

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(14) 生体機能への影響に関する試験

1) メタフルミゾンにおける薬理試験

(資料 T-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体の純度:

1. マウス及びラットの一般症状

(1) マウスにおける一般状態観察

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5 週齢、体重;雄 21.8~24.8g 雌 20.3~22.1g、  
1 群雌雄各 3 匹

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して 0、200、  
600 及び 2000mg/kg を 10ml/kg の容量で強制経口投与し、投与前、投与後 1、2、4、8  
及び 24 時間に Irwin の多次元観察法に準じて一般症状を観察した。マウスは投与前日  
の夕方から投与 8 時間後まで絶食した。

結 果: 全投与群で認められた一般症状は雌雄ともに対照群と同等であり、検体投与による作  
用は認められなかった。

(2) ラットにおける一般状態観察

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5 週齢、体重;雄 109~127g、1 群雄 5 匹

投与方法: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して 0、200、600 及び 2000mg/kg を 10ml/kg の容量で強  
制経口投与し、投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に機能観察総合評価法(FOB)  
に準じて一般症状を観察した。ラットは投与前日の夕方から投与 8 時間後まで絶食し  
た。

結 果: 全投与群で認められた一般症状は雌雄ともに対照群と同等であり、検体投与による作  
用は認められなかった。

2. 中枢神経に対する作用(マウスの麻酔作用)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5 週齢、体重;雄 23.0~28.3g、1 群雄 8 匹

投与方法: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して 0、200、600 及び 2000mg/kg を 10ml/kg の容量で強  
制経口投与し、1 時間後に 80mg/kg のヘキソバルビタールを腹腔内投与した。ヘキソバ  
ルビタール投与後、正向反射消失から回復までの睡眠時間を測定した。マウスは投与  
前日から一晩絶食した。

結 果: 結果を次頁の表に示した。

全投与群で認められたマウスのヘキソバルビタール投与による睡眠時間は対照群と同  
等であり、検体投与による有意な作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg)		睡眠時間 (分)
対照 (0.5% CMC)	-	39±16
検体	200	36±10
	600	39±10
	2000	42±12

注)表中の数値は平均±標準偏差を示す。Dunnett 検定:有意差なし

### 3. 循環器系に対する作用(ラットの収縮期血圧及び心拍数)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7週齢、体重;雄 203.0~256.3g、1群雄5匹

投与方法: 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000mg/kgを10ml/kgの容量で強制経口投与し、投与前、投与後0.5、1、2及び3時間に無麻酔下で無加温型非観血式血圧計を用いて収縮期血圧及び心拍数を測定した。測定は3クールに分けて実施した。ラットは投与前日から一晩絶食した。

結果: 結果を下表に示した。

全投与群で認められたラットの収縮期血圧及び心拍数は対照群と同等であり、検体投与による有意な作用は認められなかった。

投与量 (mg/kg)		血圧 (mmHg)					心拍数 (拍動数/分)				
		投与前	投与後(時間)				投与前	投与後(時間)			
			0.5	1	2	3		0.5	1	2	3
対照 (0.5%CMC)	-	109 ±9	111 ±10	109 ±4	109 ±3	111 ±10	426 ±16	404 ±32	393 ±26	406 ±45	413 ±26
検体	200	108 ±8	113 ±5	106 ±5	103 ±2	106 ±4	419 ±20	401 ±30	404 ±31	418 ±29	413 ±18
	600	107 ±5	104 ±4	106 ±4	107 ±3	107 ±1	419 ±16	407 ±9	400 ±25	410 ±21	409 ±24
	2000	111 ±10	113 ±13	114 ±9	112 ±11	107 ±6	423 ±28	401 ±28	408 ±27	418 ±29	411 ±26

注)表中の数値は平均±標準偏差を示す。ANOVA 検定:有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

#### 4. 消化器系に対する作用(マウスの小腸輸送能)

供試動物: Crj:CD-1(ICR)系マウス、5週齢、体重;雄 27.6~32.2g、1群雄 8匹

投与方法: 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000mg/kgを10ml/kgの容量で強制経口投与した。投与1時間後に活性炭末を10%アラビアゴム水溶液に5%の濃度で懸濁して動物あたり0.1mlを経口投与し、30分後に頸椎脱臼にて屠殺して胃から大腸までを摘出した。胃幽門部から盲腸開口部までの距離及び炭末懸濁液先端部までの炭末到達距離を測定して炭末の移行率(炭末到達距離/胃幽門部から盲腸開口部までの距離×100)を算出した。マウスは投与前日から一晩絶食した。

結果: 結果を下表に示した。

マウスの炭末移行率に対し、600mg/kg以下の投与群では影響が認められず、2000mg/kg群において炭末移行率の有意な低下が認められた。

投与量 (mg/kg)		炭末移行率 (%)
対照 (0.5% CMC)	-	55±6
検体	200	55±5
	600	50±9
	2000	44±7 **

注)表中の数値は平均±標準偏差を示す。Dunnett検定、\*\*：p<0.01

#### 5. 腎機能に対する作用(ラットの尿量及び尿中電解質)

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5週齢、体重;雄 103~120g、1群雄 5匹

投与方法: 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000mg/kgを10ml/kgの容量で強制経口投与し、投与直後に生理食塩液2.5ml/100gを経口負荷した。動物は採尿ケージに1匹ずつ収容し、6時間まで採尿して、尿量を測定した。その後、遠心分離した上清を用い尿中Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>濃度を全自動電解質分析装置で測定した。ラットは投与前日から一晩絶食し、さらに実験開始から終了まで絶食及び絶水とした。

結果: 結果を次頁の表に示した。

全投与群で認められたラットの尿量、尿中Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>ならびにCl<sup>-</sup>濃度は対照群と同等であり、検体投与による有意な作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg)		尿量 (ml/100g)	Na <sup>+</sup> 排泄量 ( $\mu$ Eq/100g)	K <sup>+</sup> 排泄量 ( $\mu$ Eq/100g)	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup> 排泄量 ( $\mu$ Eq/100g)
対照 (0.5% CMC)	-	2.0 $\pm$ 0.3	208 $\pm$ 34	106 $\pm$ 30	2.03 $\pm$ 0.42	185 $\pm$ 33
検体	200	1.8 $\pm$ 0.5	167 $\pm$ 64	92 $\pm$ 19	1.78 $\pm$ 0.59	144 $\pm$ 49
	600	1.7 $\pm$ 0.3	197 $\pm$ 41	82 $\pm$ 37	2.67 $\pm$ 0.86	175 $\pm$ 27
	2000	2.2 $\pm$ 0.8	235 $\pm$ 74	106 $\pm$ 39	2.26 $\pm$ 0.46	204 $\pm$ 48

注)表中の数値は平均 $\pm$ 標準偏差を示す。Dunnett 検定:有意差なし

## 6. ラットの血液学的検査及び溶血試験

### (1) 血液学的検査

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5週齢、体重;雄114~133g、1群雄5匹

投与方法: 検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000mg/kgを10ml/kgの容量で強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタールナトリウム40mg/kgを腹腔内投与し、麻酔下で後大静脈より採血した。血液はEDTA-2Kあるいは3.3%クエン酸ナトリウムの添加により抗凝固処理した。EDTA-2Kを添加した血液は自動血球計数装置を用いて赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、血小板数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)を算出した。さらに白血球百分率をMay-Giemsa染色した塗沫標本を用いて顕微鏡下の視算法で測定した。プロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)はクエン酸ナトリウムを添加した血液から得た血漿を用いて全自動血液凝固測定装置で測定した。ラットは投与前日から一晩絶食した。

結 果: 結果を次頁の表に示した。

白血球百分率の単球細胞の割合が200mg/kg群でのみ有意に増加した。しかし、その変化は軽微であり、用量相関性がみられなかったことから、検体の影響によるものではないと判断された。その他の検査項目及び血液凝固能はすべての投与群で対照群と同等であり、検体投与による有意な作用は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg)	WBC ( $\times 10^2/\mu$ )	RBC ( $\times 10^4/\mu$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	PLT ( $\times 10^4/\mu$ )	
対照 (0.5% CMC)	-	54 $\pm$ 10	623 $\pm$ 24	14.0 $\pm$ 0.8	40.9 $\pm$ 2.0	65.6 $\pm$ 1.5	22.5 $\pm$ 1.5	34.3 $\pm$ 0.4	121.5 $\pm$ 9.7
検体	200	63 $\pm$ 16	631 $\pm$ 48	14.2 $\pm$ 0.6	41.6 $\pm$ 1.1	66.1 $\pm$ 3.4	22.6 $\pm$ 1.0	34.3 $\pm$ 0.9	120.7 $\pm$ 7.4
	600	47 $\pm$ 15	605 $\pm$ 39	14.0 $\pm$ 0.5	40.8 $\pm$ 1.6	67.5 $\pm$ 3.6	23.1 $\pm$ 1.0	34.2 $\pm$ 0.5	114.3 $\pm$ 8.9
	2000	45 $\pm$ 6	647 $\pm$ 28	14.5 $\pm$ 0.5	42.6 $\pm$ 1.8	65.8 $\pm$ 0.7	22.4 $\pm$ 0.2	34.1 $\pm$ 0.5	130.2 $\pm$ 13.3

投与量 (mg/kg)	PT (秒)	APTT (秒)	白血球百分率(%)						
			好塩基 球	好酸球	桿状核 好中球	分葉核 好中球	リンパ球	単球	
対照 (0.5% CMC)	-	15.8 $\pm$ 0.2	11.9 $\pm$ 1.1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	10 $\pm$ 7	90 $\pm$ 6	0 $\pm$ 6
検体	200	15.8 $\pm$ 0.4	13.0 $\pm$ 1.8	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	6 $\pm$ 2	93 $\pm$ 2	1 $\pm$ 1*
	600	15.8 $\pm$ 0.4	13.4 $\pm$ 0.5	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	9 $\pm$ 7	91 $\pm$ 7	0 $\pm$ 0
	2000	15.7 $\pm$ 0.6	11.5 $\pm$ 2.0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	8 $\pm$ 5	92 $\pm$ 5	0 $\pm$ 0

注) 表中の数値は平均 $\pm$ 標準偏差を示す。Dunnett の検定、\*: p < 0.05

## (2) 溶血試験

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、5週齢、体重:雄 117~130g、1群雄 5匹

投与方法: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して 0、200、600 及び 2000mg/kg を 10ml/kg の容量で強制経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタールナトリウム 40mg/kg を腹腔内投与し、麻酔下で後大静脈より採血した。血液は 3.3%クエン酸ナトリウムの添加により抗凝固処理を行った後、遠心分離し、血漿を採取した。ダブルビーム分光光度計(540nm)を用いて血漿中のヘモグロビン濃度を測定し、溶血の程度を評価した。ラットは投与前日から一晩絶食した。

結果: 結果を次頁の表に示した。

全投与群においてラットの血中ヘモグロビンは検出されず、溶血は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量 (mg/kg)		ヘモグロビン濃度 (g/dl)
対照 (0.5% CMC)	-	N.D.
検体	200	N.D.
	600	N.D.
	2000	N.D.

注)N.D.: 検出されず。

以上の試験結果より、検体は消化器系への抑制作用を示唆したが、その発現用量は 2000mg/kg と極めて高いものであった。中枢神経系、循環器系、腎機能及び血液系への作用を検討した結果、いずれにおいても検体投与の影響を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

「マウス及びラットにおける生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/ 群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般 症 状	一般状態 [Irwin 法] (マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂3 匹 ♀3 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
	一般状態 [機能観察総 合評価法] (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂5 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
中 枢 神 経 系	ヘキソバルビ タール睡眠 (マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂8 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
循 環 器 系	血圧、心拍数 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂5 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
消 化 器 系	小腸炭末輸 送能 (マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂8 匹	2000	600	2000mg/kg の投与群で炭末移行率の低下が認められた。
腎 機 能	尿量、尿中電 解質 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂5 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
血 液 系	血液学的検査 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂5 匹	-	2000	影響は認められなかつた。
	溶血検査 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0、200、600、 2000	♂5 匹	-	2000	影響は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 原体中異性体及び代謝物

### 1) 急性経口毒性

#### ① Z-異性体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体の純度:

供試動物: Sprague-Dawley (CrI:CD®) 系雌雄ラット、雄約 7~8 週齢 雌約 9~10 週齢、体重; 雄 235~253g 雌 218~228g、1 群雌雄各 3 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して、5000mg/kg(限界濃度)の用量で単回強制経口投与した。投与容量は 20ml/kg とした。ラットは投与前に少なくとも 16 時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状を投与日は投与後数回観察し、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。生死については、平日は 1 日 2 回、土曜、日曜及び祝日は 1 日 1 回確認した。最終屠殺時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	強制経口
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与 4 時間後から発現し、 5 時間後まで持続
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

中毒症状としては、全動物において投与 4 及び 5 時間後に全身状態の悪化、呼吸困難及び立毛が認められたが、それ以降、異常はみられなかった。  
体重及び剖検所見において異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 代謝物 (C)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料T-27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度:

供試動物: Wistar(CrlGlxBrHan;WI)系雌ラット、約 14~18 週齢、体重: 198~204g、1 群 6 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して、毒性等級法に従って強制経口投与した。すなわち 2000mg/kg の用量で最初に 3 匹の動物に強制経口投与した。死亡がみられなかったため、さらに 3 匹の動物に 2000mg/kg を強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とし、ラットは投与前に少なくとも 16 時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状を投与日は投与後数回観察し、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。生死については、平日は 1 日 2 回、土曜、日曜及び祝日は 1 日 1 回確認した。最終屠殺時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	強制経口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌:>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状、体重及び剖検所見において異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 90 日間反復経口投与毒性試験

① Z-異性体のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: CrI:CD®(SD)IGS BR 系雌雄ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢、体重:雄 165~192g 雌 124~155g.

投与期間: 3ヶ月間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 3ヶ月間強制経口投与した。投与液は毎週 2 回調製した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、毎週 1 回測定した最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 生死及び重篤な一般状態の変化を 1 日 2 回(土曜、日曜及び祝祭日は 1 回)観察し、また、毎週 1 回、詳細な症状観察を行った。

各検体投与群の雌において、死亡及び切迫屠殺例が 1 例ずつ認められた。100mg/kg/日群の 1 例は投与後 35 日に誤投与により死亡し、300mg/kg/日群の 1 例は投与後 77 日に切迫屠殺した。1000 mg/kg/日群では投与後 77 日に死亡が確認された。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(mg/kg/日)		0	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0*	10	10

注) \*: 誤投与による死亡を除く。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一般状態観察において、雄では全検体投与群で投与後 50 日以降に淡色便が用量相関的に認められたが、これは検体の性状(白色固体)に起因する変化であり、毒性影響ではないと判断された。また、300 及び 1000 mg/kg/日群の各 1 例に攻撃性が認められたが、2 例のみの変化であり、検体の影響ではないと考えられた。その他、検体投与の影響はみられなかった。従って、雄の一般状態観察において検体投与による影響はないと判断された。

雌では雄と同様に淡色便が認められた。100mg/kg/日群の死亡した1例において、誤投与に起因すると思われる腫瘤、頭部の斜位、立毛がみられた。300mg/kg/日群では、肛門生殖器の尿による汚れ、無排便、頭部の斜位、立毛及び全身状態の悪化、1000mg/kg/日群では、それらの所見(肛門生殖器の尿による汚れを除く)に加えて腹臥位、歩行失調、強直性痙攣、横臥位及び四肢の外転が認められた。これらの所見が認められた動物の各1例が死亡あるいは切迫屠殺された。300 及び 1000mg/kg/日群で認められたこれらの症状は検体投与の影響と判断された。

神経行動学的検査:最終屠殺時に全生存動物について以下の項目を検査した。

自発運動量;各動物に対し、Multi-Varimex-System を用いて 5 分間隔で 12 回、合計 60 分間測定した。

詳細観察(FOB);ケージ内、ハンドリング及びオープンフィールド観察、各種反射機能、握力、着地開脚について測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目について対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	300	1000	100	300	1000
前肢握力				↑124			
自発運動量	1(回目)					↓82	↓37
	2						↓56
	6			↓46			
	9			↓10			
	11				↓22	↓33	↓35
	1-12			↓81		↓74	↓57

注) Wilcoxon 検定(両側)、↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

詳細観察(FOB)において、1000mg/kg/日群の雌1例に、運動協調性の消失、異常歩行、痙攣及び頭部の斜位が認められた。これらの症状は一般状態観察においても認められたため、検体投与の影響と考えられた。自発運動量において、300 及び 1000mg/kg/日群の雌で統計学的に有意な低下がみられた。これらの群では、一般状態観察において

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

全身状態の悪化が認められたため、検体投与の影響と考えられた。しかし、11 回目の測定間隔時のみ有意に低下した 100mg/kg/日群の雌の自発運動量は、用量相関性がなく一般状態観察において関連する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判断された。また、1000mg/kg/日群の雄においても自発運動量の有意な低下が認められたが、2 回のみの変化であり、最終測定時に変化がみられなかったため、検体投与による変化ではないと判断された。

1000mg/kg/日群の雄の前肢握力の増強がみられたが、後肢握力及び雌に影響がみられなかったことから、検体の影響によるものではないと考えられた。

体重変化： 全動物の体重を投与開始前、投与開始日及びそれ以降は毎週 1 回測定し、体重増加量も算出した。また、絶食させた動物の体重を剖検直前に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		100	300	1000	100	300	1000
体重							
検査時期(週)	10					↓ 87	
	11					↓ 83	
体重増加量							
検査期間(週)	0 - 11					↓ 70	

注) Dunnett 検定(両側)、↓:  $p < 0.05$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

以下の図に平均体重の推移を示した。300mg/kg/日群の雌の体重は、投与期間を通して低く、投与後 10 週及び 11 週には有意差が認められた(11 週では 16.6%減少)。また、1000mg/kg 群の雌では統計学的有意差は認められなかったが、全投与期間を通して体重低下がみられた(最大で約 10%の減少)。

体重増加量も 300 及び 1000mg/kg 群の雌で低下し、300mg/kg 群では 11 週に統計学的有意差が認められた。

全検体投与群の雄及び 100mg/kg 群の雌の平均体重及び体重増加量は、検体投与の影響を受けなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. 体重変化(雄)

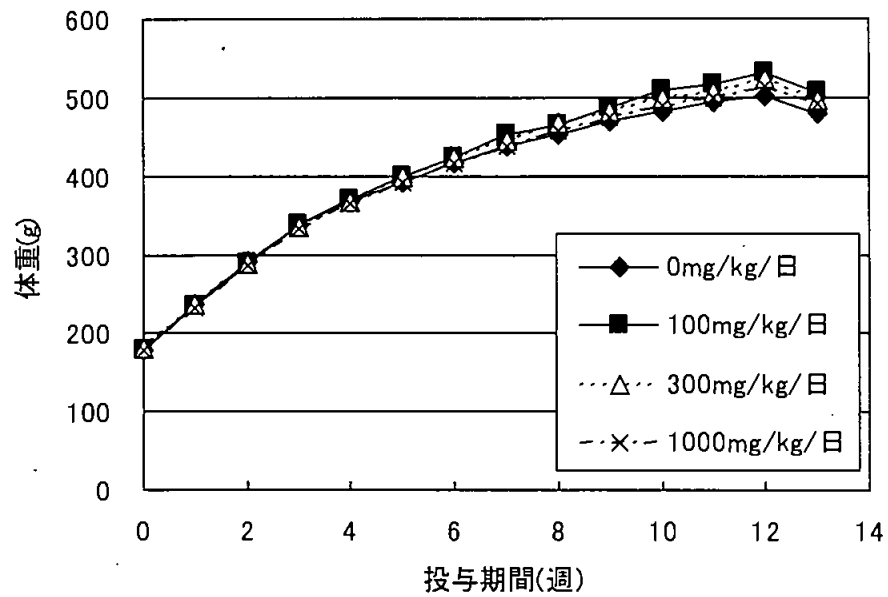
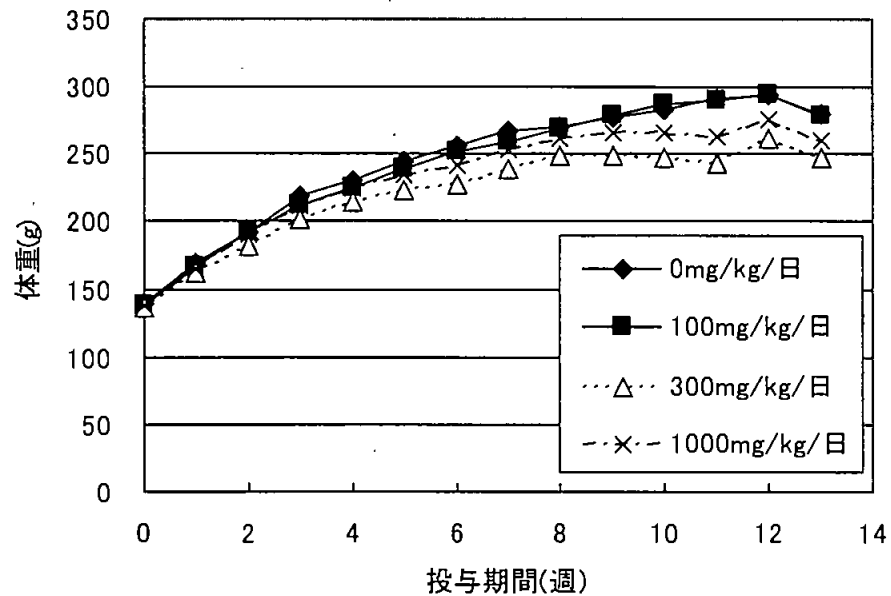


