。

(2) 分布 (単回投与)

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは [trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、肝臓、脂肪、副腎、甲状腺、膵臓及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。消化管及び脂肪を除くほとんどすべての組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となり、以後経時的に減少し、投与 168 時間後には、大部分の組織及び臓器中放射能は 0.1% TAR 未満に減衰した。しかし、脂肪中の放射能濃度は最終投与 48 時間後 (低用量投与群)、又は 168 時間後 (高用量投与群) まで増加し続けた。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与時には、消化管、脂肪、肝臓、副腎、膵臓、甲状腺及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。ほとんどの組織及び臓器中の残留放射能濃度は、投与量に関わらず雌雄ともに血液の T_{max} 付近で最高値となった。肝臓及び血漿中の放射能濃度は、初期の時点で最高値となった。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
低用量	[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	消化管(4.72), 肝(3.93), 脂肪(3.65), 副腎(2.75), 甲状腺(1.57), 膵(1.49), 腎(1.29), 脾(0.54), 骨髄(0.47), 血漿(0.19), 血液(0.11)	脂肪(4.99), 肝(1.59), 膵(0.91), 副腎(0.71), 消化管(0.34), 甲状腺(0.33), 腎(0.31), 脾(0.14), 骨髄(0.10), 血液(0.03), 血漿(0.02), 赤血球(0.02)
		雌	消化管(4.84), 脂肪(3.89), 肝(3.04), 副腎(2.85), 腎(1.11), 甲状腺(1.02), 骨髄(0.43), 脾(0.41), 血漿(0.13), 血液(0.09), 赤血球(0.06)	脂肪(6.96), 肝(1.34), 副腎(1.12), 消化管(0.54), 甲状腺(0.40), 腎(0.37), 脾(0.20), 骨髄(0.16), 血漿(0.03), 血液(0.03), 赤血球(0.03)
	[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	雄	脂肪(4.92), 消化管(4.84), 副腎(2.91), 肝(2.70), 膵(2.17), 甲状腺(1.58), 腎(1.55), 脾(0.67), 骨髄(0.60), 赤血球(0.45), 血液(0.33), 血漿(0.26)	脂肪(2.12), 赤血球(0.52), 血液(0.31), 肝(0.18), 副腎(0.17), 膵(0.14), 消化管(0.14), 腎(0.14), 胸腺(0.13), 甲状腺(0.10), 脾(0.08), 骨髄(0.05), 血漿(0.01)
		雌	脂肪(6.53), 副腎(5.08), 肝(3.47), 消化管(3.47), 膵(2.60), 甲状腺(2.01), 腎(1.87), 脾(0.81), 骨髄(0.57), 赤血球(0.34), 血液(0.33), 血漿(0.14)	脂肪(4.23), 皮膚(0.69), 消化管(0.46), 副腎(0.45), 赤血球(0.43), 甲状腺(0.32), 膵(0.31), 血液(0.30), 肝(0.28), 腎(0.24), 脾(0.12), 骨髄(0.09), 血漿(0.02)

²⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下、同じ)

高用量	[ben- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(34.7), 肝(18.7), 消化管(14.1), 副腎(12.1), 脾(11.8), 甲状腺(4.62), 腎(3.28), 脾(1.94), 骨髄(1.49), 血漿(0.42), 血液(0.37), 赤血球(0.31)	脂肪(73.3), 肝(22.8), 脾(11.4), 副腎(9.58), 甲状腺(5.02), 腎(4.41), 消化管(4.41), 骨髄(2.67), 脾(2.02), 血漿(0.73), 血液(0.55), 赤血球(0.49)
		雌	消化管(141), 脂肪(56.0), 肝(28.0), 副腎(22.9), 脾(18.9), 甲状腺(7.36), 腎(6.48), 骨髄(4.48), 脾(3.81), 血漿(1.02), 血液(0.71), 赤血球(0.51)	脂肪(93.2), 肝(36.2), 副腎(25.0), 脾(22.1), 消化管(15.8), 腎(10.0), 胸腺(9.96), 骨髄(9.38), 甲状腺(7.85), 脾(7.79), 脾(5.72), 血漿(1.31), 赤血球(1.20), 血液(1.15)
	[trf- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(85.7), 消化管(19.6), 副腎(17.6), 肝(14.2), 脾(10.9), 赤血球(9.30), 脾(8.99), 腎(7.57), 血液(6.31), 脾(4.37), 骨髄(2.47), 血漿(1.75)	脂肪(13.6), 赤血球(10.0), 血液(6.66), 副腎(2.13), 脾(1.88), 肝(1.65), 脾(1.60), 甲状腺(1.33), 腎(1.19), 消化管(1.10), 脾(1.06), 骨髄(0.69), 血漿(0.25)
		雌	消化管(96.6), 脂肪(33.3), 副腎(18.1), 肝(16.5), 赤血球(10.4), 甲状腺(6.60), 腎(5.95), 血液(4.62), 下垂体(4.26), 骨髄(3.83), 脾(3.71), 脾(2.67), 血漿(2.37)	脂肪(31.6), 赤血球(6.18), 血液(3.97), 副腎(3.91), 消化管(3.10), 肝(2.29), 甲状腺(2.01), 腎(1.60), 脾(1.21), 脾(0.87), 骨髄(0.66), 血漿(0.21)