図. 体重変化(雌)



摂餌量及び飼料効率：全動物の試験期間中の摂餌量を毎週1回測定し、飼料効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	300	1,000	100	300	1,000
摂餌量	検査時期 (週)	3				↓ 89	
		4				↓ 88	↓ 88
		5~8				↓ 82~87	
		9				↓ 77	
		10, 11				↓ 76, ↓ 71	
飼料効率	12		↑ 187				

注) Dunnett 検定(両側)、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

300 及び 1000mg/kg/日群の雌における平均摂餌量は、全投与期間を通して低く、300mg/kg/日群では投与後3週以降11週目(対照群対比89~71%)まで、1000mg/kg/日群では投与後4週目(対照群対比88%)に統計学的有意差が認められ検体投与による影響と考えられた。

全検体投与群の雄及び100mg/kg/日群の雌の摂餌量は、検体投与の影響を受けなかった。

飼料効率においては、300mg/kg/日群の雄において投与後12週に有意に増加したが、用量相関性及び経時的変化もみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液学的検査: 投与3ヶ月後に全生存動物を対象として無麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。動物は採血前に16~20時間絶食した。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	100	300	1000	100	300	1000
血小板数						↑ 126

注) Wilcoxon 検定(両側)、↑:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1000mg/kg/日群の雌において血小板数の有意な増加がみられたが、軽度な変化であり明瞭な用量相関性も認められなかったため、偶発的な変化で検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査：血液学的検査時に採取した血液から得た血清について、以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -GTP)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、マグネシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/日)						
ALT					↓67	↓68
ALP		↑120	↑118			
総ビリルビン				↑129	↑137	↑126

注) Wilcoxon 検定(両側)、↑:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

雄において ALP の有意な増加、雌において ALT の有意な減少及び総ビリルビンの有意な増加が認められたが、いずれも軽度な変化であり、用量相関性も不明瞭であったため、偶発的な変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査：血液検査とほぼ同時期に全生存動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。採尿中は飼料及び水を与えなかった。

蛋白質、グルコース、ケトン体、潜血、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲン、濁度、色調、比重、尿量、沈渣

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前の全動物、投与 91 日目に対照群及び 1000mg/kg/日群の全生存動物を対象に、散瞳剤(mydriatic)を投与し、検眼鏡を用いて眼の変化を検査した。

1000mg/kg/日群の全例において検体投与に関連する眼の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量： 最終屠殺時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	300	1000	100	300	1000
対体重比	肝臓				↑110	↑110	↑106
	脾臓					↑112	
	脳					↑112	
	副腎					↑116	↑123

注) Wilcoxon 検定(両側)、↑:  $p < 0.05$ 、↑↑:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

300 及び 1000mg/kg/日群の雌において副腎の対体重比の増加が認められ、副腎の索状帯における空胞変性の増強に伴う変化であると考えられた。また、これは体重低下に関連する 2 次的変化であると考えられた。300mg/kg/日群の雌の脾臓及び脳の対体重比が有意に増加したが、用量相関性がみられなかったため、体重低下(対照群対比-13%)に起因する変化であり、検体の影響ではないと判断された。また、全投与群の雌に認められた肝の相対重量の増加は、用量相関性が認められなかったこと及び 300 及び 1000mg/kg/日群の雌では絶対肝重量が対照群より低い値であったことから、偶発的な変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

雄では臓器重量における変化はみられなかった。

肉眼的病理検査： 途中死亡・切迫屠殺動物及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

肉眼的病理検査において対照群及び検体投与群に所見(腺胃のびらん/潰瘍、肝臓の限局性くびれ、肺の退色、腎盂拡張など)が認められているが、いずれも 1 例のみの発現であった。従って、偶発的に発症したものであり検体投与に関連した影響ではないと判断された。

病理組織学的検査： 対照群及び 1000mg/kg/日群の全生存動物ならびに 100 及び 300mg/kg/日群の途中死亡および切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。また、100 及び 300mg/kg/日群の生存動物については雌の副腎、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺及び肉眼的病変部、雄の肝臓、副腎及び肉眼的病変部のみ検鏡した。

皮膚、乳腺(雌)、リンパ節(腸間膜及び下顎)、大動脈、唾液腺(下顎腺、舌下腺)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨を伴った膝関節、骨髄(大腿骨)、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、上皮小体、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊腺、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膣、脳、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋、眼、咽頭、喉頭、鼻腔(レベルⅢ)及び肉眼的病変部位

主要な病理組織学的所見について下表に示した。

性別	投与量(mg/kg/日)	所見の グレード	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
肝臓	検査動物数		10	10	10	10	10	1	1	10
	小葉中心性 肝細胞肥大	発生数	0	1	2	4	0	0	0	0
		軽微	0	1	2	4	0	0	0	0
脾臓	検査動物数		10	0	0	10	10	10	10	10
	髓外造血	発生数	1	0	0	1	5	3	3	5
		軽度	1	0	0	1	2	3	3	3
		中程度	0	0	0	0	2	0	0	2
		重度	0	0	0	0	1	0	0	0
	ヘモジデリンの増加	発生数	0	0	0	0	0	0	1	1
		重度	0	0	0	0	0	0	1	1
	細胞密度の減少	発生数	0	0	0	0	0	0	0	2
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		重度	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節	検査動物数		10	0	0	10	10	10	10	10
	リンパ球 壊死	発生数	0	0	0	0	0	0	1	3
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	1	2
副腎皮質	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	空胞化	発生数	10	10	10	10	10	9	10	10
		軽度	0	4	1	0	0	0	0	0
		中程度	10	6	9	10	9	8	2	2
		重度	0	0	0	0	1	1	8	7
		極重度	0	0	0	0	0	0	0	1

300及び1000mg/kg/日群の雌において、副腎皮質の索状帯における空胞化の程度(数および大きさ)がわずかに増強した。1000mg/kg/日群の雌2例に脾臓の動脈周囲リンパ組織(PALS)及び辺縁帯の細胞密度の減少が認められ、このうち1例は死亡した。また、死亡した1000mg/kg/日群の雌1例及び切迫屠殺した300mg/kg/日群の雌1例はヘモジデリンも増加した。300mg/kg/日群の切迫屠殺した雌1例及び1000mg/kg/日群の雌3例(1例は死亡)において腸間膜リンパ節の傍皮質におけるリンパ球の壊死が認められた。これらの所見を示した動物は著しい体重減少を伴っていたため、検体投与による直接的な影響ではなく、体重減少に起因する2次的変化であると考えられた。

雄の100、300及び1,000mg/kg/日群において軽微な肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が、各々1、2及び4例に認められた。いずれもその発生頻度は低く、また極軽度な変化であったこと、及び臓器重量に変化が認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与に起因する変化ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注] メタフルミゾン原体が小葉中心性肝細胞肥大を誘発することは明確であり、Z-異性体についても 1,000mg/kg/日群における同所見の発生頻度は、同施設で実施された実験条件が同様の試験(資料 T-29、代謝物 M320I23(C)のラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験)の対照群における発生頻度(3/10 例)と比較しても僅かに高く、検体投与に関連した変化であると判断した。一方、100 及び 300mg/kg/日群については、発生頻度が対照群で認められる発生頻度よりも低く、検体投与との関連性はないと考えられた。1,000mg/kg/日群の肝臓において退行性的変化はみられず、小葉中心性肝細胞肥大はこの剤に対する肝臓の適応反応によるものと推測され、検体投与による直接的な肝細胞毒性ではないと考えられる。

以上の結果から、本検体のラットに対する 90 日間反復経口投与毒性試験の影響として、雌では 300mg/kg/日以上で体重増加抑制、副腎の対体重比の増加が認められ、さらに脾臓、腸間膜リンパ節及び副腎において 2 次的な病理組織学的変化も認められた。雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

従って、本試験における無毒性量(NOEL)は、雄で1000mg/kg/日、雌で100mg/kg/日であると判断される。

[申請者注] 申請者は、雄の 1,000mg/kg/日群における肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が検体投与によって増加したと判断する。従って、本試験における雄の無毒性量(NOEL)は 300mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 代謝物 (C)のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: CrI:CD<sup>®</sup>(SD)IGS BR 系雌雄ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢、体重:雄 172~211g 雌 139~171g

投与期間: 3ヶ月間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して 0、50、200 及び 1000 mg/kg/日の用量で 3ヶ月間強制経口投与した。投与液は毎週 2 回調製した。投与容量は 10ml/kg とし、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。投与量は、最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 生死及び重篤な一般状態の変化を 1 日 2 回(土曜、日曜及び祝祭日は 1 回)観察し、また、毎週 1 回、詳細な症状観察を行った。

試験期間中、動物の死亡は認められなかった。

1000 mg/kg/日群の雄全例及び雌 4 例、200 mg/kg/日群の雄 1 例に軽度な流涎が認められた。この所見は検体投与によって誘発されたと考えられたが、投与後数分間のみにみられることから、全身毒性を誘発したというよりも検体の物性による変化と考えられた。

その他、検体投与の影響と考えられる症状はみられなかった。

神経行動学的検査:最終屠殺時に全生存動物について以下の項目を検査した。

自発運動量:各動物に対し、Multi-Varimex-System を用いて 5 分間隔で 12 回、合計 60 分間測定した。

詳細観察(FOB):ケージ内、ハンドリング及びオープンフィールド観察、各種反射機能、握力、着地開脚について測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	50	200	1,000	0	50	200	1,000
立ち上がり回数	平均値	2.2	3.3	↑5.7	↑8.4	10.0	10.7	11.6	8.1
	% <sup>1)</sup>	-	150	259	382	-	107	116	81

1) 対照群対比の割合。 Wilcoxon 検定(両側)、↑:p<0.01

自発運動量において、検体投与の明白な影響は認められなかった。

詳細観察(FOB)において、200 及び 1000 mg/kg/日群の雄の立ち上がり回数が有意に増加したが、他の詳細観察項目あるいは自発運動量に変化がみられなかった。

[申請者注] 200 及び 1000mg/kg/日群の立ち上がり回数は、同施設で実施された実験条件が同様の試験(資料 T-28、Z-異性体のラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験)の対照群における立ち上がり回数(3.7)と比較しても高く、検体投与との関連性は否定できない。しかし、詳細な一般状態の観察及び FOB における他の観察指標において関連する影響は認められていない。さらに、各種の反射反応及び自発運動量にも変化は認められなかった。また、雌において同様の変化は認められず、代謝物 C が神経系に作用し、興奮性の影響を及ぼすとは考え難く、雄でみられた立ち上がり回数の増加の毒性学的意義は小さいと考えられた。

体重変化: 全動物の体重を投与開始前、投与開始日及びそれ以降は毎週 1 回測定し、体重増加量も算出した。また、絶食させた動物の体重を剖検直前に測定した。

次頁の図に平均体重の推移を示した。いずれの投与群においても体重及び体重増加量ともに検体投与に関連した変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図. 体重変化(雄)

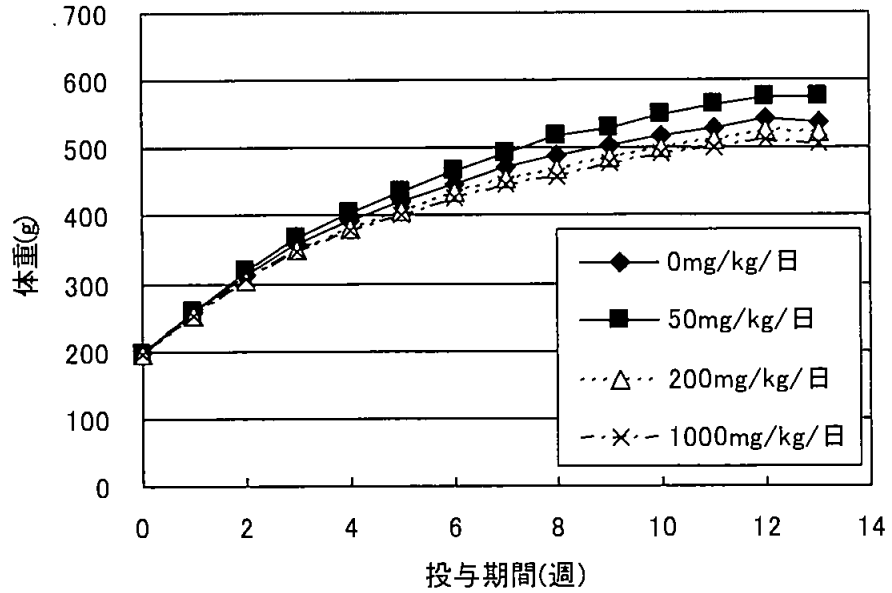
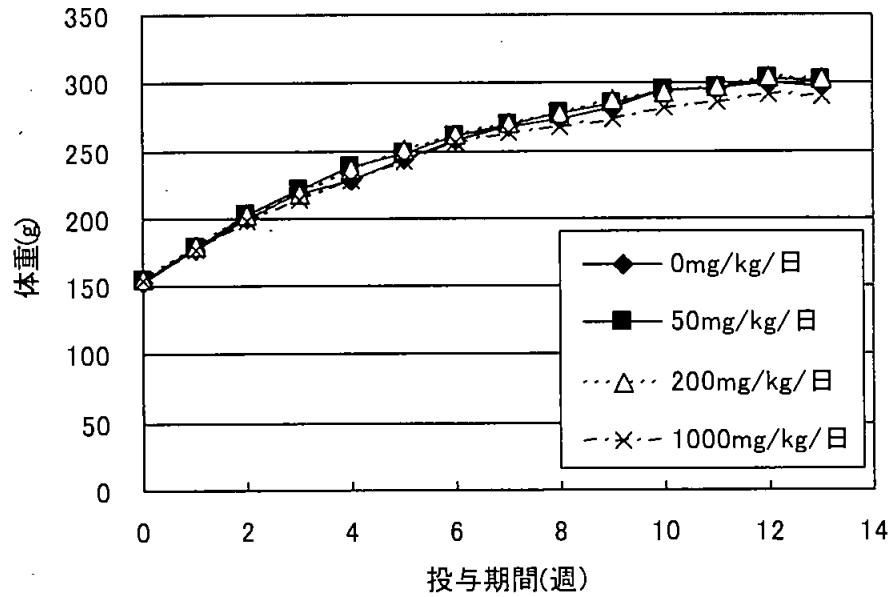


図. 体重変化(雌)



摂餌量及び飼料効率: 全動物の試験期間中の摂餌量を毎週1回測定し、飼料効率も算出した。

摂餌量において、検体投与に関連した変化はみられなかった。

飼料効率の有意な増減が認められたが、散発的な発生であったため、検体投与の影響ではないと考えられた。対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期における対照群対比の割合を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		50	200	1000	50	200	1000
検査時期 (週)	4				↑ 198	↑ 200	
	5				↓ 58		
	8	↑ 141					
	11			↓ 51			

注) Dunnett 検定(両側)、↑ ↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

飲水量: 全動物の試験期間中の飲水量を毎週 1 回測定した。

1000mg/kg/日群の雌において、飲水量が投与後 6 週目のみ有意に増加(対照群対比 121%)したが、偶発的な変化と考えられ、検体投与に関連しないと判断された。

[申請者注] 1000mg/kg/日群の雌において、飲水量が投与後 6 週目に有意に増加したが、その程度は僅かであり、他の測定期間に有意な変化はみられなかった。

血液学的検査: 投与 3 ヶ月後に全生存動物を対象として麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。動物は採血前に 16~20 時間絶食した。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		50	200	1000	50	200	1000
赤血球数					↓ 92	↓ 94	↓ 94
ヘモグロビン濃度					↓ 95		↓ 96
ヘマトクリット値					↓ 95		↓ 96
MCV						↑ 104	
血小板数							↑ 112

注) Wilcoxon 検定(両側)、↓:  $p < 0.05$ 、↑ ↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

雄ではいずれの検査項目においても変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雌では全検体投与群において赤血球数の有意な減少、50及び1000mg/kg/日群でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な低下、200mg/kg/日群でMCVの有意な増加及び1000mg/kg/日群で血小板数の有意な増加がみられたが、いずれも軽度な変化で、用量相関性も認められないため、偶発的な変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査：血液学的検査時に採取した血液から得た血清について、以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -GTP)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、マグネシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	50	200	1000	50	200	1000
$\gamma$ -GTP	↓0					
無機リン	↑111					

注) Wilcoxon 検定(両側)、 $\uparrow\downarrow$ :  $p<0.05$ 、

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

雌雄ともにいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

50mg/kg/日群の雄において $\gamma$ -GTPの有意な低下及び無機リンの有意な増加が認められたが、用量相関性がみられなかったため、偶発的な変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査：血液検査とほぼ同時期に全生存動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。採尿中は飼料及び水を与えなかった。

蛋白質、グルコース、ケトン体、潜血、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲン、濁度、色調、比重、尿量、沈渣

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前の全動物、投与13週目に対照群及び1000mg/kg/日群の全動物を対象に、散瞳剤(mydriatic)を投与し、検眼鏡を用いて眼の変化を検査した。

1000mg/kg/日群の全例において検体投与に関連する眼の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量： 最終屠殺時に全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。  
肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目の対照群対比の割合を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		50	200	1000	50	200	1000
肝臓	対体重比					↑110	↑114
	絶対重量					↑123	↑116
副腎	絶対重量					↑123	↑116
	対体重比					↑124	↑124

注) Wilcoxon 検定(両側)、↑:  $p < 0.05$ 、↑:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群の値に対する百分率(%)を示す。

雌の 200 及び 1000mg/kg/日群において肝対体重比の有意な増加が認められた。1000mg/kg/日群の肝重量の増加は、病理組織学的検査で肝細胞肥大を伴っていたため、検体投与の影響と考えられた。一方、200mg/kg/日群では、関連する病理組織学的変化がみられなかったため、偶発的な変化と考えられた。また、200 及び 1000mg/kg/日群の雌において、副腎の絶対及び相対重量(対体重比)の有意な増加が認められたが、関連する病理組織学的変化がみられず、用量相関性も認められなかったため、偶発的な変化であり、検体の影響ではないと判断された。

[申請者注] 雌の 200mg/kg/日群における肝対体重比の有意な増加については、変化の程度が僅かであり、病理組織学的な変化を伴っていない。また、200 及び 1000mg/kg/日群の雌における副腎の絶対及び対体重比の有意な増加は、用量に伴う増加はみられず、関連する病理組織学的変化も認められない。したがって、いずれの重量変化も検体投与の影響は否定できないものの、悪影響を示すものではないと考えられる。

肉眼的病理検査： 最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

認められた全ての肉眼的病理所見(肝臓の病巣、腎盂拡張、精巣の腫大、下垂体の腫大、脳室拡張、皮膚の被毛粗剛)は、散発的に認められたため、偶発的発症と考えられた。

[申請者注] 認められた全ての肉眼的病理所見は、この種の試験において自然発症性の所見として観察されるものであり、発生数も少なく、また投与量との関連も認められなかった。

病理組織学的検査： 対照群及び 1000mg/kg/日群の動物を対象として、以下の組織について病理標本作成し、検鏡した。また、50 及び 200mg/kg/日群については甲状腺、肝臓及び肉眼的



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病変部のみ検鏡した。

皮膚、乳腺(雌)、リンパ節(腸間膜及び下顎)、大動脈、唾液腺(下顎腺、舌下腺)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨を伴った膝関節、骨髄(大腿骨)、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺、上皮小体、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎(皮質及び髓質)、膀胱、精囊腺、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膣、脳、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋、眼、咽頭、喉頭、鼻腔(レベルⅢ)及び肉眼的病変部位

主要な病理組織学的所見について下表に示す。

性別		雄				雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	50	200	1000	0	50	200	1000	
臓器	所見\グレード									
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		発生数	3	0	3	9	1	0	0	6
甲状腺	びまん性濾胞 上皮細胞肥大	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		発生数	2	6	7	9	1	1	1	1
		軽微	1	2	4	3	1	0	1	1
		軽度	1	4	3	6	0	1	0	0

1000mg/kg/日群の雌雄において小葉中心性の肝細胞肥大の増加が認められた。検体投与の影響と考えられるが、この剤に対する肝臓の適応反応であり、検体による直接的な肝細胞毒性ではないと考えられた。

雄の甲状腺において、びまん性濾胞上皮細胞肥大の出現頻度が対照群に比較して検体投与群で高かった。しかし、同試験施設で最近実施された同条件下での試験の対照群における出現頻度(軽微:3/10例、軽度:4/10例、合計7/10例)は、本試験の検体投与群とほぼ同等の高い発生数を示していた。従って、検体投与群のびまん性濾胞上皮細胞肥大の出現頻度は、正常範囲内にあると考えられ、対照群の出現頻度が偶発的に低かったことに起因するものであり、検体投与の影響ではないと判断された。

その他に認められた所見は、偶発的、自然発症性あるいは対照群と同程度の発症頻度であったため、投与に関連しないものと判断された。

以上の結果から、本検体のラットに対する90日間反復経口投与毒性試験の影響として、1000mg/kg/日群における雌の肝臓の対体重比の増加及び雌雄の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

従って、本試験における無毒性量(NOEL)は、雌雄とも200mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2) 復帰突然変異性

### ① Z-異性体の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、Aroclor 1254 を前処理したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で変異原性を検定した。検体は水に難溶なため、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験はプレート法 (実験 1) 及びプレインキュベーション法 (実験 2) によってそれぞれ 1 回ずつ行い、両試験とも各用量あたり 3 枚のプレートを用いて実施した。各試験の適用用量は、実験 1 では 20~5000 µg/プレート、実験 2 では 4~2500 µg/プレートとした。復帰突然変異コロニー数が、それぞれ少なくとも 1 菌株において溶媒対照の 2 倍以上に増加し、用量依存性および再現性が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次頁の表に示した。

検体は S9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (実験 1: 5000 µg/プレート、実験 2: 2500 µg/プレート) まで、いずれの菌株に対しても溶媒対照に比べて復帰突然変異コロニー数の増加を示さなかった。細菌に対する毒性は、実験 1 においては最高用量まで認められなかったが、実験 2 では、特定の菌株および条件において毒性影響として復帰突然変異コロニー数の減少が 100 あるいは 500 µg/プレート以上で認められた。また、検体の析出は、両試験の S9 Mix 存在下及び非存在下の 100 µg/プレート以上で認められた。

一方、陽性対照として用いた N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG)、4-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO)、4-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン (NOPD)、9-アミノアクリジン (AAC)、2-アミノアントラセン (2-AA) では、全ての試験菌株において明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

試験結果表:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

実験 1(プレート法)

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	122	21	31	29	9
検体	20	—	132	22	32	33	7
	100	—	120#	19#	30#	30#	8#
	500	—	112#	20#	28#	30#	6#
	2500	—	103#	19#	36#	21#	8#
	5000	—	101#	18#	33#	21#	6#
対照(DMSO)		+	132	18	39	40	12
検体	20	+	138	17	41	48	10
	100	+	126#	19#	37#	39#	10#
	500	+	102#	16#	37#	32#	12#
	2500	+	97#	18#	41#	35#	9#
	5000	+	96#	16#	41#	33#	8#
陽 性 対 照	S9 Mix を 必要としな いもの	名称	MNNG	MNNG	4-NQO	NOPD	AAC
		$\mu$ g/プレート	5.0	5.0	5.0	10	100
		コロニー数/プレート	1232	1035	648	679	440
対 照	S9 Mix を 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	2.5	2.5	60	2.5	2.5
		コロニー数/プレート	1556	151	250	651	146

注) MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

実験 2(プレインキュベーション法)

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	111	19	31	28	9
検体	4	-	104	15	29	23	8
	20	-	103	16	25	23	8
	100	-	99#	13#	23#	18#	7#
	500	-	77#	11#	23#	16#	6#
	2500	-	58#	8#	21#	15#	3#
対照(DMSO)		+	108	18	40	30	10
検体	4	+	104	16	38	29	11
	20	+	105	13	32	28	9
	100	+	93#	14#	28#	22#	8#
	500	+	62#	12#	24#	19#	5#
	2500	+	54#	8#	22#	22#	5#
陽性 対照	S9 Mix を 必要としな いもの	名称	MNNG	MNNG	4-NQO	NOPD	AAC
		$\mu$ g/プレート	5.0	5.0	5.0	10	100
		コロニー数/プレート	800	761	590	705	415
対照	S9 Mix を 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	2.5	2.5	60	2.5	2.5
		コロニー数/プレート	670	142	221	656	139

注) MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキソド

NOPD: 4-ニトロ- $\alpha$ -フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② 代謝物

(C)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 T-31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

試験方法:

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、Aroclor 1254 を前処理したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で変異原性を検定した。検体は水に難溶なため、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。試験はプレート法 (実験 1) 及びプレインキュベーション法 (実験 2) によってそれぞれ 1 回ずつ行い、両試験とも各用量あたり 3 枚のプレートを用いて実施した。各試験の適用用量は、実験 1 では 20~5000 µg/プレート、実験 2 では 62.5~1500 µg/プレートとした。復帰突然変異コロニー数が、それぞれ少なくとも 1 菌株において溶媒対照の 2 倍以上に増加し、用量依存性、かつ再現性が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果:

結果を次頁の表に示した。

検体は S9 Mix の有無にかかわらず、最高用量 (実験 1: 5000 µg/プレート、実験 2: 1500 µg/プレート) まで、いずれの菌株に対しても溶媒対照に比べて復帰突然変異コロニー数の増加を示さなかった。細菌に対する毒性 (復帰変異コロニー数あるいは生菌数の減少) は、実験 1 においてはサルモネラ菌の特定の菌株および条件において 500 あるいは 2500 µg/プレート以上、実験 2 においては特定の菌株および条件において 250 あるいは 500 µg/プレート以上で認められた。また、検体の析出は、両試験の S9 Mix 存在下及び非存在下の 250 µg/プレート以上で認められた。

一方、陽性対照として用いた N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG)、4-ニトロキノリン-N-オキシド (4-NQO)、4-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン (NOPD)、9-アミノアクリジン (AAC)、2-アミノアントラセン (2-AA) では、全ての試験菌株において明らかな復帰突然変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して復帰突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果表

実験 1(プレート法)

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	111	18	27	26	10
検体	20	-	103	15	26	24	11
	100	-	104	18	26	25	9
	500	-	45#	15#	29#	22#	10#
	2500	-	50#	14#	26#	15#	8#
	5000	-	49#	9#	23#	12#	6#
対照(DMSO)		+	112	17	48	43	13
検体	20	+	118	15	49	43	13
	100	+	112	15	49	37	12
	500	+	65#	9#	52#	32#	7#
	2500	+	59#	8#	36#	26#	10#
	5000	+	58#	10#	47#	19#	4#
陽性 対照	S9 Mix を 必要としな いもの	名称	MNNG	MNNG	4-NQO	NOPD	AAC
		$\mu$ g/プレート	5.0	5.0	5.0	10	100
		コロニー数/プレート	1081	901	584	765	378
	S9 Mix を 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	2.5	2.5	60	2.5	2.5
		コロニー数/プレート	758	131	223	572	94

注) MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

実験 2(プレインキュベーション法)

(表中の数値は 3 枚のプレートの平均値を示す)

薬物	用量 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	107	15	27	24	11
検体	62.5	—	99	13	24	22	10
	125	—	92	14	27	20	7
	250	—	74#	13#	24#	23#	6#
	500	—	46#	11#	29#	15#	4#
	1500	—	32#	8#	22#	9#	4#
対照(DMSO)		+	104	15	33	28	9
検体	62.5	+	107	14	24	29	7
	125	+	96	13	28	29	8
	250	+	63#	9#	25#	27#	9#
	500	+	38#	8#	21#	28#	6#
	1500	+	38#	6#	14#	20#	5#
陽性	S9 Mix を必要としな いもの	名称	MNNG	MNNG	4-NQO	NOPD	AAC
		$\mu$ g/プレート	5.0	5.0	5.0	10	100
		コロニー数/プレート	1055	905	558	571	405
対照	S9 Mix を必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu$ g/プレート	2.5	2.5	60	2.5	2.5
		コロニー数/プレート	900	103	203	641	88

注) MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4-NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキシド

NOPD: 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

#: 検体の析出が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 染色体異常誘発性

① 代謝物 (C)の V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 T-32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

試験方法:

チャイニーズハムスター由来の継代培養した V79 細胞を用い、代謝活性化(S9 Mix)及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は水に難溶なため、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。最初に短時間処理として、非活性化法及び代謝活性化法とも被験物質を 4 時間処理し、処理開始 18 時間後に染色体標本を作製した(試験-1)。陽性対照として、非活性化法はエチルメタンサルホネート(EMS)を 350 µg/ml、代謝活性化法はシクロホスファミド(CPP)を 0.5 µg/ml の各用量で用いた。また、溶媒対照を設けた。各用量あたり 2 枚のプレートで試験した。短時間処理法の代謝活性化法において陽性結果が認められたため、再現性を確認するため同条件による試験-2 を実施した。また、連続処理法は実施しなかった。

観察は 1 プレートあたり 100 個、各用量あたり計 200 個の分裂中期像について行い、染色体構造異常の各型を分類し、記録した。また、染色体数異常として高倍数体及び倍数性細胞の出現頻度を記録した。判定は染色体構造異常及び数異常のそれぞれについて、その異常を有する細胞の出現頻度に用量相関性及び再現性のある統計学的に有意な増加が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

## 1. 短時間処理法

### (1) 試験-1

染色体構造異常及び数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の有意な増加は、非活性化法の 0.25~1.00  $\mu\text{g/ml}$  の用量範囲で誘発されなかった。代謝活性化法では 10.00  $\mu\text{g/ml}$  で、ギャップを含まない染色体構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度が、10.5%と有意に増加した。なお、数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度への影響はみられなかった。一方、陽性対照物質の EMS は非活性化法、CPP は代謝活性化法においてそれぞれ明らかな染色体構造異常を示す分裂中期細胞の増加を示した。

### (2) 試験-2

代謝活性化法において、検体は評価した 7.50、10.00 及び 12.50  $\mu\text{g/ml}$  の全用量で、ギャップを含まない染色体構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の有意かつ用量相関性のある増加を誘発した。なお、数的異常を示す分裂中期細胞の出現頻度への影響は認められなかった。一方、陽性対照物質 CPP は、明らかに構造異常を誘発した。

## 2. 連続処理法

短時間処理法で陽性結果が得られたため、連続処理法は実施しなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、V79 細胞に対して短時間処理の代謝活性化法で染色体構造異常誘発性を有すると判断される。一方、検体は代謝活性化の有無にかかわらず染色体数的異常誘発性を示さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験-1

薬物	処理 用量 ( $\mu$ g/ ml)	処理 時間	標 本作 製 時間	観 察 細 胞 数	S9 Mix の 有 無	細 胞 増 殖 率 (%)	構造異常細胞の出現頻度 (%)				数的異常細胞の 出現頻度(%)		
							交 換	複 合 型	細 粉 化	合 計 (-g)	異 数 性	倍 数 性	核 内 倍 数 性
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	-	100.0	0.5	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
検体	0.25	4	18	200	-	86.2	0.5	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0
	0.50	4	18	200	-	85.0	0.5	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.5
	1.00	4	18	200	-	89.2	0.5	0.5	0.0	2.5	0.0	0.0	0.0
陽性対照 (EMS)	350	4	18	100	-	N.D.	11.0**	0.0	0.0	17.0**	0.0	0.0	0.0
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	+	100.0	1.0	0.0	0.0	2.5	0.0	0.0	0.0
検体	1.00	4	18	200	+	110.1	1.5	0.5	0.0	2.5	0.0	0.0	0.5
	5.00	4	18	200	+	99.4	1.5	0.5	0.0	3.5	0.0	0.0	1.0
	10.00	4	18	200	+	88.8	6.0*	0.0	0.0	10.5**	0.0	0.5	0.0
陽性対照 (CPP)	0.5	4	18	100	+	N.D.	11.0**	1.0	0.0	20.0**	0.0	0.0	0.0

異常細胞の出現頻度は2連の平均値を示す。

Fisherの直接確率検定:\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$

N.D.: 測定せず

陽性対照: EMS; エチルメタンサルホネート、CPP; シクロホスファミド

-g: ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

陽性対照群において、染色体が損傷を受けた細胞が増加したため、観察細胞数を100個に減らした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験-2

薬物	処理 用量 ( $\mu$ g/ ml)	処理 時間	標 本作 製時 間	観 察 細 胞 数	S9 Mix の 有 無	細 胞 増 殖 率 (%)	構造異常細胞の出現頻度 (%)				数的異常細胞の 出現頻度(%)		
							交 換	複 合 型	細 粉 化	合 計 (-g)	異 数 性	倍 数 性	核 内 倍 数 性
溶媒対照 (DMSO)	-	4	18	200	+	100.0	1.0	0.0	0.0	2.0	0.0	1.0	0.5
検体	7.50	4	18	200	+	95.6	5.0	1.0	0.0	7.5*	0.5	1.9	3.8
	10.00	4	18	200	+	94.8	4.0	0.0	0.0	7.0*	0.0	1.5	1.0
	12.50	4	18	200	+	90.5	2.0	0.0	0.0	11.0**	0.0	1.0	2.4
陽性対照 (CPP)	0.5	4	18	100	+	N.D.	14.0**	0.0	0.0	23.0**	0.0	0.0	0.0

異常細胞の出現頻度は2連の平均値を示す。

Fisherの直接確率検定: \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$

N.D.: 測定せず

陽性対照: CPP; シクロホスファミド

-g : ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

陽性対照群において、染色体が損傷を受けた細胞が増加したため、観察細胞数を100個に減らした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) 小核誘発性

① 代謝物

(C)のマウスを用いた小核試験

(資料T-33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: CrI:NMRI 系雄性マウス(約 5~8 週齢、体重約 29.0g)、1 群各 5 匹

試験方法: 検体は水に難溶なため、投与溶媒としてジメチルスルホキシド(DMSO)とオリーブ油の混合液を用いた。検体を DMSO に溶解した後、オリーブ油に乳化し、0、500、1000 及び 2000mg/kg/日の投与量で2日間連続経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。なお、陰性対照群には DMSO とオリーブ油の混合液(混合比は 2:3)を同様に投与し、陽性対照群には精製水に溶解したシクロホスファミド(CPP)の 20mg/kg あるいはビンクリスチン硫酸塩(VCR)の 0.15mg/kg をそれぞれ単回経口あるいは腹腔内投与した。最終投与の 24 時間後に動物を屠殺し、各動物の大腿骨からの骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定した。その後、エオジン-メチレンブルーで5分間染色、洗浄後7.5%ギムザ溶液で15分間染色し、骨髓標本を作製した。

各動物について 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数した。また、骨髓への影響を調べるために、その際に認められる正染性赤血球数も計数した。投与期間中は毒性徴候を観察した。判定は、小核を有する多染性赤血球数に用量相関性及び統計学的に有意な増加が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠:

試験結果: 骨髓標本の観察結果を次頁の表に示した。

全検体投与群の全ての動物において一般状態の変化は認められなかった。

いずれの用量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、多染性赤血球と正染性赤血球の比率にも検体投与による影響は認められなかった。

一方、陽性対照である CPP 及び VCR では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察結果:

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE (%) (平均値±SD#)	PCE/(PCE+NCE) (%) (平均値#±SD#)
24	陰性対照 (DMSO/オリーブ油)	-	雄	5	1.9 ± 1.0	66.6 ± 8.6
	検体	500	雄	5	1.6 ± 0.8	64.6 ± 8.1
		1000	雄	5	2.0 ± 1.0	66.4 ± 5.9
		2000	雄	5	1.6 ± 0.8	60.0 ± 8.7
	陽性対照	シクロホスファミド	20	雄	5	14.9 ± 4.6**
ビンクリスチン		0.15	雄	5	73.4 ± 18.4**	63.9 ± 4.7

注) Wilcoxon 順位和検定(片側): \*\*: p<0.01

PCE: 多染性赤血球数、NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個を数え、1000 個あたりの小核を有する多染性赤血球数

#: 申請者によって算出された。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. 製剤

#### 1) メタフルミゾン水和剤

#### ① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 25%フロアブル剤

供試動物 : Sprague-Dawley (Slc:SD) 系雌ラット、8~9 週齢、体重: 159~178g、  
一投与段階で 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い強制経口投与した。投与 16~17 時間前より投与約 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。最終屠殺時の全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌:>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与 1 時間後より発現し、 投与 3 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としてラッセル音、紅涙及び被毛汚染(眼ならびに肛門周囲)が認められた。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 25%フロアブル剤

供試動物 : Sprague-Dawley (Slc:SD)系雌雄ラット、雄 8 週齢 雌 13 週齢、体重; 雄 244~264g  
雌 237~256g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。最終屠殺時の全生存動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料3)

試験省略



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 25%フロアブル剤

供試動物 : 日本白色種雄ウサギ、9 週齢、体重: 1.86~2.15kg、1 群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5mlを刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、暴露終了後皮膚に残った検体は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。また、刺激性の評価は EPA の基準に無刺激物を加えた基準に従って行った。

結 果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0.67	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.67	0	0	0

注)表の点数は 3 匹の平均値

紅斑(評点 1)が暴露終了 1 時間後に認められた。この変化は 24 時間後に消失した。

以上の結果から、メタフルミゾン 25%フロアブル剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 25%フロアブル剤

供試動物 : 日本白色種雄ウサギ、9 週齢、体重: 1.92~2.31kg、非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.1ml を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。また、刺激性評価は AFNOR の基準に従って行った。

結 果 : 観察した刺激性変化の評点は次頁の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間 (時間)			
				1	24	48	72
非洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	0.67	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	2	1	0	0
	合 計 <sup>a</sup>			110	6.0	3.3	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	0	0.33	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分 泌 物	3	2	0	0	0
	合 計 <sup>a</sup>			110	6.0	0	0.7

a: Draize 法による評点(最高 110 点)

角膜及び虹彩の刺激性変化は非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。

結膜では非洗眼群に軽度の発赤(評点 1)及び分泌物(評点 2 又は 3)が適用 1 及び 24 時間後に認められた。洗眼群においては軽度の発赤(評点 1)が 1 及び 48 時間後に、分泌物(評点 2)が 1 時間後に各々認められた。

これらの変化は非洗眼群では適用 48 時間後に、洗眼群では適用 72 時間後に消失した。

以上の結果から、メタフルミゾン 25%フロアブル剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度 : 25%フロアブル剤

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、6 週齢、体重; 345~430g、検体処理群 20 匹、  
検体非処理群 10 匹、陽性対照処理及び非処理群各 10 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠 : 感作及び惹起濃度を決定するため予備試験を行った。

検体の 10、25、50%(v/v)蒸留水懸濁液及び原液を刈毛した皮膚に貼付した結果、  
いずれの濃度でも刺激性反応は認められなかった。従って、原液を感作に用いた。  
惹起濃度については、本試験の第 1 回感作処置後に紅斑(評点 1)が認められたこ  
とから、50%を選択した。

感作 : 左側腹部を刈毛し、検体(原液)を 6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様の  
処置を行った。なお、非処理群には蒸留水を貼付した。一方、陽性対照群にはジニト  
ロクロロベンゼン(DNCB)の 0.3%エタノール溶液を、非処理群には 80%エタノール  
溶液を各々貼付した。

惹起 : 最終感作の 2 週間後に、処理及び非処理群ともに刈毛した右側腹部に検体の 50%  
蒸留水懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB の 0.1%アセトン溶液  
を貼付した。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以  
下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

感作処理群において評点が各非処理群の最高評点を超えた個体を感作性陽性と判  
定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		感作反応動物数								陽性率 (%)					
		24 時間後				48 時間後									
		感作		惹起		皮膚反応評点		計 <sup>a</sup>	皮膚反応評点		計 <sup>a</sup>	24 時間後	48 時間後		
						0	1		2	3				0	1
検体	処理	検体 (原液)	50% 検体	16	4	0	0	0/20	16	4	0	0	0/20	0	0
	非処理	蒸留水	50% 検体	8	2	0	0	-/10	8	2	0	0	-/10	-	-
陽性 対照	処理	0.3% DNCB <sup>b</sup>	0.1% DNCB	1	5	4	0	9/10	3	5	2	0	7/10	90	70
	非処理	80% エタノール	0.1% DNCB	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	-	-

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

検体処理群において、非処理群を上回る評点を示す動物は認められなかった。一方、陽性対照処理群においては明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、メタフルミゾン 25%フロアブル剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) メタフルミゾン粒剤

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度 : 0.20% 粒剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD(SD)) (雌)、8 週齢  
体重: 193~196 g、一投与段階各 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁し、毒性等級法に従い経口投与した。投与約 16 時間前より投与 4 時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体の純度 : 0.20% 粒剤

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット (CrI:CD(SD))、雌雄 8 週齢  
体重: 雄 275~281 g、雌 218~236 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 刈毛した背部皮膚に蒸留水で湿らせた検体を 24 時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例は認められなかった。中毒症状は認められなかった。体重変化に検体投与の影響は認められなかった。剖検において検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体の純度 : 0.20% 粒剤

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、18 週齢  
体重 3.26~3.40 kg、一群 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 粉碎した検体 0.5 g を注射用水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で除去した。