- 1) 低用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
高用量投与群、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 36 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 12 時間後。
2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾンは 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンは 288 時間後。

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] で得られた糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた尿及び胆汁中の代謝物について、代謝試験が実施された。

尿及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

糞中における主要成分は親化合物であり、92%TRR 以上を占めた。

尿中からは、親化合物は検出されず、主要代謝物として[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I 及び L が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン低用量投与群では P 及び E、高用量投与群では O がそれぞれ検出された。

胆汁からは、親化合物は検出されず、主要代謝物として[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では I が、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では Q、S 及び T (いずれも 0.2% TAR 未満) がそれぞれ検出された。(参照 2)

表 3 尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	部位	代謝物
[ben- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	低用量	雄	尿	F(0.04), I(0.03), J(0.03), L(0.17), その他(0.03)
			胆汁	I(1.56), F(0.56), J(0.50), D(0.17), K(0.12), L(0.10), その他(0.69)
		雌	尿	L(0.21), I(0.16), J(0.05), F(0.01), その他(0.07)
			胆汁	I(0.93), F(0.60), J(0.29), D(0.10), L(0.09), K(0.08), その他(0.61)
	高用量	雄	尿	I(0.09), L(0.08), F(0.01), J(0.01), その他(0.01)
			胆汁	I(0.68), J(0.16), K(0.06), D(0.05), F(0.03), L(0.03), その他(0.29)

[trf- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン		雌	尿	I(0.18), L(0.11), J(0.03), F(0.02), その他(0.06)
			胆汁	I(0.31), J(0.08), D(0.04), K(0.03), L(0.02), F(0.01), その他(0.21)
	低用量	雄	尿	P(0.16), E(0.10), N(0.03), O(0.02), M(0.01), その他(0.08)
			胆汁	T(0.11), S(0.10), Q(0.03), その他(0.56)
		雌	尿	E(0.16), P(0.15), N(0.02), O(0.01), M(0.00), その他(0.06)
			胆汁	T(0.08), S(0.05), Q(0.02), その他(0.35)
	高用量	雄	尿	O(0.18), P(0.10), E(0.03), M(0.01), N(0.01), その他(0.07)
			胆汁	S(0.04), Q(0.02), T(0.02), その他(0.22)
		雌	尿	O(0.24), P(0.08), E(0.02), M(0.02), N(0.00), その他(0.04)
			胆汁	S(0.03), T(0.02), Q(0.01), その他(0.14)

以上、メタフルミゾンにはラットに投与されると、そのほとんどは未変化体として糞中に排泄された。体内に吸収されたメタフルミゾンの主要代謝経路は、①ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解により *p*-(トリフルオロメトキシ)アニリン(E) 及びフェナシルベンゾニトリル誘導体(D)の生成及び②ベンゾニトリル環もしくはトリフルオロメトキシフェニル環の水酸化であると考えられた。①の反応の後、さらにマロン酸、シュウ酸、グリシンもしくはグルクロン酸との抱合体形成が、一方、②の反応の後では、メタフルミゾン分子内のフッ素 1 原子がグルタチオン抱合される経路がそれぞれ考えられた。(参照 2)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。投与後 168 時間までの尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要排泄経路は、性、投与量及び標識位置の違いにかかわらず糞中であつた。(参照 2)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量(mg/kg 体重)	[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン				[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン			
	30		1,000		30		1,000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	0.87	0.74	2.20	2.27	1.5	1.08	3.11	2.09
糞	95.0	94.4	112	103	89.3	88.6	89.9	92.3