観察・検査項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。Draize 法に従って採点し、刺激性の程度を分類した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は下表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

観察期間を通して、刺激性変化は観察されなかった。

以上の結果から、メタフルミゾン 0.20% 粒剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」に分類された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体の純度 : 0.20%粒剤

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雌)、15 週齢、体重 2.50~3.05 kg

非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 粉碎した検体 0.1 g を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察・検査項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。Kay and Calandra の方法により刺激性の程度を分類した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点結果は次頁の表の通りである。

非洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、全 3 例において結膜の発赤(評点 1)、浮腫(評点 1~2)及び分泌物(評点 1~2)が認められた。24 時間後には、2 例に結膜の発赤(評点 1)が認められた。これらの変化は 48 時間後までに消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。

合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 8.0 であった。

洗眼群では、検体適用 1 時間後の観察で、全 3 例において結膜の発赤(評点 1)が、2 例に浮腫(評点 1)が、1 例に分泌物(評点 1)がそれぞれ認められた。24 時間後には、2 例に結膜の発赤(評点 1)が認められた。これらの変化は 48 時間後までに消失した。角膜及び虹彩に刺激性反応は認められなかった。

合計評価点の平均値の最大値は適用 1 時間後の 4.0 であった。

以上の結果から、メタフルミゾン 0.20%粒剤はウサギの眼に対して「ごく軽度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 1101	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		角膜	混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
			合計 <sup>a</sup>	110	10	2	0	0
	動物番号 1102	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		角膜	混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
			合計 <sup>a</sup>	110	6	2	0	0
	動物番号 1103	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		角膜	混濁面積	4	0	0	0	0
			虹彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
浮腫			4	1	0	0	0	
分泌物			3	2	0	0	0	
		合計 <sup>a</sup>	110	8	0	0	0	
	平均 <sup>b</sup>	110	8.0	1.3	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
	角膜	混濁面積	4	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0.67	0	0	
		浮腫	4	0.67	0	0	0	
		分泌物	3	0.33	0	0	0	
		平均 <sup>b</sup>	110	4.0	1.3	0	0	

a: Draize 法による評価点の合計

b: Draize 法による評価点の3匹の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体の純度 : 0.20% 粒剤

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重 320~428 g  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作 : 左側胴部を刈毛及び剃毛し、0.2 mL の検体 50% 懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。7 及び 14 日後にも同様の処置を行った。なお、非感作群には注射用水を貼付した。

惹起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛及び剃毛した右側胴部に 0.2 mL の検体 50% 懸濁液を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準(Magnusson & Kligman の基準)に従い採点した。

肉眼的変化なし.....0

散在性又は斑状の紅斑.....1

中等度びまん性紅斑.....2

強い紅斑と浮腫.....3

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数、及び本試験に先立ち実施した陽性対照物質の背景データを次頁表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

群		感作		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					24 時間後					48 時間後					24 時間後	48 時間後	
					皮膚反応評点				計*	皮膚反応評点				計*			
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	感作	50%検体	50%検体	20	20	0	0	0	0	0/20	16	4	0	0	4/20	0	20
	非感作	注射用水	50%検体	10	10	0	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—
陽性対照 <sup>c</sup>	感作	1% DNCB <sup>b</sup>	0.25% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100	
			アセトン	10	10	0	0	0	-/10	10	0	0	0	-/10	—	—	
	非感作	エタノール	0.25% DNCB	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—	
			アセトン	5	5	0	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—	

a: 感作反応動物数/供試動物数

b: 2,4-ジニトロクロロベンゼン

c: (株)ポリサーチセンターで2009年9月8日から2009年11月27日に実施した試験

検体を感作した感作群では、惹起貼付除去48時間後に評点1の皮膚反応が4/20例に認められた。非感作群に皮膚反応を示す個体は認められず、感作群の陽性率は20%となった。陽性対照感作群では、全動物に明瞭な皮膚反応が認められ、試験系の感作物質に対する感受性は背景データから保障されている。

以上の結果から、メタフルミゾン0.20%粒剤の皮膚感作性は陽性(陽性率20%)と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Ⅸ. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP	動物体内に おける代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体	単回経口  30 mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : 10~12 時間 T <sub>1/2</sub> : 44~48 時間 C <sub>max</sub> : 0.146~0.183 μg eq./mL AUC: 8.5~9.0 hr μg eq./mL <u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: 0.025~0.028 μg eq./g 血漿: 0.024~0.031 μg eq./g 筋肉: 0.129~0.185 μg eq./g 肝: 1.339~1.587 μg eq./g 腎: 0.308~0.374 μg eq./g 脂肪: 4.987~6.961 μg eq./g <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: 0.60~0.73% 糞: 94.40~95.04% 呼気: 実施せず	(2002 年)	c-12
	動物体内に おける代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体	単回経口  1000 mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : 27~32 時間 T <sub>1/2</sub> : 38~42 時間 C <sub>max</sub> : 1.667~2.178 μg eq./mL AUC: 76.5~82.3 hr μg eq./mL <u>体内分布 (168 時間):</u> 血液: 0.554~1.151 μg eq./g 血漿: 0.730~1.308 μg eq./g 筋肉: 2.290~3.953 μg eq./g 肝: 22.83~36.18 μg eq./g 腎: 4.408~10.01 μg eq./g 脂肪: 73.27~93.22 μg eq./g <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: 1.03~1.57% 糞: 103.46~111.76% 呼気: 実施せず		

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP (続き)	動物体内に おける代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	単回経口  30mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : 15~23 時間 T <sub>1/2</sub> : 139~325 時間 C <sub>max</sub> : 0.224~0.304 μg eq./mL AUC: 66.1~102.2 hr μg eq./mL <u>体内分布 (288 時間):</u> 血液: 0.298~0.312 μg eq./g 血漿: 0.013~0.017 μg eq./g 筋肉: 0.053~0.129 μg eq./g 肝: 0.183~0.279 μg eq./g 腎: 0.137~0.239 μg eq./g 脂肪: 2.122~4.230 μg eq./g <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: 0.77~1.19% 糞: 88.57~89.25% 呼気: 実施せず	(2002 年)	c-12
	動物体内に おける代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	単回経口  1000 mg/kg	<u>血液中濃度推移:</u> T <sub>max</sub> : 23~48 時間 T <sub>1/2</sub> : 230~402 時間 C <sub>max</sub> : 3.950~6.426 μg eq./mL AUC: 1461.6~2554.7 hr μg eq./mL <u>体内分布 (288 時間):</u> 血液: 3.968~6.658 μg eq./g 血漿: 0.209~0.247 μg eq./g 筋肉: 0.321~0.868 μg eq./g 肝: 1.653~2.293 μg eq./g 腎: 1.186~1.595 μg eq./g 脂肪: 13.62~31.60 μg eq./g <u>排泄 (168 時間):</u> 尿: 1.29~1.75% 糞: 89.90~92.30% 呼気: 実施せず		
	動物体内に おける代謝	ラット雌雄  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体	14 日間 反復経口  30 mg/kg/日	<u>体内分布 (最終投与後 168 時間):</u> 血液: 0.423~0.560 μg eq./g 血漿: 0.213~0.395 μg eq./g 筋肉: 1.339~3.486 μg eq./g 肝: 13.88~16.07 μg eq./g 腎: 2.518~4.797 μg eq./g 脂肪: 69.00~95.18 μg eq./g <u>排泄 (最終投与後 168 時間):</u> 尿: 2.32~2.48% 糞: 81.04~88.09%		

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP (続き)	動物体内における代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-トリフルオロメトキシフェニル環標識体	14日間 反復経口  30 mg/kg/日	体内分布 (最終投与後 288 時間): 血液; 4.900~6.564 μg eq./g 血漿; 0.213~0.226 μg eq./g 筋肉; 0.554~1.556 μg eq./g 肝; 2.387~2.426 μg eq./g 腎; 1.810~1.957 μg eq./g 脂肪; 32.16~38.95 μg eq./g 排泄 (最終投与後 288 時間): 尿; 1.05~2.29% 糞; 88.09~89.92%	(2002 年)	c-12
	動物体内における代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体	胆管 カニユーレ  単回経口 30 mg/kg	代謝 (24 時間): 胆汁; D (0.10~0.17%) F (0.56~0.60%) I (0.93~1.56%) J (0.29~0.50%) K (0.08~0.12%) L (0.09~0.10%) 尿; F (0.01~0.04%) I (0.03~0.16%) J (0.03~0.05%) L (0.17~0.21%) 排泄 (72 時間): 胆汁; 3.7~4.7% 尿; 0.3~0.5% 吸収率 (72 時間): 6.6~7.2% (尿、胆汁中排泄、消化管及び屠体中残 存放射能の合計)		
	動物体内における代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体	胆管 カニユーレ  単回経口 1000 mg/kg	代謝 (24 時間): 胆汁; D (0.04~0.05%) F (0.01~0.03%) I (0.31~0.68%) J (0.08~0.16%) K (0.03~0.06%) L (0.02~0.03%) 尿; F (0.01~0.02%) I (0.09~0.18%) J (0.01~0.03%) L (0.08~0.11%) 排泄 (72 時間): 胆汁; 0.7~1.3% 尿; 0.2~0.4% 吸収率 (72 時間): 1.4~1.9% (尿、胆汁中排泄、消化管及び屠体中残 存放射能の合計)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-1 GLP (続き)	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメトキシフェ ニル環標識体	胆管 カニユーレ  単回経口 30 mg/kg	<u>代謝 (24 時間):</u> 胆汁; Q (0.02~0.03%) R+S (0.05~0.10%) T (0.08~0.11%) 尿; E (0.10~0.16%) M (0.00~0.01%) N (0.02~0.03%) O (0.01~0.02%) P (0.15~0.16%) <u>排泄 (72 時間):</u> 胆汁; 0.9~1.2% 尿; 0.3~0.5% <u>吸収率(72 時間):</u> 2.7~2.9% (尿、胆汁中排泄、消化管及び屠体中残 存放射能の合計)	(2002 年)	c-12
	動物体内に おける代謝	ラット雌雄 <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメトキシフェ ニル環標識体	胆管 カニユーレ  単回経口 1000 mg/kg	<u>代謝 (24 時間):</u> 胆汁; Q (0.01~0.02%) R+S (0.03~0.04%) T (0.02%) 尿; E (0.02~0.03%) M (0.01~0.02%) N (0.00~0.01%) O (0.18~0.24%) P (0.08~0.10%) <u>排泄 (72 時間):</u> 胆汁; 0.2~0.3% 尿; 0.3% <u>吸収率(72 時間):</u> 0.7~0.8% (尿、胆汁中排泄、消化管及び屠体中残 存放射能の合計)		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-5 GLP 及び	動物体内における代謝	ラット雌 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体	28日間 反復経口  30 mg/kg/日	体内分布(最終投与後 35 日): 脂肪: 68.21 $\mu$ g eq./g 血漿: 0.36 $\mu$ g eq./g 血球: 3.31 $\mu$ g eq./g 肝: 5.49 $\mu$ g eq./g 腎: 5.12 $\mu$ g eq./g <u>半減期(脂肪中)</u> 初期: 2.1 日、終期: 17.0 日 <u>代謝(脂肪中)</u> 未変化体のメタフルミゾンのみ認められた	(2004 年)	c-37
M-6 GLP	動物体内における代謝	ラット雌 <sup>14</sup> C-トリフルオロメトキシフェニル環標識体	28日間 反復経口  30 mg/kg/日	体内分布(最終投与後 35 日): 脂肪: 69.23 $\mu$ g eq./g 血漿: 0.53 $\mu$ g eq./g 血球: 12.47 $\mu$ g eq./g 肝: 5.28 $\mu$ g eq./g 腎: 5.10 $\mu$ g eq./g <u>半減期(脂肪中)</u> 初期: 5.2 日、終期: 14.6 日 <u>代謝(脂肪中)</u> 未変化体のメタフルミゾンのみ認められた	(2004 年)	
M-7 GLP	生物学的利用能 (クレモフォル添加)	ラット雄 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体		<u>生物学的利用能</u> :33.39%	(2006 年)	c-42
M-8 GLP	生物学的利用能 (クレモフォル非添加)	ラット雄 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体		<u>生物学的利用能</u> :16.81%	(2007 年)	c-44
M-9 GLP	生物学的利用能 (投与方法比較)	ラット雄 <sup>14</sup> C-ベンゾニトリル環標識体		<u>生物学的利用能</u> :23.00%	(2007 年)	c-46
				<u>生物学的利用能</u> :10.76%		

網掛けは追加試験成績であり、食品安全委員会で未評価の資料である。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-2 GLP	植物体内に おける代謝	キャベツ  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	280 g a.i./ha  4 回処理	<u>代謝物 (7 日後)</u> A; 8.336~11.851 $\mu$ g eq./g B; 2.367~2.572 $\mu$ g eq./g C; 0.030~0.047 $\mu$ g eq./g D; 2.088 $\mu$ g eq./g G; 0.305~0.436 $\mu$ g eq./g <u>総放射性残留 (7 日後)</u> 13.795~14.678 $\mu$ g eq./g	(2004 年)	c-49
M-3 GLP	植物体内に おける代謝	トマト  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	336.3 g a.i./ha  6 回処理	<u>代謝物 (7 日後)</u> <u>圃場</u> A; 0.083~0.096 $\mu$ g eq./g B; 0.116~0.148 $\mu$ g eq./g C; 0.011~0.012 $\mu$ g eq./g D; 0.040 $\mu$ g eq./g F; 0.003 $\mu$ g eq./g <u>温室</u> A; 0.112~0.167 $\mu$ g eq./g B; 0.132~0.209 $\mu$ g eq./g C; 0.007~0.010 $\mu$ g eq./g D; 0.060 $\mu$ g eq./g F; 0.003 $\mu$ g eq./g <u>総放射性残留 (7 日後)</u> <u>圃場</u> 0.302~0.336 $\mu$ g eq./g <u>温室</u> 0.295~0.519 $\mu$ g eq./g	(2004 年)	c-53
M-4 GLP	植物体内に おける代謝	ワタ  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	333~339 g a.i./ha  6 回処理	<u>代謝物 (21 日後)</u> <u>アンデリントコットンシード</u> A; 0.029~0.063 $\mu$ g eq./g B; 0.036~0.063 $\mu$ g eq./g C; 0.011~0.026 $\mu$ g eq./g D; 0.059 $\mu$ g eq./g E; 0.002 $\mu$ g eq./g F; 0.024 $\mu$ g eq./g <u>ジントラッシュ</u> A; 4.969~5.582 $\mu$ g eq./g B; 7.487~8.504 $\mu$ g eq./g C; 1.605~1.885 $\mu$ g eq./g D; 3.830 $\mu$ g eq./g F; 2.109 $\mu$ g eq./g <u>総放射性残留 (21 日後)</u> <u>アンデリントコットンシード</u> 0.141~0.371 $\mu$ g eq./g <u>ジントラッシュ</u> 19.240~29.290 $\mu$ g eq./g	(2002 年)	c-58

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

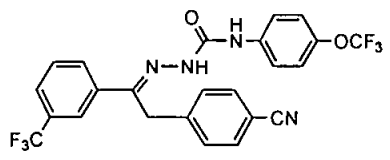
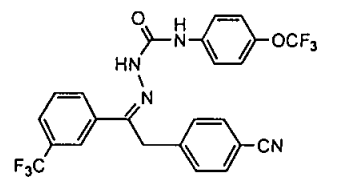
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-1 省略	土壌中 運命	好氣的湛水土壌		試験省略		c-63
E-2 GLP	土壌中 運命	好気状態 <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	0.8 mg/kg  (880 g a.i./ha 相当)	土壌中濃度: T <sub>1/2</sub> : 186~209 日 土壌中代謝物 (364 日後): A; 17.2~18.9% B; 6.0~11.1% C; 7.2~7.5% D; 0.5% G; 2.1~2.3% H; 0.1% 非抽出性放射能 (364 日後): 20.8~38.1% CO <sub>2</sub> (364 日後): 8.2~28.6%	(2004 年)	c-64
E-3 省略	土壌中 運命	嫌氣的土壌		試験省略		c-71
E-4 GLP	加水分解 /加水分解 運命	5 種緩衝液  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	1.6 μg/L	加水分解半減期 (25°C): pH 4: 5.7~6.5 日 pH 5: 27.3~31.4 日 pH 7: 303.8~647.6 日 pH 9: 217.8~249.4 日 主要分解物: D、H	(2004 年)	c-72
E-5 GLP	水中光分解 /水中光分 解運命	蒸留水 自然水  <sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体  <sup>14</sup> C-トリフルオ ロメキシフェ ニル環標識体	0.895 μg/L  光強度: 96.1 ~104.3 W/m <sup>2</sup> 波長範囲: 280~800 nm	半減期: 蒸留水; 3.7~7.1 日 自然水; 5.4~6.7 日 主要分解物 (360hr 後): A; 1.6~6.6% B; 3.6~18.7% F; 10.8~16.6% H; 0.4~0.5% U; 26.6~26.8% CO <sub>2</sub> (360hr 後): 4.2~6.2%	(2004 年)	c-79
物理 化学的 資料No. 10 GLP	土壌吸着	<sup>14</sup> C-ベンゾニ リル環標識体	0.09~0.9 μg/L	K <sub>Foc</sub> <sup>ads</sup> = 10235~52209(25°C), K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> = 329~648(25°C)	(2004 年)	c-85

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目 試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記 載 頁
物理 化学的 資料No. 12 GLP	生物濃縮性	コイ  原体	流水式  試験濃度 0.15 $\mu\text{g/L}$ および 1.5 $\mu\text{g/L}$	BCFss: 1238 (0.15 $\mu\text{g/L}$ ) 1210 (1.5 $\mu\text{g/L}$ ) BCFk: 1986 (0.15 $\mu\text{g/L}$ ) 2117 (1.5 $\mu\text{g/L}$ )	(2008年)	c-88
物理 化学的 資料No. 13 GLP	生物濃縮性	ブルーギル サンフィッシュ  <sup>14</sup> C-ベンゾニト リル環標識体	流水式  試験濃度 0.040 $\mu\text{g/L}$ および 0.40 $\mu\text{g/L}$	BCFk: 7900 (0.40 $\mu\text{g/L}$ )	(2004年)	c-91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
A	親化合物	M320101 (E-異性体)	(E)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha$ , $\alpha$ -トリフルオロ- <i>m</i> -トリル)エチリデン]-4-(ト リフルオロメキシカルバニロヒトラジド	
B	親化合物	M320102 (Z-異性体)	(Z)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha$ , $\alpha$ -トリフルオロ- <i>m</i> -トリル)エチリデン]-4-(ト リフルオロメキシカルバニロヒトラジド	
C				
D				
E				
F				
G				
H				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I				
J				
K				
L				
M				
N				
O				
P				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
Q				
S				
T				
U				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(1) 動物体内運命

1) ラットにおける吸収、分布、代謝、排泄試験

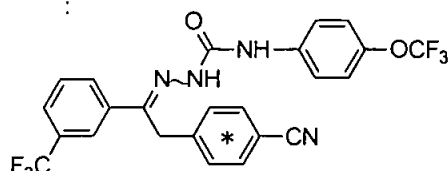
(資料 M-1)

試験機関:

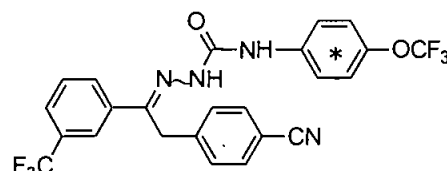
[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン



[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化 学 名

:(*EZ*)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

(*EZ*)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-[(U)-<sup>14</sup>C]-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン 及び [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾンにそれぞれ、質量分析用マーカとして適宜 [トルニトリルベンジル-<sup>13</sup>C]メタルミゾン及び [トリフルオロメキシフェニルアミン-<sup>15</sup>N]メタルミゾンを混合した。それぞれを[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタルミゾンとし、その特性を下表に示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

合成法

【標識位置の選択理由】

供試動物 : Sprague Dawley 由来 CD<sup>®</sup>系雌雄ラット(6~11 週齢)、  
体重: 180~206 g(吸収)、174~204 g(排泄)、180~220 g(分布)、  
207~321g(胆汁排泄)、136~187 g(蓄積性)。  
投与前 16~18 時間の絶食を行った。

用量設定根拠

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験群	標識体	動物数	投与量 (mg/kg)	投与期間	屠殺時点 (投与後時間)
吸収	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	168
	[B-ラベル]-1	雌雄各 4 匹	30		168
	[B-ラベル]-2		1000		168
	[T-ラベル]-1	雌雄各 4 匹	30		336
[T-ラベル]-2	1000		336		
分布(低用量)	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	48
	[B-ラベル]-1	雌雄各 3 匹	30		2, 10, 48
	[T-ラベル]-1	雌雄各 3 匹	30		雄: 2, 12, 288 雌: 1, 12, 288
分布(高用量)	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	288
	[B-ラベル]-2	雌雄各 3 匹	1000		雄: 0.5, 8, 36 雌: 1, 4, 36
	[T-ラベル]-2	雌雄各 3 匹	1000		雄: 2, 48, 288 雌: 1, 12, 288
排泄(低用量)	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	168
	[B-ラベル]-1	雌雄各 5 匹	30		168
	[T-ラベル]-1	雌雄各 5 匹	30		168
排泄(高用量)	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	168
	[B-ラベル]-2	雌雄各 5 匹	1000		168
	[T-ラベル]-2	雌雄各 5 匹	1000		168
蓄積性	無処理	雌雄各 1 匹	0	14 日間、 反復	10 <sup>1)</sup>
	[B-ラベル]-3	雌雄各 3 匹	30		10 <sup>1)</sup> , 48 <sup>1)</sup> , 168 <sup>1)</sup>
	[T-ラベル]-3	雌雄各 3 匹	30		12 <sup>1)</sup> , 168 <sup>1)</sup> , 288 <sup>1)</sup>
胆汁排泄	無処理	雌雄各 1 匹	0	単回	72
	[B-ラベル]-1	雌雄各 4 匹	30		72
	[B-ラベル]-2		1000		72
	[T-ラベル]-1	雌雄各 4 匹	30		72
	[T-ラベル]-2		1000		72

<sup>1)</sup>: 最終投与後の時間

#### 方法

吸収 : 1 群雌雄各 4 匹のラットに[B-ラベル]あるいは[T-ラベル]メタフルミゾン<sup>®</sup>を非標識体で希釈したのち 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁させ、30あるいは1000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間、さらにその後 24 時間毎に 168 時間まで、尾静脈より血液を採取した。[T-ラベル]メタフルミゾン投与群は、投与後 168 時間以降も 216、264 及び 336 時間まで血液を採取した。雌雄各 1 匹のラットを対照群とした。得られた血液をサンプルオキシダイザーで燃焼し、CO<sub>2</sub>として回収した放射能を液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。薬物動力学パラメータは、WinNonlin software のノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

分布

投与及び臓器採取：1群雌雄各3匹のラットに[B-ラベル]あるいは[T-ラベル]メタフルゾン非標識体を希釈したのち0.5%CMC水溶液に懸濁させ、30あるいは1000 mg/kgの用量で経口投与した。血中濃度推移試験にて得られた $C_{max}$ の1/2に到達した時点、 $T_{max}$ (最高血中濃度到達時間)相当時間、減衰中の時点(168時間を除く)に供試動物を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。各試験群の屠殺時点を以下に示した。雌雄各1匹のラットを対照群とした。対照群は各群の最終時点で屠殺した。なお、投与後168時間屠殺群には、後述の排泄試験終了後の動物を用いた。

分布試験での屠殺時点(投与後時間)				
投与量 (mg/kg)	[B-ラベル]		[T-ラベル]	
	雄	雌	雄	雌
30	2, 10, 48	2, 10, 48	2, 12, 288	1, 12, 288
1000	0.5, 8 <sup>1)</sup> , 36	1, 4 <sup>2)</sup> , 36	2, 48, 288	1, 12, 288

<sup>1)</sup>: 4連中3連の $T_{max}$ は6~12時間にあり、残りの1連は96時間であった。 $T_{max}$ 算出には96時間も含めたが、分布試験での屠殺時点の決定の際には除外した。

<sup>2)</sup>: 4連中3連の $T_{max}$ は4時間にあり、残りの1連は96時間であった。 $T_{max}$ 算出には96時間も含めたが、分布試験での屠殺時点の決定の際には除外した。

採取した臓器及び組織:

血液、血球、血漿、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、脾、膵、消化管、精巣(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、子宮(雌のみ)、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、皮膚、脂肪(生殖器部分)、筋肉(大腿筋)、消化管内容物及び洗浄液

試料分析

: 血液及び組織は、直接あるいは一部をサンプルオキシダイザーで燃焼して得られた<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をLSCで測定することにより残存放射エネルギーを算出した。

排泄

投与及び試料採取：1群雌雄各5匹のラットに[B-ラベル]あるいは[T-ラベル]メタフルゾン非標識体を希釈したのち0.5%CMC水溶液に懸濁させ、30あるいは1000 mg/kgの用量で経口投与した。雌雄各1匹のラットを対照群とした。投与後、尿を0-6、6-12、12-24時間に、その後24時間毎に168時間後まで採取した。糞は投与後0-12、12-24時間及びその後24時間毎に168時間後まで収集した。予備試験において呼気中への放射能の排泄は認められなかったため、呼気の捕集は実施しなかった。ケージ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

洗浄は1日1回、7日間実施した。最終日にはケージをガーゼで拭き、イソプロパノール(IPA)に浸漬した。屠殺時に採取した組織及び臓器は分布試験と同様である。

試料分析 ; 尿、ケージ洗浄液、ケージふき取り、糞、血液、組織及び組織中の残留総放射能は、直接あるいは一部をサンプルオキシダイザーで燃焼して得られた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をLSCで測定することにより、算出した。

蓄積性 ;

投与及び臓器採取 ; 1群雌雄各3匹のラットに[B-ラベル]あるいは[T-ラベル]メタフルミゾン非標識体を希釈したのち0.5% CMC水溶液に懸濁させ、30 mg/kgの用量で14日間反復経口投与した。試験期間中、尿、糞及びケージ洗浄液を収集した。[B-ラベル]投与群については最終投与後10、48及び168時間後に、[T-ラベル]投与群については12、168及び288時間後に供試動物を屠殺し、単回投与時と同様の臓器・組織を採取した。投与溶媒のみを反復投与した雌雄各1匹のラットを対照群とし、最終投与後10時間に屠殺した。放射能の測定及び組織及び臓器中の代謝物分析は単回投与に準じて実施した。

胆汁排泄 ;

動物 ; 胆管カニューレションした雌雄ラットを購入し、試験に供した。投与前日に胆管を体外に出し、ナルゲンプラスチックケージで馴化させた。

投与 ; 胆管カニューレションした雌雄ラットに[B-ラベル]あるいは[T-ラベル]メタフルミゾン非標識体を希釈したのち0.5% CMC水溶液に懸濁させ、30あるいは1000 mg/kgの用量で強制経口投与した。各処理群は1群4匹を供試し、投与溶媒のみを投与した群を対照群とした(1群1匹)。

試料の採取 ; 投与後72時間まで、胆汁、尿及び糞を採取した。途中24及び48時間後にケージを洗浄した。投与後72時間にラットを屠殺し、消化管を得た。また、ケージ洗浄及びふき取りを実施した。

放射能の測定 ;

代謝物の同定 ;

## 結果

### ① 吸収:

血中濃度の速度論的解析: 単回投与後得られた血液中総放射能濃度を表 M-1-1 に、血中濃度-時間曲線をノンコンパートメントモデルで解析することによって算出した薬物動力学(体内動態)パラメーターを表 M-1-2 に示す。消失半減期( $T_{1/2}$ )は、[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン投与時でそれぞれ 38~48 時間及び 139~402 時間であった。[B-ラベル]メタフルミゾンを 30 mg/kg の用量で単回経口投与した場合の血液中濃度推移は雌雄間で差はなく、血液中最高濃度( $C_{max}$ )は、雄及び雌でそれぞれ 0.146 及び 0.183  $\mu\text{g/mL}$ 、その到達時間( $T_{max}$ )はそれぞれ投与後 10 及び 12 時間であった。[T-ラベル]メタフルミゾン 30 mg/kg 投与時には  $C_{max}$  は[B-ラベル]投与時より高く、雄で 15 時間後に 0.304  $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 23 時間後に 0.224  $\mu\text{g/mL}$  であった。放射能濃度の  $T_{1/2}$  も雄で 139 時間、雌で 325 時間と遅く、[B-ラベル]に比べ 2~7 倍であった。[T-ラベル]メタフルミゾン投与時の濃度時間曲線下面積( $AUC_{0-\infty}$ )は、[B-ラベル]の 7~12 倍であった。

低用量投与群での分布容積( $V_{z/F}$ )は、[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン投与時で、それぞれ 44~47 L 及び 20~28 L と大きく、このことから血液あるいは組織への結合が強いことが示唆された。体内からの総クリアランス( $CL_{(obs)/F}$ )は、[B-ラベル]及び[T-ラベル]で、それぞれ 0.75~0.77 及び 0.062~0.1 L/hr であった。高用量投与群においても分布容積( $V_{z/F}$ )は、[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン投与時で、それぞれ 130~156 L 及び 53~55 L と大きく、このことから血液あるいは組織への結合が強いことが示唆された。体内からの総クリアランス( $CL_{(obs)/F}$ )は、[B-ラベル]及び[T-ラベル]で、それぞれ 2.5~2.6 及び 0.090~0.17 L/hr であった。

[T-ラベル]メタフルミゾンは血液循環中に高濃度で残存することが示された。[T-ラベル]メタフルミゾンの消失半減期( $T_{1/2}$ )が長いこと、 $AUC_{0-\infty}$ が高いこと、及びクリアランス( $CL_{(obs)/F}$ )が低いことから、体内に吸収されたメタフルミゾンは代謝を受け、生じた[T-ラベル]由来の代謝物が血液成分に移行することが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-1: [<sup>14</sup>C]メタフルミゾン単回経口投与後の血中放射能濃度推移

投与後時間 (hr)	血液中放射能濃度 (μg eq./g)							
	[B-ラベル]メタフルミゾン				[T-ラベル]メタフルミゾン			
	雄		雌		雄		雌	
	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg
0.25	0.037	0.617	0.057	0.655	0.038	0.723	0.070	0.662
0.5	0.048	0.905	0.058	0.746	0.063	1.349	0.104	1.337
1	0.072	1.080	0.073	0.930	0.111	1.773	0.148	2.207
2	0.070	1.161	0.077	1.084	0.169	2.130	0.194	3.030
4	0.111	1.140	0.098	2.097	0.217	2.348	0.207	3.092
6	0.118	1.074	0.090	1.065	0.249	2.577	0.209	3.209
8	0.118	1.021	0.176	1.194	0.248	2.709	0.202	4.559
12	0.140	1.533	0.105	1.018	0.303	2.914	0.208	3.314
24	0.082	0.616	0.086	0.634	0.289	3.297	0.204	3.492
48	0.043	0.336	0.048	0.261	NA	NA	NA	NA
72	0.046	0.492	0.036	0.423	0.274	3.657	0.197	4.548
96	0.030	0.749	0.032	0.736	NA	NA	NA	NA
120	0.027	0.138	0.033	0.148	0.246	3.034	0.210	4.022
144	0.032	0.088	0.036	0.117	NA	NA	NA	NA
168	0.008	0.059	0.010	0.049	0.210	2.844	0.177	3.906
216	NA	NA	NA	NA	0.192	2.432	0.191	3.468
264	NA	NA	NA	NA	0.164	2.048	0.177	3.206
336	NA	NA	NA	NA	0.142	1.639	0.149	2.607

NA: 測定せず、あるいはデータポイント数不足のため算出に至らず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-2 [<sup>14</sup>C]メフルミゾン単回経口投与した場合の薬物動力学(体内動態)パラメーター

投与量 30 mg/kg				
薬物動力学 パラメーター	[B-ラベル]		[T-ラベル]	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	10	12	15	23
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.146	0.183	0.304	0.224
T <sub>1/2</sub> (hr)	44	48	139	325
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·μg/mL)	8.5	9.0	66.1	102.2
V <sub>z(obs)/F</sub> (L/hr)	47	44	20	28
CL <sub>(obs)/F</sub> (L/hr)	0.77	0.75	0.10	0.062
投与量 1000 mg/kg				
薬物動力学 パラメーター	[B-ラベル]		[T-ラベル]	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	32	27	48	23
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.667	2.178	3.950	6.426
T <sub>1/2</sub> (hr)	38	42	230	402
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·μg/mL)	82.3	76.5	1461.6	2554.7
V <sub>z(obs)/F</sub> (L/hr)	130	156	53	55
CL <sub>(obs)/F</sub> (L/hr)	2.5	2.6	0.17	0.090

## ② 分布

分布 : [B-ラベル]および[T-ラベル]メフルミゾン単回経口投与後の各時点における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-1-3 及び M-1-4 に示した。

[<sup>14</sup>C]メフルミゾンの経口投与後 0.5~2 時間以内に、放射能は体循環によって、組織及び臓器に分布した。試験終了時には、大部分の組織及び臓器中放射能は投与量の 0.1% 未満に減衰した。

[B-ラベル]メフルミゾン投与時には、消化管、肝、脂肪、副腎、甲状腺、脾、腎に高濃度の放射能が認められた。消化管および脂肪をのぞくすべての組織及び臓器中の総放射能濃度は、投与量に関わらず両性ともに血液の T<sub>max</sub> 付近で最高値となり、以後経時的に減少した。しかしながら、脂肪中の放射能濃度は最終時点である 36 あるいは 48 時間、さらには 168 時間まで増加しつづけた。[T-ラベル]メフルミゾン投与時には、消化管、脂肪、肝、副腎、脾、甲状腺、腎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総放射能濃度は、投与量に関わらず両性ともに血液の T<sub>max</sub> 付近で最高値となった。肝及び血漿中の総放射能濃度は、初期の時点で最高値となった。

筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中放射能を抽出、分析した結果、[B-ラベル]メフルミゾン投与時には投与量、性に関わらず筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中放射能のそれぞれ 90~95%、34~90%、85~94%、57~97%及び 83~98%が溶媒抽出及び酵素処理で遊離した。[T-ラベル]メフルミゾン投与時には投与量、性によらず、筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

中放射能のそれぞれ 79~95%、60~93%、52~93%、80~97%及び 69~97%が溶媒抽出及びペプシン処理で遊離した。投与量に関わらず肝からの抽出率は[B-ラベル]、[T-ラベル]メタフルミゾンともに経時的に減少し、腎及び血漿からの抽出率は[T-ラベル]メタフルミゾン投与時に経時的に減少した。組織、臓器及び血漿から抽出された放射能の大部分は未変化体であった。E/Z 比には経時的な変動はほとんど認められなかった。代謝物として

(G)が、また、(D)及び (T)が微量だが同定された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-3 [B-ラベル]メフルジン単回経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>							
	30 mg/kg							
	雄				雌			
	2 hr	10 hr	48 hr	168 hr <sup>2)</sup>	2 hr	10 hr	48 hr	168 hr <sup>2)</sup>
血液	0.103 ( $<0.1$ )	0.107 ( $<0.1$ )	0.037 ( $<0.1$ )	0.025 ( $<0.1$ )	0.048 ( $<0.1$ )	0.087 ( $<0.1$ )	0.071 ( $<0.1$ )	0.028 ( $<0.1$ )
血漿	0.148 ( $<0.1$ )	0.192 ( $<0.1$ )	0.052 ( $<0.1$ )	0.024 ( $<0.1$ )	0.114 ( $<0.1$ )	0.130 ( $<0.1$ )	0.093 ( $<0.1$ )	0.031 ( $<0.1$ )
赤血球	0.074 ( $<0.1$ )	0.075 ( $<0.1$ )	0.027 ( $<0.1$ )	0.024 ( $<0.1$ )	0.047 ( $<0.1$ )	0.063 ( $<0.1$ )	0.056 ( $<0.1$ )	0.025 ( $<0.1$ )
脳	0.129 ( $<0.1$ )	0.210 ( $<0.1$ )	0.091 ( $<0.1$ )	0.079 ( $<0.1$ )	0.101 ( $<0.1$ )	0.181 ( $<0.1$ )	0.173 ( $<0.1$ )	0.065 ( $<0.1$ )
下垂体	0.417 ( $<0.1$ )	0.695 ( $<0.1$ )	0.162 ( $<0.1$ )	0.153 ( $<0.1$ )	0.386 ( $<0.1$ )	0.559 ( $<0.1$ )	0.436 ( $<0.1$ )	0.224 ( $<0.1$ )
甲状腺	0.903 ( $<0.1$ )	1.570 ( $<0.1$ )	0.365 ( $<0.1$ )	0.325 ( $<0.1$ )	0.397 ( $<0.1$ )	1.020 ( $<0.1$ )	0.866 ( $<0.1$ )	0.399 ( $<0.1$ )
心	0.688 ( $<0.1$ )	0.888 ( $<0.1$ )	0.274 ( $<0.1$ )	0.163 ( $<0.1$ )	0.507 ( $<0.1$ )	0.752 ( $<0.1$ )	0.648 ( $<0.1$ )	0.201 ( $<0.1$ )
肺	0.904 ( $<0.1$ )	0.950 ( $<0.1$ )	0.319 ( $<0.1$ )	0.276 ( $<0.1$ )	0.597 ( $<0.1$ )	0.799 ( $<0.1$ )	0.870 ( $<0.1$ )	0.306 ( $<0.1$ )
胸腺	0.256 ( $<0.1$ )	0.581 ( $<0.1$ )	0.197 ( $<0.1$ )	0.155 ( $<0.1$ )	0.170 ( $<0.1$ )	0.454 ( $<0.1$ )	0.613 ( $<0.1$ )	0.230 ( $<0.1$ )
肝	3.660 (0.4)	3.931 (0.4)	2.537 (0.3)	1.587 (0.3)	3.016 (0.3)	3.044 (0.4)	3.244 (0.4)	1.339 (0.2)
腎	0.950 ( $<0.1$ )	1.288 ( $<0.1$ )	0.542 ( $<0.1$ )	0.308 ( $<0.1$ )	0.755 ( $<0.1$ )	1.111 ( $<0.1$ )	1.122 ( $<0.1$ )	0.374 ( $<0.1$ )
副腎	1.664 ( $<0.1$ )	2.753 ( $<0.1$ )	1.152 ( $<0.1$ )	0.711 ( $<0.1$ )	1.222 ( $<0.1$ )	2.849 ( $<0.1$ )	2.571 ( $<0.1$ )	1.123 ( $<0.1$ )
脾	0.439 ( $<0.1$ )	0.539 ( $<0.1$ )	0.233 ( $<0.1$ )	0.144 ( $<0.1$ )	0.338 ( $<0.1$ )	0.409 ( $<0.1$ )	0.464 ( $<0.1$ )	0.195 ( $<0.1$ )
膵	1.101 ( $<0.1$ )	1.491 ( $<0.1$ )	0.666 ( $<0.1$ )	0.905 ( $<0.1$ )	0.683 ( $<0.1$ )	1.416 ( $<0.1$ )	1.467 ( $<0.1$ )	1.202 ( $<0.1$ )
消化管	16.014 (1.8)	4.724 (0.6)	0.896 (0.1)	0.338 (0.1)	46.582 (5.2)	4.837 (0.5)	1.397 (0.2)	0.538 (0.1)
精巣	0.078 ( $<0.1$ )	0.221 ( $<0.1$ )	0.148 ( $<0.1$ )	0.100 ( $<0.1$ )	0.595 ( $<0.1$ )	1.104 ( $<0.1$ )	2.080 ( $<0.1$ )	1.185 ( $<0.1$ )
卵巢								
子宮					0.192 ( $<0.1$ )	0.570 ( $<0.1$ )	1.312 ( $<0.1$ )	0.421 ( $<0.1$ )
脂肪	0.633 ( $<0.1$ )	3.649 ( $<0.1$ )	6.828 ( $<0.1$ )	4.987 (0.1)	0.660 ( $<0.1$ )	3.894 ( $<0.1$ )	18.330 (0.2)	6.961 (0.2)
筋肉	0.247 ( $<0.1$ )	0.761 ( $<0.1$ )	0.174 ( $<0.1$ )	0.129 ( $<0.1$ )	0.186 ( $<0.1$ )	0.573 ( $<0.1$ )	0.556 ( $<0.1$ )	0.185 ( $<0.1$ )
皮膚	0.235 ( $<0.1$ )	0.757 ( $<0.1$ )	0.461 ( $<0.1$ )	0.378 ( $<0.1$ )	0.227 ( $<0.1$ )	0.799 ( $<0.1$ )	2.901 ( $<0.1$ )	0.803 ( $<0.1$ )
骨	0.125 ( $<0.1$ )	0.208 ( $<0.1$ )	0.063 ( $<0.1$ )	0.049 ( $<0.1$ )	0.099 ( $<0.1$ )	0.151 ( $<0.1$ )	0.127 ( $<0.1$ )	0.050 ( $<0.1$ )
骨髓	0.368 ( $<0.1$ )	0.473 ( $<0.1$ )	0.151 ( $<0.1$ )	0.098 ( $<0.1$ )	0.324 ( $<0.1$ )	0.433 ( $<0.1$ )	0.435 ( $<0.1$ )	0.162 ( $<0.1$ )
消化管内容物	101.941 (72.6)	34.218 (26.1)	0.928 (0.8)	0.155 (0.2)	111.743 (73.9)	40.952 (32.4)	0.337 (0.3)	0.090 (0.1)