*: ケージ洗浄液を含む。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄4匹）に[ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能は表5に示されている。いずれの性、投与量及び標識体においても、投与後72時間に回収された総放射能は総投与放射能（TAR）の10%未満であった。投与量によらず、吸収されたメタフルミゾンの大部分は胆汁中へ排泄されたが、その量は低用量及び高用量で、それぞれ0.9~4.7%TAR及び0.2~1.3%TARであった。尿中への排泄率は非常に低く、低用量、高用量ともに0.5%TAR未満であった。（参照2）

表5 投与後72時間の胆汁、尿、消化管及びカーカスにおける放射能(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C] メタフルミゾン	低用量	雄	4.7	0.3	0.0	2.3
		雌	3.7	0.5	0.1	2.4
	高用量	雄	1.3	0.2	0.0	0.4
		雌	0.7	0.4	0.0	0.3
[trf- ¹⁴ C] メタフルミゾン	低用量	雄	1.2	0.5	0.0	1.0
		雌	0.9	0.3	0.0	1.7
	高用量	雄	0.3	0.3	0.0	0.3
		雌	0.2	0.3	0.0	0.3

*：ケージ洗浄液を含む。

(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄

SDラット（一群雌雄各3匹）に[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、低用量で14日間反復経口投与した。試験期間中、定期的に尿、糞及びケージ洗浄液を採取した。[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、最終投与後168時間まで、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群については、288時間まで定期的に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

14日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度は表6に、14日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度は表7に示されている。

投与した放射能の大部分（71.5~89.9%TAR）は糞中から回収され、尿（ケージ洗浄液を含む）からも1.6~4.7%TARの少量の放射能が検出された。組織中には、と殺時間に依存して1.1~15.2%TARの放射能が検出された。

主要な臓器・組織中の残留放射能分布において、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で、最終投与168時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、肝臓、膵臓、卵巣（雌）、副腎、皮膚及び消化管であった。最終投与168時間後において、雌

では雄よりも組織中に残存する放射能が高かった。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群で最終投与 288 時間後に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、赤血球、血液、皮膚及び副腎であった。

標識位置に関わらず、放射能が高濃度で維持された組織は脂肪であった。
[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群では[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群に比べ、赤血球及び血液に高濃度の放射能が検出された。

放射能濃度の高かった組織、すなわち筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び血漿中の放射能を抽出、分析した。いずれの組織においても、抽出率には顕著な性差あるいは標識位置による差は認められなかった。組織中に残存する放射能を抽出すると、大部分が親化合物として存在した。親化合物以外にもいくつかの代謝物が検出されたが、いずれも微量成分であった。14 日間反復投与後の筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中の親化合物濃度を、単回投与の結果と比較すると、30 mg/kg 体重の用量ではそれぞれ 26 (筋肉)、13 (肝臓)、13 (腎臓)、43 (脂肪) 及び 26 (血漿) 倍高かった。投与後 168 時間においてこれらの臓器を含めてすべての臓器・組織中放射能は顕著に減衰した。(参照 2)

表 6 14 日間反復投与後の尿、糞及び組織中放射能濃度 (%TAR)

標識体		[ben- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後時間	10	2.7	71.5	15.2	4.3	76.3	9.6
	48	3.4	82.5	4.7	4.7	80.7	4.3
	168	3.1	88.1	1.8	4.2	81.0	3.3
標識体		[trf- ¹⁴ C]メタフルミゾン					
性別		雄			雌		
試料		尿*	糞	組織	尿*	糞	組織
最終 投与後時間	12	3.0	82.1	6.2	2.1	79.0	10.2
	168	3.2	87.7	1.7	2.0	88.4	2.4
	288	3.4	88.1	1.1	1.6	89.9	1.4

* : ケージ洗浄液を含む。

表 7 14 日間反復投与後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
[ben- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(153), 副腎(47.6), 消化管(40.2), 脾 (29.6), 肝(20.3), 甲状腺(13.3), 腎(11.4), 骨 髄(7.19), 脾(6.34), 皮膚(4.63), 血漿(1.64), 血液(1.32), 赤血球(1.16)	脂肪(69.0), 肝(13.9), 脾(10.4), 副腎(7.17), 皮膚(4.39), 消化管(3.55), 甲状腺(2.63), 腎 (2.52), 脾(1.37), 筋肉(1.34), 骨髄(1.30), 赤 血球(0.44), 血液(0.42), 血漿(0.21)