1): ()内は投与量に対する割合 (%)。数値は3連の平均。

2): 排泄試験の結果(n = 5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-3 つづき

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	0.5 hr	8 hr	36 hr	168 hr <sup>2)</sup>	1 hr	4 hr	36 hr	168 hr <sup>2)</sup>
血液	0.730 (<0.1)	1.056 (<0.1)	0.371 (<0.1)	0.554 (<0.1)	0.728 (<0.1)	1.115 (<0.1)	0.706 (<0.1)	1.151 (<0.1)
血漿	1.084 (<0.1)	1.434 (<0.1)	0.422 (<0.1)	0.730 (<0.1)	1.067 (<0.1)	1.639 (<0.1)	1.023 (<0.1)	1.308 (<0.1)
赤血球	0.414 (<0.1)	0.679 (<0.1)	0.307 (<0.1)	0.492 (<0.1)	0.520 (<0.1)	0.814 (<0.1)	0.508 (<0.1)	1.203 (<0.1)
脳	0.471 (<0.1)	1.339 (<0.1)	0.389 (<0.1)	0.885 (<0.1)	0.608 (<0.1)	1.471 (<0.1)	1.161 (<0.1)	1.807 (<0.1)
下垂体	1.466 (NA)	4.426 (<0.1)	1.400 (NA)	2.171 (<0.1)	1.833 (<0.1)	4.999 (<0.1)	3.850 (<0.1)	6.560 (<0.1)
甲状腺	9.087 (<0.1)	2.314 (<0.1)	4.622 (<0.1)	5.023 (<0.1)	1.654 (<0.1)	9.079 (<0.1)	7.364 (<0.1)	7.848 (<0.1)
心	1.053 (<0.1)	4.946 (<0.1)	2.266 (<0.1)	2.573 (<0.1)	1.421 (<0.1)	5.845 (<0.1)	4.738 (<0.1)	7.240 (<0.1)
肺	8.077 (<0.1)	6.970 (<0.1)	3.245 (<0.1)	3.400 (<0.1)	3.015 (<0.1)	6.954 (<0.1)	5.863 (<0.1)	7.786 (<0.1)
胸腺	0.816 (<0.1)	3.717 (<0.1)	1.770 (<0.1)	2.158 (<0.1)	0.926 (<0.1)	4.225 (<0.1)	4.337 (<0.1)	9.959 (<0.1)
肝	10.800 (<0.1)	26.333 (0.1)	18.685 (<0.1)	22.830 (0.2)	11.698 (<0.1)	26.872 (0.1)	28.014 (0.2)	36.175 (0.2)
腎	2.164 (<0.1)	7.394 (<0.1)	3.277 (<0.1)	4.408 (<0.1)	2.782 (<0.1)	7.801 (<0.1)	6.484 (<0.1)	10.008 (<0.1)
副腎	2.377 (<0.1)	20.584 (<0.1)	12.098 (<0.1)	9.584 (<0.1)	5.293 (<0.1)	20.969 (<0.1)	22.909 (<0.1)	24.952 (<0.1)
脾	0.607 (<0.1)	3.553 (<0.1)	1.943 (<0.1)	2.024 (<0.1)	1.229 (<0.1)	3.889 (<0.1)	3.810 (<0.1)	5.719 (<0.1)
膵	1.193 (<0.1)	12.736 (<0.1)	11.845 (<0.1)	11.417 (<0.1)	2.338 (<0.1)	11.502 (<0.1)	18.876 (<0.1)	22.086 (<0.1)
消化管	1132.320 (4.5)	117.174 (0.5)	14.073 (0.1)	4.408 (<0.1)	499.439 (1.9)	552.461 (2.2)	141.496 (0.9)	15.767 (0.1)
精巣 卵巢	0.343 (<0.1)	1.776 (<0.1)	1.411 (<0.1)	1.941 (<0.1)	1.814 (<0.1)	7.929 (<0.1)	14.783 (<0.1)	16.922 (<0.1)
子宮					0.823 (<0.1)	2.399 (<0.1)	5.185 (<0.1)	8.807 (<0.1)
脂肪	0.798 (<0.1)	19.594 (<0.1)	34.686 (<0.1)	73.271 (<0.1)	3.135 (<0.1)	12.291 (<0.1)	56.005 (<0.1)	93.219 (<0.1)
筋肉	0.484 (<0.1)	2.913 (<0.1)	1.682 (<0.1)	2.290 (<0.1)	0.808 (<0.1)	2.063 (<0.1)	3.838 (<0.1)	3.953 (<0.1)
皮膚	0.511 (<0.1)	5.568 (<0.1)	4.952 (<0.1)	2.826 (<0.1)	1.216 (<0.1)	3.921 (<0.1)	11.526 (<0.1)	8.069 (<0.1)
骨	0.739 (<0.1)	1.364 (<0.1)	0.673 (<0.1)	0.897 (<0.1)	0.482 (<0.1)	1.090 (<0.1)	1.144 (<0.1)	2.207 (<0.1)
骨髓	1.578 (<0.1)	3.626 (<0.1)	1.494 (<0.1)	2.665 (<0.1)	1.210 (<0.1)	3.848 (<0.1)	4.478 (<0.1)	9.382 (<0.1)
消化管 内容物	3053.058 (87.7)	1348.088 (37.8)	87.015 (2.6)	5.734 (0.2)	2627.743 (79.9)	3188.516 (85.3)	396.168 (11.6)	92.032 (3.4)

1): ()内は投与量に対する割合(%)。数値は3連の平均。

2): 排泄試験の結果(n = 5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-4: [T-ラベル]メフルジソン単回経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>							
	30 mg/kg							
	雄				雌			
	2 hr	12 hr	168 hr <sup>2)</sup>	288 hr	1 hr	12 hr	168 hr <sup>2)</sup>	288 hr
血液	0.302 ( $<0.1$ )	0.333 ( $<0.1$ )	0.350 ( $<0.1$ )	0.312 ( $<0.1$ )	0.233 ( $<0.1$ )	0.325 ( $<0.1$ )	0.396 ( $<0.1$ )	0.298 ( $<0.1$ )
血漿	0.358 ( $<0.1$ )	0.256 ( $<0.1$ )	0.029 ( $<0.1$ )	0.013 ( $<0.1$ )	0.255 ( $<0.1$ )	0.141 ( $<0.1$ )	0.038 ( $<0.1$ )	0.017 ( $<0.1$ )
赤血球	0.280 ( $<0.1$ )	0.454 ( $<0.1$ )	0.604 ( $<0.1$ )	0.524 ( $<0.1$ )	0.185 ( $<0.1$ )	0.340 ( $<0.1$ )	0.653 ( $<0.1$ )	0.427 ( $<0.1$ )
脳	0.160 ( $<0.1$ )	0.201 ( $<0.1$ )	0.021 ( $<0.1$ )	0.021 ( $<0.1$ )	0.076 ( $<0.1$ )	0.251 ( $<0.1$ )	0.040 ( $<0.1$ )	0.027 ( $<0.1$ )
下垂体	0.870 ( $<0.1$ )	0.810 ( $<0.1$ )	0.281 ( $<0.1$ )	0.038 ( $<0.1$ )	0.441 ( $<0.1$ )	1.076 ( $<0.1$ )	0.331 ( $<0.1$ )	0.112 ( $<0.1$ )
甲状腺	1.463 ( $<0.1$ )	1.583 ( $<0.1$ )	0.356 ( $<0.1$ )	0.101 ( $<0.1$ )	0.488 ( $<0.1$ )	2.013 ( $<0.1$ )	0.544 ( $<0.1$ )	0.320 ( $<0.1$ )
心	1.463 ( $<0.1$ )	1.021 ( $<0.1$ )	0.143 ( $<0.1$ )	0.073 ( $<0.1$ )	0.609 ( $<0.1$ )	1.333 ( $<0.1$ )	0.244 ( $<0.1$ )	0.131 ( $<0.1$ )
肺	2.222 ( $<0.1$ )	0.919 ( $<0.1$ )	0.285 ( $<0.1$ )	0.132 ( $<0.1$ )	0.867 ( $<0.1$ )	1.826 ( $<0.1$ )	0.436 ( $<0.1$ )	0.180 ( $<0.1$ )
胸腺	0.381 ( $<0.1$ )	1.017 ( $<0.1$ )	0.084 ( $<0.1$ )	0.126 ( $<0.1$ )	0.150 ( $<0.1$ )	1.099 ( $<0.1$ )	0.171 ( $<0.1$ )	0.118 ( $<0.1$ )
肝	5.452 (0.6)	2.704 (0.4)	0.311 (0.1)	0.183 ( $<0.1$ )	4.078 (0.5)	3.466 (0.5)	0.502 ( $<0.1$ )	0.279 ( $<0.1$ )
腎	1.937 ( $<0.1$ )	1.547 ( $<0.1$ )	0.225 ( $<0.1$ )	0.137 ( $<0.1$ )	0.924 ( $<0.1$ )	1.865 ( $<0.1$ )	0.363 ( $<0.1$ )	0.239 ( $<0.1$ )
副腎	3.115 ( $<0.1$ )	2.908 ( $<0.1$ )	0.415 ( $<0.1$ )	0.173 ( $<0.1$ )	1.526 ( $<0.1$ )	5.082 ( $<0.1$ )	0.837 ( $<0.1$ )	0.447 ( $<0.1$ )
脾	0.651 ( $<0.1$ )	0.674 ( $<0.1$ )	0.122 ( $<0.1$ )	0.078 ( $<0.1$ )	0.600 ( $<0.1$ )	0.805 ( $<0.1$ )	0.201 ( $<0.1$ )	0.118 ( $<0.1$ )
膵	1.584 ( $<0.1$ )	2.168 ( $<0.1$ )	0.376 ( $<0.1$ )	0.135 ( $<0.1$ )	0.549 ( $<0.1$ )	2.595 ( $<0.1$ )	0.946 ( $<0.1$ )	0.306 ( $<0.1$ )
消化管	18.809 (2.3)	4.836 (0.7)	0.216 (0.1)	0.138 ( $<0.1$ )	21.748 (2.6)	3.470 (0.5)	0.420 (0.1)	0.458 ( $<0.1$ )
精巣	0.201 ( $<0.1$ )	0.453 ( $<0.1$ )	0.071 ( $<0.1$ )	0.051 ( $<0.1$ )	0.431 ( $<0.1$ )	2.297 ( $<0.1$ )	1.353 ( $<0.1$ )	0.661 ( $<0.1$ )
卵巣								
子宮					0.171 ( $<0.1$ )	0.730 ( $<0.1$ )	0.590 ( $<0.1$ )	0.303 ( $<0.1$ )
脂肪	0.814 ( $<0.1$ )	4.916 ( $<0.1$ )	3.506 (0.1)	2.122 ( $<0.1$ )	0.213 ( $<0.1$ )	6.532 ( $<0.1$ )	7.549 (0.1)	4.230 (0.2)
筋肉	0.486 ( $<0.1$ )	0.684 ( $<0.1$ )	0.087 ( $<0.1$ )	0.053 ( $<0.1$ )	0.128 ( $<0.1$ )	0.815 ( $<0.1$ )	0.179 ( $<0.1$ )	0.129 ( $<0.1$ )
皮膚	0.403 ( $<0.1$ )	1.022 ( $<0.1$ )	0.250 ( $<0.1$ )	0.202 ( $<0.1$ )	0.136 ( $<0.1$ )	2.299 ( $<0.1$ )	0.697 ( $<0.1$ )	0.692 ( $<0.1$ )
骨	0.276 ( $<0.1$ )	0.259 ( $<0.1$ )	0.031 ( $<0.1$ )	0.024 ( $<0.1$ )	0.089 ( $<0.1$ )	0.315 ( $<0.1$ )	0.049 ( $<0.1$ )	0.038 ( $<0.1$ )
骨髄	0.929 ( $<0.1$ )	0.597 ( $<0.1$ )	0.090 ( $<0.1$ )	0.047 ( $<0.1$ )	0.272 ( $<0.1$ )	0.572 ( $<0.1$ )	0.196 ( $<0.1$ )	0.090 ( $<0.1$ )
消化管内容物	90.554 (80.8)	20.946 (19.8)	0.040 (0.1)	0.031 ( $<0.1$ )	93.297 (84.3)	19.719 (21.8)	0.076 (0.1)	0.042 ( $<0.1$ )

1): ()内は投与量に対する割合(%)。数値は3連の平均。

2): 排泄試験の結果(n = 5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-4 つづき

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>							
	1000 mg/kg							
	雄				雌			
	2 hr	12 hr	168 hr <sup>2)</sup>	288 hr	1 hr	12 hr	168 hr <sup>2)</sup>	288 hr
血液	3.264 ( $<0.1$ )	6.313 ( $<0.1$ )	20.733 (0.1)	6.658 ( $<0.1$ )	3.750 ( $<0.1$ )	4.618 ( $<0.1$ )	29.090 (0.1)	3.968 ( $<0.1$ )
血漿	3.432 ( $<0.1$ )	1.753 ( $<0.1$ )	1.692 ( $<0.1$ )	0.247 ( $<0.1$ )	4.678 ( $<0.1$ )	2.369 ( $<0.1$ )	3.413 ( $<0.1$ )	0.209 ( $<0.1$ )
赤血球	3.088 ( $<0.1$ )	9.302 ( $<0.1$ )	38.993 (0.1)	10.019 ( $<0.1$ )	3.214 ( $<0.1$ )	10.390 ( $<0.1$ )	48.039 (0.1)	6.180 ( $<0.1$ )
脳	0.629 ( $<0.1$ )	0.970 ( $<0.1$ )	0.664 ( $<0.1$ )	0.195 ( $<0.1$ )	4.066 ( $<0.1$ )	0.978 ( $<0.1$ )	1.192 ( $<0.1$ )	0.193 ( $<0.1$ )
下垂体	3.147 ( $<0.1$ )	4.782 ( $<0.1$ )	3.653 ( $<0.1$ )	1.088 ( $<0.1$ )	2.357 ( $<0.1$ )	4.257 ( $<0.1$ )	8.228 ( $<0.1$ )	0.956 ( $<0.1$ )
甲状腺	4.213 ( $<0.1$ )	6.113 ( $<0.1$ )	6.811 ( $<0.1$ )	1.331 ( $<0.1$ )	16.503 ( $<0.1$ )	6.603 ( $<0.1$ )	7.892 ( $<0.1$ )	2.014 ( $<0.1$ )
心	3.409 ( $<0.1$ )	5.467 ( $<0.1$ )	2.732 ( $<0.1$ )	1.287 ( $<0.1$ )	2.891 ( $<0.1$ )	5.013 ( $<0.1$ )	5.719 ( $<0.1$ )	0.961 ( $<0.1$ )
肺	6.548 ( $<0.1$ )	8.986 ( $<0.1$ )	5.106 ( $<0.1$ )	1.884 ( $<0.1$ )	5.302 ( $<0.1$ )	10.165 ( $<0.1$ )	7.221 ( $<0.1$ )	1.554 ( $<0.1$ )
胸腺	9.891 ( $<0.1$ )	3.344 ( $<0.1$ )	2.169 ( $<0.1$ )	0.899 ( $<0.1$ )	0.985 ( $<0.1$ )	3.575 ( $<0.1$ )	7.710 ( $<0.1$ )	1.490 ( $<0.1$ )
肝	23.907 (0.1)	14.196 (0.1)	7.322 ( $<0.1$ )	1.653 ( $<0.1$ )	22.099 ( $<0.1$ )	16.464 ( $<0.1$ )	15.745 (0.1)	2.293 ( $<0.1$ )
腎	6.328 ( $<0.1$ )	7.567 ( $<0.1$ )	4.212 ( $<0.1$ )	1.186 ( $<0.1$ )	5.682 ( $<0.1$ )	5.945 ( $<0.1$ )	8.954 ( $<0.1$ )	1.595 ( $<0.1$ )
副腎	8.796 ( $<0.1$ )	17.554 ( $<0.1$ )	8.155 ( $<0.1$ )	2.129 ( $<0.1$ )	6.398 ( $<0.1$ )	18.052 ( $<0.1$ )	18.042 ( $<0.1$ )	3.908 ( $<0.1$ )
脾	1.995 ( $<0.1$ )	4.374 ( $<0.1$ )	4.331 ( $<0.1$ )	1.058 ( $<0.1$ )	1.848 ( $<0.1$ )	3.709 ( $<0.1$ )	9.103 ( $<0.1$ )	1.206 ( $<0.1$ )
膵	4.231 ( $<0.1$ )	10.899 ( $<0.1$ )	4.060 ( $<0.1$ )	1.595 ( $<0.1$ )	4.829 ( $<0.1$ )	2.666 ( $<0.1$ )	10.655 ( $<0.1$ )	0.868 ( $<0.1$ )
消化管	400.150 (1.7)	19.595 (0.1)	2.947 ( $<0.1$ )	1.097 ( $<0.1$ )	631.353 (2.4)	96.550 (0.3)	6.747 ( $<0.1$ )	3.101 ( $<0.1$ )
精巣 卵巣	0.898 ( $<0.1$ )	2.668 ( $<0.1$ )	1.583 ( $<0.1$ )	0.474 ( $<0.1$ )	2.645 ( $<0.1$ )	8.949 ( $<0.1$ )	10.551 ( $<0.1$ )	5.949 ( $<0.1$ )
子宮					1.639 ( $<0.1$ )	3.779 ( $<0.1$ )	6.550 ( $<0.1$ )	2.823 ( $<0.1$ )
脂肪	3.871 ( $<0.1$ )	85.694 ( $<0.1$ )	56.144 ( $<0.1$ )	13.616 ( $<0.1$ )	3.249 ( $<0.1$ )	33.280 ( $<0.1$ )	31.721 ( $<0.1$ )	31.596 ( $<0.1$ )
筋肉	1.725 ( $<0.1$ )	3.669 ( $<0.1$ )	1.445 ( $<0.1$ )	0.321 ( $<0.1$ )	0.785 ( $<0.1$ )	2.666 ( $<0.1$ )	2.285 ( $<0.1$ )	0.868 ( $<0.1$ )
皮膚	1.762 ( $<0.1$ )	8.109 ( $<0.1$ )	3.624 ( $<0.1$ )	1.245 ( $<0.1$ )	1.082 ( $<0.1$ )	6.969 ( $<0.1$ )	3.874 ( $<0.1$ )	3.503 ( $<0.1$ )
骨	1.392 ( $<0.1$ )	1.714 ( $<0.1$ )	1.508 ( $<0.1$ )	0.296 ( $<0.1$ )	0.857 ( $<0.1$ )	1.194 ( $<0.1$ )	3.487 ( $<0.1$ )	0.337 ( $<0.1$ )
骨髄	1.671 ( $<0.1$ )	2.470 ( $<0.1$ )	4.277 ( $<0.1$ )	0.690 ( $<0.1$ )	4.068 ( $<0.1$ )	3.825 ( $<0.1$ )	15.850 ( $<0.1$ )	0.657 ( $<0.1$ )
消化管 内容物	3162.041 (76.7)	186.772 (6.0)	1.558 (0.1)	0.445 ( $<0.1$ )	4375.037 (102.4)	1093.423 (29.4)	71.839 (1.6)	0.383 ( $<0.1$ )

1). ()内は投与量に対する割合 (%)。数値は3連の平均。

2). 排泄試験の結果(n = 5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- ③ 排泄 : 表 M-1-5 に単回経口投与後の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を示す。何れの性、標識体、投与量の組み合わせにおいても、投与放射能は定量的に回収された。糞中への排泄が主要な排泄経路であり、投与後 168 時間までの尿及び糞中への排泄は、それぞれ投与放射能の 0.60~1.75%及び 88.57~111.76%であった。

表 M-1-5: [B-ラベル]および[T-ラベル]メフルミゾン単回経口投与後の放射能排泄

[B-ラベル] メフルミゾン 投与群	投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能に対する割合%)							
		雄				雌			
		30 mg/kg		1000 mg/kg		30 mg/kg		1000 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
	0-24	0.37	84.85	0.30	66.50	0.42	85.51	0.21	57.94
	0-48	0.53	91.77	0.52	78.84	0.49	91.94	0.36	74.33
	0-72	0.61	93.12	0.90	91.52	0.53	93.25	0.51	84.28
	0-96	0.65	93.85	1.20	104.37	0.55	93.61	0.65	91.15
	0-120	0.68	94.32	1.41	108.25	0.57	93.92	0.80	95.03
	0-144	0.71	94.71	1.53	109.28	0.58	94.16	0.93	98.58
	0-168	0.73	95.04	1.57	111.76	0.60	94.40	1.03	103.46
	ケージ洗浄	0.14		0.63		0.14		1.24	
	総回収率	95.91		113.96		95.14		105.73	
[T-ラベル] メフルミゾン 投与群	投与後時間 (時間)	累積排泄率(投与放射能に対する割合%)							
		雄				雌			
		30 mg/kg		1000 mg/kg		30 mg/kg		1000 mg/kg	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
	0-24	0.73	86.06	0.46	31.55	0.46	72.18	0.35	54.61
	0-48	0.89	87.96	0.93	46.09	0.57	86.58	0.56	62.03
	0-72	0.99	88.42	1.21	67.15	0.64	87.77	0.73	72.87
	0-96	1.06	88.70	1.47	80.93	0.68	88.03	0.91	77.60
	0-120	1.12	88.91	1.66	88.38	0.72	88.24	1.09	85.12
	0-144	1.16	89.08	1.72	89.63	0.75	88.41	1.20	90.09
	0-168	1.19	89.25	1.75	89.90	0.77	88.57	1.29	92.30
	ケージ洗浄	0.29		1.36		0.31		0.80	
	総回収率	90.74		93.01		89.65		94.39	

④ 代謝

代謝物分析

[B-ラベル] メタフルミゾン 30 mg/kg 投与群の雌雄ラットから 0-24 時間に排泄された糞中の放射能はその 94.4~94.7%がアセトニトリルで抽出された。非抽出性放射能は 5.6~5.8%であった。アセトニトリルでの抽出率が 94%以上であったので、メタノール/水抽出は実施しなかった。24~48 時間に排泄された糞ではその 91.0~96.1%が抽出、すなわち、アセトニトリルで 72.6~74.0%が、続いてメタノール/水で 18.4~22.1%が抽出された。非抽出性放射能は 3.9~9.0%であった。

[B-ラベル] メタフルミゾン 1000 mg/kg 投与群の雌雄ラットから 0~24 時間に排泄された糞中の放射能はその 98.4~98.5%が溶媒抽出された。すなわち、アセトニトリルで 84.7~86.5%が、続いてメタノール/水で 11.9~13.8%が抽出された。非抽出性放射能は 1.5~1.6%であった。24~48 時間に排泄された糞ではその 94.2~96.5%が抽出、すなわち、アセトニトリルで 72.5~83.7%が、続いてメタノール/水で 12.8~21.7%が抽出された。非抽出性放射能は 3.6~5.8%であった。

[T-ラベル] メタフルミゾン 30 mg/kg 投与群の雌雄ラットから 0~24 時間に排泄された糞中の放射能はその 97.9~98.2%が溶媒抽出された。すなわち、アセトニトリルで 89.2~89.4%が、続いてメタノール/水で 8.5~9.0%が抽出された。非抽出性放射能は 1.8~2.1%であった。24~48 時間に排泄された糞ではその 88.7~95.3%が抽出、すなわち、アセトニトリルで 71.8~83.2%が、続いてメタノール/水で 12.1~16.9%が抽出された。非抽出性放射能は 4.7~11.3%であった。

[T-ラベル] メタフルミゾン 1000 mg/kg 投与群の雌雄ラットから 0-24 時間に排泄された糞中の放射能はその 99.0~99.1%が溶媒抽出された。すなわち、アセトニトリルで 90.8~92.1%が、続いてメタノール/水で 7.0~8.2%が抽出された。非抽出性放射能は 0.9~1.0%であった。24-48 時間に排泄された糞ではその 92.4~98.3%が抽出、すなわち、アセトニトリルで 84.3~90.8%が、続いてメタノール/水で 7.5~8.1%が抽出された。非抽出性放射能は 1.7~7.5%であった。

0~48 時間までの糞抽出液をそれぞれ合わせて LC-ARC で分析した結果、いずれの標識体、性においても未変化体であるメタフルミゾンが 92%以上を占め、その他成分は微量であり、定量限界以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-6 [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン単回経口投与後 48 時間までに排泄された糞の溶媒抽出率

	放射能濃度 (投与放射能に対する割合%) <sup>1)</sup>							
	[B-ラベル]メタフルミゾン				[T-ラベル]メタフルミゾン			
	雄		雌		雄		雌	
	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg	30 mg/kg	1000 mg/kg
<b>投与後 0-24 時間</b>								
抽出性画分	80.10 (94.4)	65.43 (98.4)	80.58 (94.7)	57.08 (98.5)	84.26 (97.9)	31.27 (99.1)	70.88 (98.2)	54.07 (99.0)
アセトリル抽出	80.10 (94.4)	57.52 (86.5)	80.58 (94.7)	49.08 (84.7)	76.94 (89.4)	29.06 (92.1)	64.38 (89.2)	49.59 (90.8)
メノール/水抽出	NA <sup>2)</sup>	7.91 (11.9)	NA	8.00 (13.8)	7.32 (8.5)	2.21 (7.0)	6.50 (9.0)	4.48 (8.2)
非抽出性画分	4.75 (5.6)	1.06 (1.6)	4.93 (5.8)	0.87 (1.5)	1.81 (2.1)	0.28 (0.9)	1.30 (1.8)	0.55 (1.0)
合計	84.85 (100.0)	66.50 (100.0)	85.51 (100.5)	57.94 (100.0)	86.06 (100.0)	31.55 (100.0)	72.18 (100.0)	54.61 (100.0)
<b>投与後 24-48 時間</b>								
抽出性画分	6.29 (91.0)	11.63 (94.2)	6.18 (96.1)	15.82 (96.5)	1.68 (88.7)	14.29 (98.3)	13.72 (95.3)	6.86 (92.4)
アセトリル抽出	5.02 (72.6)	8.95 (72.5)	4.76 (74.0)	13.72 (83.7)	1.36 (71.8)	13.20 (90.8)	11.98 (83.2)	6.26 (84.3)
メノール/水抽出	1.27 (18.4)	2.68 (21.7)	1.42 (22.1)	2.10 (12.8)	0.32 (16.9)	1.09 (7.5)	1.74 (12.1)	0.60 (8.1)
非抽出性画分	0.62 (9.0)	0.72 (5.8)	0.25 (3.9)	0.59 (3.6)	0.21 (11.3)	0.25 (1.7)	0.68 (4.7)	0.56 (7.5)
合計	6.92 (100.0)	12.34 (100.0)	6.43 (100.0)	16.39 (100.0)	1.90 (100.0)	14.54 (100.0)	14.40 (100.0)	7.42 (100.0)

<sup>1)</sup>: ( )内の数値は各時点での糞中総放射能に対する割合(%)

<sup>2)</sup>: NA: 実施せず

### ⑤ 蓄積性

排泄 : [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンを 14 日間反復投与した後の尿、糞、ケージ洗  
 浄液及び組織中への放射能回収率を表 M-1-7 に示した。投与した放射能の大部  
 分(71.5~89.9%)は糞中から回収され、一方尿及びケージ洗浄液中からもそれぞ  
 れ 1.05~2.89%及び 0.57~1.84%と少量の放射能が検出された。組織中には、屠  
 殺時間に依存して 1.12~15.23%の放射能が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-7 14 日間反復経口投与後の尿、糞、ケージ洗浄液及び組織中放射能濃度

臓器及び組織	累積排泄率（投与量に対する割合(%)）					
	[B-ラベル]マフルミゾン 30 mg/kg、14 日反復					
	雄			雌		
	10 hr <sup>1)</sup>	48 hr	168 hr	10 hr	48 hr	168 hr
尿	1.44	2.45	2.32	2.71	2.89	2.48
糞	71.47	82.48	88.09	76.25	80.68	81.04
ケージ洗浄液	1.23	0.98	0.73	1.61	1.84	1.75
組織	15.23	4.66	1.82	9.62	4.31	3.32
合計	89.36	90.57	92.97	90.19	89.72	88.59
臓器及び組織	[T-ラベル]マフルミゾン 30 mg/kg、14 日反復					
	雄			雌		
	12 hr <sup>1)</sup>	168 hr	288 hr	12 hr	168 hr	288 hr
	尿	1.85	2.29	2.29	1.30	1.28
糞	82.06	87.74	88.09	79.02	88.44	89.92
ケージ洗浄液	1.17	0.86	1.09	0.83	0.68	0.57
組織	6.21	1.74	1.12	10.16	2.35	1.42
合計	91.30	92.64	92.59	91.32	92.75	92.96

<sup>1)</sup>: 最終投与後時間

分布 ; [B-ラベル]及び[T-ラベル]マフルミゾンを 14 日間反復投与後各時間における主要な臓器・組織中放射能濃度を表 M-1-8 及び M-1-9 に示す。

[B-ラベル]マフルミゾン投与群の雄性ラットでは、最終投与後 168 時間に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、肝、脾、副腎、皮膚及び消化管であり、それぞれ 69.00、13.88、10.37、7.169、4.394 及び 3.549  $\mu\text{g eq/g}$ であった。初期の時点では、脳、心、腎及び甲状腺にも高濃度の放射能が認められた。雌性ラットでは、脂肪、皮膚、肝、脾、卵巣及び副腎に高濃度の放射能が認められ、その濃度はそれぞれ 95.18、21.95、16.07、14.79、13.37 及び 12.27  $\mu\text{g eq/g}$ であった。初期の時点では、骨髄、消化管内容物、消化管、心、腎、肺及び子宮にも高濃度の放射能が認められた。最終投与後 168 時間において、雌では雄よりも組織中に残存する放射能濃度が高かった。

[T-ラベル]マフルミゾン投与群の雄性ラットでは、最終投与後 288 時間に放射能濃度の高かった組織は、脂肪、赤血球及び血液であり、それぞれ 32.16、10.59 及び



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6.564  $\mu\text{g eq./g}$  であった。初期の時点では、副腎、消化管内容物、消化管、肝、脾、皮膚、肺及び甲状腺にも高濃度の放射能が認められた。雌性ラットでは、脂肪、赤血球、血液、副腎及び消化管に高濃度の放射能が認められ、その濃度はそれぞれ 38.95、7.218、4.900、4.790 及び 4.281  $\mu\text{g eq./g}$  であった。初期の時点では、赤血球、血液、副腎、骨髄、消化管内容物、心、腎、肝、肺、卵巣、脾、皮膚、甲状腺及び子宮にも高濃度の放射能が認められた。

標識位置に関わらず、放射能が高濃度維持された組織は脂肪であった。[T-ラベル]メタフルミゾン投与群では[B-ラベル]投与群にくらべ、赤血球及び血液に高濃度の放射能が検出された。副腎、脾、皮膚、肝及び雌では卵巣、子宮にも高い放射能が認められた。筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中の未変化体濃度を単回経口投与の結果と比較した場合、概ね 13~43 倍の濃度が検出されたが、投与後 168 時間において、これらの臓器を含めすべての臓器・組織中放射能濃度は顕著に減衰した。

#### 代謝

：放射能濃度の高かった組織、すなわち筋肉、肝、腎、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、大部分が未変化体として存在した。未変化体以外にもいくつかの代謝物が検出されたものの、いずれも微量成分であった。

筋肉、肝、腎、脂肪及び血漿中の 14 日間反復投与後に残存するメタフルミゾン濃度と単回投与での結果を比較することによって、組織中へのメタフルミゾンの蓄積性を評価した。30 mg/kg の用量で 14 日間反復経口投与すると、メタフルミゾン濃度はそれぞれ単回投与時の 26(筋肉)、13(肝)、13(腎)、43(脂肪)及び 26(血漿)倍高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-8 [B-ラベル]マフルミゾン 14 日間反復経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>					
	30 mg/kg					
	雄			雌		
	10 hr <sup>2)</sup>	48 hr	168 hr	10 hr	48 hr	168 hr
血液	1.315 ( $<0.1$ )	0.852 ( $<0.1$ )	0.423 ( $<0.1$ )	2.057 ( $<0.1$ )	0.997 ( $<0.1$ )	0.560 ( $<0.1$ )
血漿	1.637 ( $<0.1$ )	0.970 ( $<0.1$ )	0.213 ( $<0.1$ )	2.546 ( $<0.1$ )	0.985 ( $<0.1$ )	0.395 ( $<0.1$ )
赤血球	1.160 ( $<0.1$ )	0.760 ( $<0.1$ )	0.436 ( $<0.1$ )	1.693 ( $<0.1$ )	0.986 ( $<0.1$ )	0.620 ( $<0.1$ )
脳	1.823 ( $<0.1$ )	15.667 ( $<0.1$ )	0.426 ( $<0.1$ )	2.632 ( $<0.1$ )	9.486 ( $<0.1$ )	0.727 ( $<0.1$ )
下垂体	6.100 ( $<0.1$ )	3.542 ( $<0.1$ )	1.191 ( $<0.1$ )	10.22 ( $<0.1$ )	5.394 ( $<0.1$ )	2.266 ( $<0.1$ )
甲状腺	13.30 ( $<0.1$ )	8.561 ( $<0.1$ )	2.630 ( $<0.1$ )	17.81 ( $<0.1$ )	9.206 ( $<0.1$ )	5.716 ( $<0.1$ )
心	8.736 ( $<0.1$ )	48.46 ( $<0.1$ )	1.617 ( $<0.1$ )	13.07 ( $<0.1$ )	65.41 (0.1)	3.448 ( $<0.1$ )
肺	9.678 ( $<0.1$ )	8.435 ( $<0.1$ )	2.431 ( $<0.1$ )	15.62 ( $<0.1$ )	10.06 ( $<0.1$ )	5.550 ( $<0.1$ )
胸腺	8.349 ( $<0.1$ )	4.461 ( $<0.1$ )	1.220 ( $<0.1$ )	13.07 ( $<0.1$ )	7.510 ( $<0.1$ )	3.134 ( $<0.1$ )
肝	20.26 (0.2)	25.99 (0.4)	13.88 (0.2)	5.303 (0.1)	26.93 (0.4)	16.07 (0.2)
腎	11.39 ( $<0.1$ )	5.431 ( $<0.1$ )	2.518 ( $<0.1$ )	15.85 ( $<0.1$ )	7.579 ( $<0.1$ )	4.797 ( $<0.1$ )
副腎	47.58 ( $<0.1$ )	17.68 ( $<0.1$ )	7.169 ( $<0.1$ )	53.13 ( $<0.1$ )	40.08 ( $<0.1$ )	12.27 ( $<0.1$ )
脾	6.343 ( $<0.1$ )	3.236 ( $<0.1$ )	1.371 ( $<0.1$ )	10.06 ( $<0.1$ )	4.540 ( $<0.1$ )	2.544 ( $<0.1$ )
膵	29.58 ( $<0.1$ )	18.99 ( $<0.1$ )	10.37 ( $<0.1$ )	39.81 ( $<0.1$ )	24.06 ( $<0.1$ )	14.79 ( $<0.1$ )
消化管	40.21 (0.5)	8.796 (0.1)	3.549 (0.1)	25.19 (0.3)	10.92 (0.2)	7.757 (0.1)
精巣 卵巣	3.732 ( $<0.1$ )	2.146 ( $<0.1$ )	1.080 ( $<0.1$ )	32.43 ( $<0.1$ )	21.18 ( $<0.1$ )	13.37 ( $<0.1$ )
子宮				37.95 ( $<0.1$ )	18.11 ( $<0.1$ )	8.630 ( $<0.1$ )
脂肪	153.0 (0.2)	130.3 (0.2)	69.00 (0.1)	143.9 (0.1)	180.6 (0.2)	95.18 (0.2)
筋肉	5.585 ( $<0.1$ )	4.087 ( $<0.1$ )	1.339 ( $<0.1$ )	8.904 ( $<0.1$ )	5.910 ( $<0.1$ )	3.486 ( $<0.1$ )
皮膚	4.627 ( $<0.1$ )	11.05 ( $<0.1$ )	4.394 ( $<0.1$ )	1.367 ( $<0.1$ )	15.74 ( $<0.1$ )	21.95 ( $<0.1$ )
骨	2.429 ( $<0.1$ )	1.511 ( $<0.1$ )	0.448 ( $<0.1$ )	8.437 ( $<0.1$ )	2.726 ( $<0.1$ )	1.220 ( $<0.1$ )
骨髓	7.191 ( $<0.1$ )	4.453 ( $<0.1$ )	1.298 ( $<0.1$ )	69.21 ( $<0.1$ )	11.78 ( $<0.1$ )	5.118 ( $<0.1$ )
消化管内容物	149.8 (9.1)	7.252 (0.6)	1.719 (0.1)	63.90 (5.1)	3.033 (0.3)	1.102 (0.1)

<sup>1)</sup>: ( )内は投与量に対する割合 (%)。

<sup>2)</sup>: 最終投与後時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-9 [T-ラベル]メフルミゾン 14 日間反復経口投与後のラット臓器・組織中放射能濃度

臓器及び組織	臓器及び組織中放射能濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>					
	30 mg/kg					
	雄			雌		
	12 hr <sup>2)</sup>	168 hr	288 hr	12 hr	168 hr	288 hr
血液	8.624 ( $<0.1$ )	6.419 ( $<0.1$ )	6.564 ( $<0.1$ )	12.595 ( $<0.1$ )	6.934 ( $<0.1$ )	4.900 ( $<0.1$ )
血漿	1.144 ( $<0.1$ )	0.444 ( $<0.1$ )	0.213 ( $<0.1$ )	2.801 ( $<0.1$ )	0.476 ( $<0.1$ )	0.226 ( $<0.1$ )
赤血球	11.20 (0.1)	8.740 ( $<0.1$ )	10.59 (0.1)	17.92 ( $<0.1$ )	9.941 ( $<0.1$ )	7.218 ( $<0.1$ )
脳	1.167 ( $<0.1$ )	0.445 ( $<0.1$ )	0.259 ( $<0.1$ )	2.048 ( $<0.1$ )	0.551 ( $<0.1$ )	0.262 ( $<0.1$ )
下垂体	3.363 ( $<0.1$ )	1.476 ( $<0.1$ )	1.117 ( $<0.1$ )	8.254 ( $<0.1$ )	2.119 ( $<0.1$ )	1.116 ( $<0.1$ )
甲状腺	9.145 ( $<0.1$ )	3.173 ( $<0.1$ )	1.507 ( $<0.1$ )	11.47 ( $<0.1$ )	6.427 ( $<0.1$ )	2.513 ( $<0.1$ )
心	5.011 ( $<0.1$ )	2.608 ( $<0.1$ )	1.342 ( $<0.1$ )	10.92 ( $<0.1$ )	3.446 ( $<0.1$ )	1.775 ( $<0.1$ )
肺	9.392 ( $<0.1$ )	3.504 ( $<0.1$ )	2.197 ( $<0.1$ )	12.99 ( $<0.1$ )	4.814 ( $<0.1$ )	3.405 ( $<0.1$ )
胸腺	7.996 ( $<0.1$ )	1.732 ( $<0.1$ )	1.029 ( $<0.1$ )	6.597 ( $<0.1$ )	2.637 ( $<0.1$ )	2.067 ( $<0.1$ )
肝	11.79 (0.1)	4.722 (0.1)	2.387 ( $<0.1$ )	23.35 (0.2)	5.147 (0.1)	2.426 ( $<0.1$ )
腎	6.226 ( $<0.1$ )	3.044 ( $<0.1$ )	1.810 ( $<0.1$ )	12.53 ( $<0.1$ )	4.421 ( $<0.1$ )	1.957 ( $<0.1$ )
副腎	17.02 ( $<0.1$ )	6.905 ( $<0.1$ )	3.009 ( $<0.1$ )	6.814 ( $<0.1$ )	11.02 ( $<0.1$ )	4.790 ( $<0.1$ )
脾	4.223 ( $<0.1$ )	2.233 ( $<0.1$ )	1.707 ( $<0.1$ )	7.283 ( $<0.1$ )	2.823 ( $<0.1$ )	1.693 ( $<0.1$ )
膵	15.13 ( $<0.1$ )	3.937 ( $<0.1$ )	2.191 ( $<0.1$ )	16.29 ( $<0.1$ )	6.265 ( $<0.1$ )	3.549 ( $<0.1$ )
消化管	12.93 (0.2)	4.760 (0.1)	2.377 ( $<0.1$ )	18.20 (0.2)	4.748 ( $<0.1$ )	4.281 (0.1)
精巣 卵巢	2.048 ( $<0.1$ )	1.133 ( $<0.1$ )	0.639 ( $<0.1$ )	14.16 ( $<0.1$ )	10.02 ( $<0.1$ )	3.658 ( $<0.1$ )
子宮	/	/	/	12.56 ( $<0.1$ )	7.344 ( $<0.1$ )	3.656 ( $<0.1$ )
脂肪	56.53 (0.1)	64.59 (0.1)	32.16 (0.1)	58.88 (0.1)	79.30 (0.2)	38.95 (0.1)
筋肉	4.812 ( $<0.1$ )	1.500 ( $<0.1$ )	0.554 ( $<0.1$ )	6.476 ( $<0.1$ )	2.698 ( $<0.1$ )	1.556 ( $<0.1$ )
皮膚	9.376 ( $<0.1$ )	6.437 ( $<0.1$ )	2.934 ( $<0.1$ )	15.12 ( $<0.1$ )	12.03 ( $<0.1$ )	5.890 ( $<0.1$ )
骨	1.402 ( $<0.1$ )	0.551 ( $<0.1$ )	0.405 ( $<0.1$ )	2.494 ( $<0.1$ )	0.840 ( $<0.1$ )	0.388 ( $<0.1$ )
骨髓	3.097 ( $<0.1$ )	1.635 ( $<0.1$ )	0.999 ( $<0.1$ )	6.812 ( $<0.1$ )	2.395 ( $<0.1$ )	1.297 ( $<0.1$ )
消化管内容物	39.72 (2.4)	0.674 (0.1)	0.393 ( $<0.1$ )	68.74 (5.7)	0.657 ( $<0.1$ )	0.382 ( $<0.1$ )