	雌	脂肪(144), 骨髄(69.2), 副腎(53.1), 脾(39.8), 子宮(38.0), 卵巣(32.4), 消化管(25.2), 甲状腺(17.8), 腎(15.9), 脾(10.1), 肝(5.30), 血漿(2.55), 血液(2.06), 赤血球(1.69), 皮膚(1.37)	脂肪(95.2), 皮膚(22.0), 肝(16.1), 脾(14.8), 卵巣(13.4), 副腎(12.3), 子宮(8.63), 消化管(7.76), 甲状腺(5.72), 骨髄(5.12), 腎(4.80), 脾(2.54), 赤血球(0.62), 血液(0.56), 血漿(0.40)
[trf- ¹⁴ C] メタフルミ ゾン	雄	脂肪(56.5), 副腎(17.0), 脾(15.1), 消化管(12.9), 肝(11.8), 赤血球(11.2), 皮膚(9.38), 血液(8.62), 腎(6.23), 脾(4.22), 骨髄(3.10), 血漿(1.14)	脂肪(32.2), 赤血球(10.6), 血液(6.56), 副腎(3.01), 皮膚(2.93), 肝(2.39), 消化管(2.38), 腎(1.81), 脾(1.71), 骨髄(1.00), 血漿(0.21)
	雌	脂肪(58.9), 肝(23.4), 消化管(18.2), 赤血球(17.9), 脾(16.3), 皮膚(15.1), 卵巣(14.2), 血液(12.6), 子宮(12.6), 腎(12.5), 脾(7.28), 副腎(6.81), 骨髄(6.81), 血漿(2.80)	脂肪(39.0), 赤血球(7.22), 皮膚(5.89), 血液(4.90), 副腎(4.79), 消化管(4.28), 卵巣(3.66), 子宮(3.66), 脾(3.55), 肝(2.43), 腎(1.96), 脾(1.69), 骨髄(1.30), 血漿(0.23)

- 1) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 10 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 12 時間後。
2) [ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 168 時間後、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群は 288 時間後。

(6) 28 日間反復投与による脂肪組織への分布及び代謝

SD ラット (一群雌各 30 匹) に[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを 30 mg/kg 体重/日 (溶媒 : 0.5% CMC) で 28 日間反復経口投与し、脂肪組織内分布及び代謝試験が実施された。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 28 日後に最高濃度 (918 µg/g) となり、投与終了後 2 相性の減衰を示し、63 日後に 68.2 µg/g となった。初期及び終期半減期は 2.1 及び 17.0 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 5.35、6.67、108 及び 59.1 µg/g であり、その後 2 相性の減衰を示し、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 1.5~2.2 及び 11.4~19.7 日であった。

[trf-¹⁴C]メタフルミゾン投与群の脂肪組織では、投与開始 21 日後に最高濃度 (1,020 µg/g) となり、投与終了後 2 相性の減衰を示し、63 日後には 69.2 µg/g となった。初期及び終期半減期は 5.2 及び 14.6 日であった。その他の組織の放射能濃度は血球、血漿、肝臓及び腎臓において投与 28 日後に 36.8、3.31、36.0 及び 26.9 µg/g であり、その後 2 相性の減衰を示し、残留放射能濃度は脂肪組織より低かった。初期及び終期半減期は 2.3~6.2 及び 17.9~46.3 日であった。

脂肪組織中への蓄積性は認められなかった。また、代謝物は認められず、親化合物のみ認められた。(参照 48、49)

2. 植物体内運命試験

(1) キャベツ

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、栽培開始 106、113、120 及び 127 日後のキャベツ (品種名 : Charmant) に 280 g ai/ha 相当の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 0、3 及び 7 日後に葉部を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの総残留放射能濃度は処理 3 日後でそれぞれ 9.71 及び 14.1 mg/kg、7 日後でそれぞれ 13.8 及び 14.7 mg/kg であった。両標識体とも抽出性放射能として 99.2~99.4%TRR 検出され、特にメタノール画分に 98.7~99.1%TRR 存在した。

抽出性放射能を分析した結果、親化合物 (*E*異性体及び*Z*異性体)が 7.33~14.4 mg/kg (75.5~98.3%TRR) 検出された。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比) は処理 7 日後で 7 : 2~8 : 2 であった。主要代謝物として、D が処理 3 日及び 7 日後に、それぞれ 1.56 及び 2.09 mg/kg (16.0 及び 15.1%TRR) 検出された。他に C、G 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 3)

(2) トマト

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、圃場あるいは温室で栽培中のトマト(品種名: Roma)に、280 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布し、植物体内運命試験が実施された。最終処理 2 時間後及び 7 日後に成熟したトマト果実を採取し、試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理後の総残留放射能濃度は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.60 (圃場)~0.78 (温室)、処理 7 日後で 0.34~0.52 mg/kg、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 2 時間後で 0.39~0.40 mg/kg、処理 7 日後で 0.30 mg/kg (圃場、温室とも)であった。両標識体ともに残留放射能の大部分(93.8~98.0%TRR)がアセトニトリル抽出画分に存在した。非抽出性画分中には 2.0~6.2%TRR しか検出されなかった。

抽出性放射能の代謝物分析の結果、両標識体ともに、親化合物 (*E*異性体及び*Z*異性体)が最も高濃度に検出され、処理 2 時間後及び 7 日後における残留濃度はそれぞれ 0.32~0.57 mg/kg (62.4~83.7%TRR) 及び 0.20~0.38 mg/kg (59.1~82.7%TRR) であった。メタフルミゾンの異性体比 (*E/Z*比) は、いずれの標識体あるいは栽培条件においても処理 2 時間後で約 5 : 5、処理 7 日後で約 4 : 6 であり、処理後速やかに *E*異性体から *Z*異性体への異性化が生じることが示唆された。主代謝物として D が、処理 2 時間後及び 7 日後にそれぞれ 0.08~0.12 mg/kg (12.6~15.7%TRR) 及び 0.04~0.06 mg/kg (11.5~11.9%TRR) 検出された。他に C、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。(参照 4)

(3) ワタ

フロアブル剤に調製した[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、ワタ(品種名: Acala Maxxa)に 333~339 g ai/ha の用量で 1 回/週の頻度で 6 回散布して、植物体内運命試験が実施された。最終処理 21 日後に種子綿及びジントラッシュ(茎、葉、包葉などの綿繰り後の副産物)を採取し、種子綿のコツ

トンを操ってリント（長い綿毛）とアンデリントコットンシード（短い地毛が付いた状態の種子）を得て、アンデリントコットンシード及びジントラッシュを試料とした。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾン処理 21 日後の総残留放射能濃度は、アンデリントコットンシードで 0.14~0.37 mg/kg、ジントラッシュで 29.3~19.2 mg/kg であった。また、アンデリントコットンシードでは 84.5~84.8%TRR が、ジントラッシュでは 97.0~97.2%TRR が抽出性放射能として検出された。

抽出性放射能を分析した結果、アンデリントコットンシードのメタノール抽出画分中から、親化合物（*E*異性体及び*Z*異性体）、D、F、C 及び E が検出された。いずれの標識体を処理した場合においても、親化合物（*E*異性体及び*Z*異性体）が最も多く、0.07~0.13 mg/kg（33.7~46.4%TRR）検出された。異性体比（*E/Z*比）は 4:5~5:5 であった。主要代謝物として D が、処理 21 日後に 0.06 mg/kg（16.6%TRR）検出された。他に C、E、F 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ジントラッシュのメタノール/アセトニトリル抽出画分中から、親化合物（*E*異性体及び*Z*異性体）、D、F 及び C が検出された。処理した標識体によらず親化合物（*E*異性体及び*Z*異性体）が最も多く、12.5~14.1 mg/kg（48.1~64.7%TRR）検出された。異性体比（*E/Z*比）は、4:6 であった。主要代謝物はアンデリントコットンシードと同様 D であり、処理 21 日後に 3.83 mg/kg（13.1%TRR）検出された。他に F、C 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

以上の結果から植物体内におけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、*E*異性体から*Z*異性体への異性化、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による D の生成とベンジル部位の水酸化による G の生成とこれに続く閉環による C の生成及び加水分解による F の生成であると考えられた。（参照 5）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、砂壤土（Princeton, NJ [米国]）に 0.8 mg/kg 乾土（880 g ai/ha 相当）の濃度で添加し、暗条件下 20 ±2°C で 364 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。処理直後(0 日)、処理 14、28、61、100、120、187、273 及び 364 日後に土壌を採取し、分析した。

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン及び[trf-¹⁴C]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 94.4~110%TAR であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に 104~108%TAR であったが、処理 364 日後（試験終了時）には 35.7~43.0%TAR

に減少した。非抽出性放射能は、処理直後に 0.8~1.1%TAR であったが、364 日後には 20.8~38.1%TAR に増加した。試験終了時まで CO₂ は 8.2~28.6%TAR 検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

メタフルミゾンの推定半減期は 186~209 日であった。

メタフルミゾンは処理直後の 100~103%TAR から経時的に減少し、処理 364 日後には 23.2~30.0%TAR となった。メタフルミゾンの異性体比 (E/Z 比) は、処理直後に約 90 : 10 であったが、処理 364 日後には約 63~73 : 27~37 に変化した。このことから、好氣的土壌条件下において、E 異性体から Z 異性体への変換、あるいは E 異性体が分解しやすいことが示唆された。処理 364 日後に主要分解物として CO₂ が 8.2~28.6%TAR、C が 7.2~7.5%TAR、G が 2.1~2.3%TAR 検出された。

以上の結果から、メタフルミゾンの好氣的土壌中での主要代謝経路は、E 異性体から Z 異性体への異性化、ベンジル部位の水酸化 (G) と、その後閉環による C の生成、また、ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による D 及び H の生成を経て、最終的にはそれら分解物は土壌微生物により CO₂ まで分解されると推察された。(参照 6)

(2) 土壌吸着試験

メタフルミゾンの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌 (宮崎、埼玉岡部、栃木及び埼玉白岡) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 329~648、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 10,200~52,200 であった。吸着係数は大きく、メタフルミゾンの地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン又は[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを pH 4 及び 5 (フタル酸水素カリウム緩衝液)、7 及び 9 (トリス塩酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 1.6 µg/L となるように加えた後、25°C で、30 日間 (pH 5 においては 32 日間) インキュベートし、メタフルミゾンの加水分解試験が実施された。

その結果、25°C 条件下、30 日後の pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液におけるメタフルミゾン (E 異性体及び Z 異性体) の残存率は、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 2.4、47.6、87.5 及び 85.9%TAR であり、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンにおいてはそれぞれ 3.5、44.3、93.8 及び 86.9%TAR であった。メタフルミゾンの推定半減期は pH 4、5、7 及び 9 の緩衝液において、6~7、27~31、304~648 及び 218~249 日であった。

以上の結果から、メタフルミゾンは酸性条件下では加水分解され、中性及びアルカリ性条件下では比較的安定であった。主な加水分解物は[ben-¹⁴C]メタフルミ

ゾン添加時は D (最大 88.5 %TAR、pH 4、処理 30 日後)、[trf-¹⁴C]メタフルミゾン添加時は H が緩衝液中のフタル酸カリウムと反応して生成したアミド体とイミノ体 (最大合計値 73.8%TAR、pH 4、処理 14 日後) であり、その他の未同定分解物は 10%TAR 未満であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[ben-¹⁴C]メタフルミゾン若しくは[trf-¹⁴C]メタフルミゾンを、蒸留水 (pH 5.66~5.69) 又は自然水 (大阪府河内長野市地下水、pH 7.88) に 0.895 µg/L となるように加えた後、25±2°C で 15 日間キセノン光照射 (光強度 96.1~104.3 W/m²、測定波長 280~800 nm) し、水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、メタフルミゾンは速やかに分解し、処理 15 日後のメタフルミゾン (*E* 異性体及び *Z* 異性体) の残留率は蒸留水で 5.1~23.9%TAR、自然水で 12.7~21.9%TAR であった。主要分解物として、蒸留水中及び自然水中いずれにおいても、[ben-¹⁴C]メタフルミゾンでは F 及び U、[trf-¹⁴C]メタフルミゾンでは TLC 原点及び原点付近に局在する極性分解物群が多く認められた。その他、照射時間の増加に伴い複数の未同定分解物の生成が認められたが、個々の分解物は 10%TAR 以下であった。また、*E*-異性体から *Z*-異性体への異性化が示唆された。

メタフルミゾンの推定半減期は蒸留水中で 3.7~7.1 日、自然水中で 5.4~6.7 日、自然太陽光 (北緯 35° [東京]、春[4 月~6 月]) 下の推定半減期に換算すると、蒸留水中で 3.6~7.5 日、自然水中で 5.3~7.1 日と算出された。(参照 9)

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城) 及び沖積・埴壤土 (高知) を用いて、メタフルミゾン (*E*-異性体及び *Z*-異性体) 及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 10)

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			メタフルミゾン	メタフルミゾン +分解物 C
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	119 日	142 日
		沖積・埴壤土	51 日	53 日
圃場試験	750 g ai/ha	火山灰・軽埴土	101 日	101 日
		沖積・埴壤土	94 日	95 日

*: 容器内試験で原体、圃場試験で 25%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

はくさい、だいず等を用いて、メタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

メタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 C 及び D の最大残留値は、メタフルミゾン（*E*異性体）が最終散布 1 日後のサラダ菜に 16.1 mg/kg、メタフルミゾン（*Z*異性体）が最終散布 1 及び 3 日後のサラダ菜に 18.7 mg/kg、代謝物 C が最終散布 3 日後のはくさいに 0.07 mg/kg、代謝物 D が最終散布 7 日後のだいこん(葉)に 4.62 mg/kg であった。（参照 11、45～47）

(2) 後作物残留試験

レタス及びだいこんを用いて、メタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 C 及び D を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。メタフルミゾン（*E*異性体及び*Z*異性体）、代謝物 C 及び D の残留値はすべて定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照 12）

表 9 後作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用 量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					メタフルミゾン <i>E</i> 異性体		メタフルミゾン <i>Z</i> 異性体		代謝物 C		代謝物 D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (露地) 茎葉 2005年	1	750 g ai/ha	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 葉部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) 根部 2005年	1	750 g ai/ha	3	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) ・散布には25%フロアブル剤を使用した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

(3) 魚介類における最大推定残留値

メタフルミゾンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メタフルミゾンの水産 PEC は 0.028 µg/L、BCF は 7,900 (魚種:ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 1.11 mg/kg であった。(参照 52)

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メタフルミゾン (E 及び Z 異性体) 及び代謝物 D を暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている。詳細は別紙 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からメタフルミゾンが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減がないものとの仮定の下に行った。

表 10 食品中より摂取されるメタフルミゾン及び代謝物 D の推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児(1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 54.2kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	796	323	638	817

7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 13)

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄: 3 雌: 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	一般状態(FOB)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	睡眠時間 (ヘキソバルビ タール睡眠)	ICR マウ ス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

循環器系	血圧・心拍数	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 8	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重で炭末輸 送能の低下
腎機能	尿量・尿中電解質	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血液	血液学的検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	溶血検査	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

—：最少作用量を設定できなかった。

注：経口投与の溶媒には 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メタフルミゾンのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 14~16)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし 雄 1 例死亡*
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：逃避行動、過呼吸、 うずくまり、被毛の汚れ 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

*：他の動物において死亡及び中毒症状が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

Z 異性体及び代謝物 C のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 17~18)

表 13 急性毒性試験概要(原体中異性体及び代謝物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	△異性体	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	雌雄：全身状態の悪化、 呼吸困難、立毛 死亡例なし
経口	代謝物 C	Wistar ラット 雌 6 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

その結果、2,000 mg/kg 体重においても検体投与による影響は認められなかったため、一般毒性及び神経毒性の無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 50)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性は無し、又は軽度の刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 19~20)

Hsd Poc:DH 系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 21)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体：0、30、60、300 (雄) 及び 300/200 (雌) mg/kg 体重/日 (雌は投与 3 週後より 200 mg/kg 体重/日)、溶媒：0.5%CMC 水溶液] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が (2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [12. (2)] において 90 日間投与後中間と殺した動物のデータを採用) 実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 2 週後の平均体重が対照群より 16%の低値を、体重増加量が 71%の低値を示したため、投与 3 週後からの投与量を 200 mg/kg 体重/日に変更した。同群の雌では投与 13 週後に体重増加抑制が認められた (対照群と比べ平均体重で 12%、体重増加量で 27%の減少)。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大等が、300/200 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