<sup>1)</sup>: ( )内は投与量に対する割合 (%)。

<sup>2)</sup>: 最終投与後時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ 胆汁排泄試験

排泄 : [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンを経口投与したラットの 72 時間までの胆汁及び尿への放射能の排泄率、ならびに消化管内容物、屠体における残存放射能を表 M-1-10 に示す。

表 M-1-10: [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンの単回経口投与後の総吸収率

	累積排泄率 (投与量に対する割合(%))							
	[B-ラベル] メタフルミゾン				[T-ラベル] メタフルミゾン			
	30 mg/kg		1000 mg/kg		30 mg/kg		1000 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿及びケージ洗浄	0.3	0.5	0.2	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
胆汁	4.7	3.7	1.3	0.7	1.2	0.9	0.3	0.2
消化管	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体	2.3	2.4	0.4	0.3	1.0	1.7	0.3	0.3
合計(吸収率)	7.2	6.6	1.9	1.4	2.7	2.9	0.8	0.7

いずれの投与量、性及び標識体においても、経口投与後 72 時間までに回収された総放射能は 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、それぞれ投与された放射能の 0.9~4.7%及び 0.2~1.3%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%未満であった。

吸収率の推定 : 胆汁及び尿中への排泄、屠殺時(投与後 72 時間)の消化管及び屠体への残存放射能の総和として算出した吸収率は 30 mg/kg 及び 1000 mg/kg 投与群においてそれぞれ 2.7~7.2% 及び 0.7~1.9%と推定された。

代謝物の分析 : [B-ラベル]および[T-ラベル]メタフルミゾン単回経口投与後の胆汁及び尿中代謝物分析結果を表 M-1-11 に示す。胆汁中には、[B-ラベル]由来の放射能成分が少なくとも 10 種存在した。30 mg/kg 投与群の投与後 24 時間までに胆汁中に排泄された代謝物は、(I)、(F)、(J)、(D)、(K)及び(L)の順に多く、それぞれ雄では投与量の 1.56、0.56、0.50、0.17、0.12 及び 0.10%、雌では、0.93、0.60、0.29、0.10、0.08 及び 0.09%であった。1000 mg/kg 投与群の投与後 24 時間までに胆汁中に排泄された代謝物は、(I)、(J)、(K)、(D)、(L)及び(F)であり、それぞれ雄では投与量の 0.68、0.16、0.06、0.05、0.03 及び 0.03%、雌では、0.31、0.08、0.03、0.04、0.02 及び 0.01%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[T-ラベル]由来の放射能成分は、胆汁中に少なくとも13種存在し、それらは投与量の0.01~0.11%に相当した。投与量に占める割合は低かったが、4種のトリフルオロメキシフェニルアミンの代謝物抱合体を同定した。(T)が主代謝物で、他に(S)及び(Q)が同定された。

尿中には、[B-ラベル]由来の放射能成分が少なくとも9種存在した。30 mg/kg 投与群の投与後24時間までに尿中に排泄された代謝物は、(L)、(F)、(J)及び(I)であり、それぞれ雄では投与量の0.17、0.04、0.03及び0.03%、雌では、0.21、0.01、0.05及び0.16%であった。1000 mg/kg 投与群の投与後24時間までに尿中に排泄された代謝物は、(I)、(L)、(F)及び(J)であり、それぞれ雄では投与量の0.09、0.08、0.01及び0.01%、雌では、0.18、0.11、0.02及び0.03%であった。未変化体は検出されなかった。

同様に、[T-ラベル]由来の放射能成分は尿中に少なくとも9種存在した。30 mg/kg 投与群の投与後24時間までに尿中に排泄された代謝物は、(P)、(E)、(N)、(O)及び(M)であり、それぞれ雄では投与量の0.16、0.10、0.03、0.02及び0.01%、雌では、0.15、0.16、0.02、0.01及び0.00%であった。1000 mg/kg 投与群の投与後24時間までに尿中に排泄された代謝物は、(O)、(P)、(E)、(M)及び(N)であり、それぞれ雄では投与量の0.18、0.10、0.03、0.01及び0.01%、雌では、0.24、0.08、0.02、0.02及び0.00%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-1-11: [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタルミゾン単回経口投与後の胆汁及び尿中代謝物分析

[B-ラベル] メタルミゾン 投与群	代謝物	記 号	代謝物量 (投与放射エネルギーに対する割合%)							
			雄				雌			
			30 mg/kg		1000 mg/kg		30 mg/kg		1000 mg/kg	
			尿	胆汁	尿	胆汁	尿	胆汁	尿	胆汁
		D	-	0.17	-	0.05	-	0.10	-	0.04
		F	0.04	0.56	0.01	0.03	0.01	0.60	0.02	0.01
		I	0.03	1.56	0.09	0.68	0.16	0.93	0.18	0.31
		J	0.03	0.50	0.01	0.16	0.05	0.29	0.03	0.08
		K	-	0.12	-	0.06	-	0.08	-	0.03
		L	0.17	0.10	0.08	0.03	0.21	0.09	0.11	0.02
	その他合計		0.03	0.69	0.01	0.29	0.07	0.61	0.06	0.21
	合計		0.30	3.70	0.20	1.30	0.50	2.70	0.40	0.70
[T-ラベル] メタルミゾン 投与群	代謝物	記 号	代謝物量 (投与放射エネルギーに対する割合%)							
			雄				雌			
			30 mg/kg		1000 mg/kg		30 mg/kg		1000 mg/kg	
			尿	胆汁	尿	胆汁	尿	胆汁	尿	胆汁
		E	0.10	-	0.03	-	0.16	-	0.02	-
		M	0.01	-	0.01	-	0.00	-	0.02	-
		N	0.03	-	0.01	-	0.02	-	0.00	-
		O	0.02	-	0.18	-	0.01	-	0.24	-
		P	0.16	-	0.10	-	0.15	-	0.08	-
		Q	-	0.03	-	0.02	-	0.02	-	0.01
		S	-	0.10	-	0.04	-	0.05	-	0.03
		T	-	0.11	-	0.02	-	0.08	-	0.02
	その他合計		0.08	0.56	0.07	0.22	0.06	0.35	0.04	0.14
	合計		0.40	0.80	0.40	0.30	0.40	0.50	0.40	0.20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

メタフルミゾンにラットに投与されると、そのほとんど大部分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は、アニリンあるいはベンゾニトリル環の水酸化、及びヒドラジンカルボキサミドの加水分解を経由して、アニリン及びフェナシルベンゾイルニトリル誘導体を生成した。トリフルオロメトキシアニリン部分はマロン酸及びシュウ酸抱合を受けることがわかった。環が水酸化された代謝物は容易に硫酸あるいはグルクロン酸抱合を受けた。シアノ安息香酸のカルボキシル基はグリシン抱合され、一方トリフルオロメチルあるいはトリフルオロメキシ基の 1 個のフッ素原子が置換されグルタチオン抱合、それに続くシステイン抱合を受けた。メタフルミゾンのラットにおける想定代謝経路を図 M-1-1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

☒ M-1-1 動物における推定代謝経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた 28 日間反復経口投与による脂肪組織への分布及び代謝物分析

(資料 No.M-5 及び M-6)

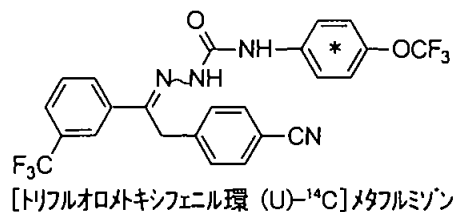
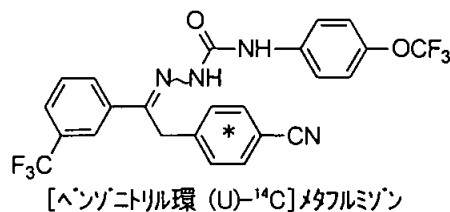
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

試験目的: ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験(資料 No.M-1)において、メタフルミゾンは脂肪中に比較的高濃度に分布し、蓄積性の可能性が示唆されたので、詳細情報を得るため 28 日間の反復経口投与による脂肪中への分布(資料 No.M-5)及び代謝物(資料 No.M-6)の検討を行った。

供試標識化合物 :



\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : 4-[2-([4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボニル)ヒドラゾノ]  
-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-[(U)-<sup>14</sup>C]-ベンゾニトリル  
(以下 [B-ラベル]メタフルミゾン)  
4-[2-([4-(トリフルオロメチル)-[(U)-<sup>14</sup>C]-アニリノ]カルボニル)ヒドラゾノ]  
-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ベンゾニトリル  
(以下 [T-ラベル]メタフルミゾン)

E/Z 比 : [B-ラベル]メタフルミゾン: 89.6 : 10.4  
[T-ラベル]メタフルミゾン: 90.6 : 9.4

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

供試動物: Sprague Dawley 由来 CD<sup>®</sup>系雌ラット(12週齢)、体重:233~278 g

投与方法、試料採取及び分析:1群各30匹のラットに[B-ラベル]メフルミゾンあるいは[T-ラベル]メフルミゾンを非標識体で希釈したのち0.5%CMC水溶液に懸濁させ、30mg/kg bwの用量で28日間反復経口投与した。用量は既往成績の14日間反復経口投与における吸収、分布、排泄、代謝試験(資料No.M-1)における用量と同一とした。

初回投与後、2、7、14、21、28、30、35、42、49及び63日に、各群3匹屠殺し、脂肪組織中の放射能濃度を測定した。また、肝臓、腎臓、血球、血漿中放射能を、28、30、42、49及び63日に測定した。血漿は直接、脂肪組織はアセトニトリルでホモジェネートし、血球、及び肝臓・腎臓の水溶性ホモジェネートはブリーチング後、放射能量を液体シンチレーションカウンター(LSC)にて測定した。

脂肪中代謝物分析:

試験結果:

分布:

[T-ラベル]メフルミゾン:

[T-ラベル]メフルミゾン投与による組織中放射能濃度推移を表1に、半減期を表2に示す。脂肪組織において、初回投与後増加し21日で最高濃度1022.37 $\mu$ g eq./gに達したが、投与終了後1~3日(28~30日)で約400~500 $\mu$ g eq./gに、35日(63日)には約69.23 $\mu$ g eq./gに減衰した。減衰は2相性を示し、初期及び終期の半減期はそれぞれ5.2日及び14.6日であった。その他の組織においては、投与終了後3日(30日)で最高濃度に達し(血漿、血球、肝臓及び腎臓、それぞれ5.91、62.70、41.49及び41.07 $\mu$ g eq./g)その後2相性をもって減衰した。概して、血球、肝臓、腎臓での放射能濃度は1桁程度、血漿では2桁程度、脂肪組織に比べ低く推移した。半減期は、血漿、肝臓及び腎臓では、初期2.3~2.4日、終期それぞれ17.9、22.3及び25.6日であり、血球では、初期6.2日、終期46.3日であった。脂肪組織と比べると、初期の減衰は、血漿、肝臓及び腎臓の方が速く、血球では同定程度であり、一方終期においては、血漿、肝臓及び腎臓は同程度であり、血球は脂肪組織より遅かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[B-ラベル]メタフルミゾン:

[B-ラベル]メタフルミゾン投与による組織中放射能濃度推移を表 3 に、半減期を表 4 に示す。  
脂肪組織において、初回投与後増加し 28 日で最高濃度 918.11  $\mu\text{g eq./g}$  となり(21 日からの増加が小さいことより定常状態に近いと考えられる)、投与終了後 2 相性の減衰を示し、63 日には 68.21  $\mu\text{g eq./g}$  に減少した。初期及び終期の半減期はそれぞれ 2.1 日及び 17.0 日であった。その他の組織の放射能濃度は、28 日において、血球、血漿、腎臓及び肝臓に、それぞれ 5.35、6.67、59.07 及び 107.91  $\mu\text{g eq./g}$  であり、その後 2 相性をもって減衰した。半減期は、初期では 1.5~2.2 日、終期では 11.6~19.7 日であった。概して、肝臓及び腎臓では 1 桁程度、血漿及び血球では 2 桁程度、脂肪組織に比べ低かった。減衰の様相は、脂肪組織と類似していた。

脂肪中代謝物分析:

2 種の異なった HPLC 系で代謝物分析を行ったが、T-ラベル体、B-ラベル体投与群とも、脂肪組織中に代謝物として認められたのは未変化体の E-異性体及び Z-異性体のみであった。

以上の結果から、メタフルミゾンの 28 日間反復経口投与により脂肪組織中の放射能濃度は増加し、T-ラベル体では 21 日、B-ラベル体では 28 日に最高濃度(約 1mg eq./g)に達したが、ほぼ定常状態と考えられ、その後 2 相性をもって減衰し、脂肪への蓄積性は認められなかった。T-ラベル体の方が B-ラベル体より半減期は僅かに長かった。肝臓及び腎臓においては、概して 1 桁程度、血漿においては 2 桁程度、脂肪組織より低い濃度で分布した。脂肪組織中の代謝物は、未変化体のメタフルミゾンが認められたのみであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. [T-ラベル]メフルゾン投与による平均放射能濃度推移( $\mu\text{g eq./g}$ )

初回投与後日数 (日)	脂肪組織	血漿	血球	肝臓	腎臓
2	17.93	-	-	-	-
7	126.35	-	-	-	-
14	187.07	-	-	-	-
21	1022.37	-	-	-	-
28	402.58	3.31	36.79	36.02	26.93
30	516.59	5.91	62.70	41.49	41.07
35	75.74	1.36	45.32	9.84	9.08
42	305.68	1.42	16.64	17.96	12.19
49	105.91	0.59	17.04	8.00	5.24
63	69.23	0.53	12.47	5.28	5.10

-:未測定

表 2. 半減期(日)

組織	初期	終期
脂肪	5.2	14.6
血球	6.2	46.3
血漿	2.4	17.9
腎臓	2.3	25.6
肝臓	2.4	22.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3. [B-ラベル]メフルミン投与による平均残留放射能濃度推移( $\mu\text{g eq./g}$ )

初回投与後日数 (日)	脂肪組織	血漿	血球	肝臓	腎臓
2	22.95	-	-	-	-
7	121.09	-	-	-	-
14	317.69	-	-	-	-
21	760.95	-	-	-	-
28	918.11	6.67	5.35	107.91	59.07
30	466.40	2.66	2.22	43.71	31.21
35	239.22	1.27	1.67	28.32	14.85
42	129.83	0.76	1.31	17.71	8.61
49	139.99	0.59	0.66	14.96	7.54
63	68.21	0.36	3.31	5.49	5.12

-: 未測定

表 4. 半減期(日)

組織	初期	終期
脂肪	2.1	17.0
血球	1.6	11.4
血漿	1.5	15.9
腎臓	2.2	19.7
肝臓	1.5	11.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

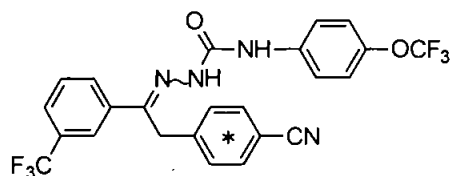
3) ラットにおける生物学的利用能試験(強制経口投与クレモフォル添加) (資料 M-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

供試標識化合物 :



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]マフルミゾン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-(U)-<sup>14</sup>C)-フェニル]-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド  
(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]マフルミゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 : Wistar ラット (CrI:WI (Han))、雄、9 週齢以上、体重: 282.7~300.6 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料分析 ;

結 果 : 放射能回収率は、投与量に対して103.25%であった。投与後168時間の尿及び糞の総排泄率は、それぞれ投与量に対して3.91%及び67.94%だった。また、ケージ洗浄液、カーカス及び皮下脂肪組織からは、それぞれ投与量に対して0.24%、27.29%及び1.95%検出された。以上の結果から、投与液に界面活性剤であるクレモフォルを添加し[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾン単回強制経口投与した場合の生物学的利用能は33.39%だった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

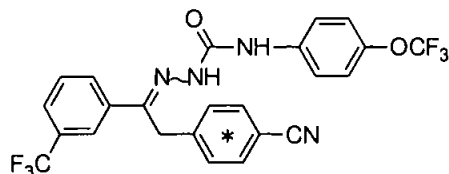
4) ラットにおける生物学的利用能試験(強制経口投与クレモフォル非添加) (資料 M-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試標識化合物 :



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-([U]-<sup>14</sup>C)-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -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  
(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 : Wistar ラット(Crl:WI (Han))、雄、7~12 週齢、体重; 249.6~268.4 g



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試料分析 ;

結 果 : 放射能回収率は、投与量に対して 91.71%であった。投与後 168 時間の尿及び糞の総排泄率は、それぞれ投与量に対して 1.46%及び 74.79%だった。また、ケージ洗浄液、カーカス及び血球細胞からは、それぞれ投与量に対して 0.05%、15.29%及び 0.01%検出された。以上の結果から、投与液にクレモフォル非添加で[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン単回強制経口投与した場合の生物学的利用能は 16.81%だった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

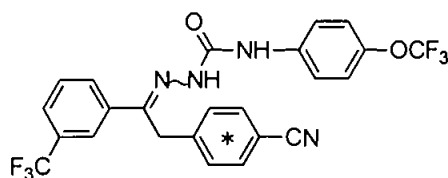
5) ラットにおける生物学的利用能試験(混餌投与と強制経口投与の比較) (資料 M-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試標識化合物 :



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノ-[U]-<sup>14</sup>C)-フェニル]-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド  
(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試動物 : Wistar ラット(Crl:WI (Han))、雄、7~12 週齢、体重; 283.3~301.7 g

試験方法 :

投与 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン及び非標識メタフルミゾンをアセトニトリルに溶解させ、動物当たりの放射能量が混餌投与群では 0.8 MBq になるように飼料に混入し、強制経口投与群では 0.3 MBq になるように 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に添加した。動物を投与 2 日前から絶食し、混餌投与群では 2 時間の間検体混合飼料を与え、強制経口投与群では 2 時間給餌後に単回投与した。なお、投与量は混餌投与群では平均 0.76 mg/kg 体重、強制経口投与群では平均 0.73 mg/kg 体重であった。

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	動物数	試料採取時間
混餌投与群	0.76	雄 10 匹 <sup>注)</sup>	尿及び糞: 投与終了時、並びに投与後 3、6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間 胃内容物、腸内容物、カーカス及びケージ洗浄液: 投与後 168 時間
強制経口投与群	0.73	雄 5 匹	尿及び糞: 投与後 3、6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間 胃内容物、腸内容物、カーカス及びケージ洗浄液: 投与後 168 時間

注) 分析及び評価は、摂餌量の値から 5 匹を選抜して行い、残る 5 匹は試験系から除外した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定根拠 ;

試料採取 ; 投与後代謝ケージ内に動物を移し、尿及び糞について、投与後 3、6、12、24、48、72、96、120、144、168 時間に採取した。なお、混餌投与群については、2 時間の投与終了時にも採取した。また、投与後 168 時間の屠殺時に、胃内容物、腸内容物及びカーカスを採取した。ケージ洗浄液も回収した。

試料分析 ;

結 果 : 混餌投与群では、投与量に対して 90.06%の放射能が回収された。投与後 168 時間の尿及び糞の総排泄率は、それぞれ投与量に対して 2.83%及び 65.77%だった。また、ケージ洗浄液及びカーカスからは、それぞれ投与量に対して 0.61%及び 19.57%検出された。以上の結果から、[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン混餌投与した場合の生物学的利用能は 23.00%だった。

強制経口投与群では、投与量に対して 96.95%の放射能が回収された。投与後 168 時間の尿及び糞の総排泄率は、それぞれ投与量に対して 1.69%及び 85.55%だった。また、ケージ洗浄液及びカーカスからは、それぞれ投与量に対して 0.27%及び 8.79%検出された。以上の結果から、[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾンを単回強制経口投与した場合の生物学的利用能は 10.76%だった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 植物体内運命

1) キャベツにおける代謝試験

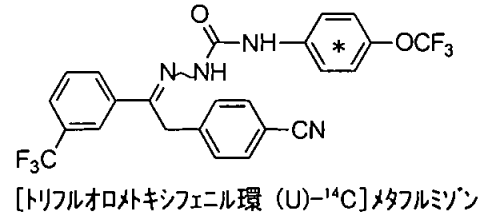
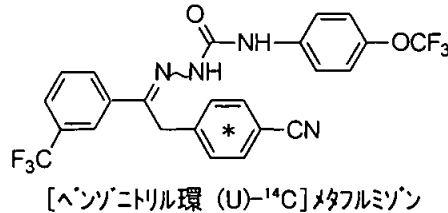
(資料 M-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物 :



\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-(U)-<sup>14</sup>C)-フェニル]-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

(E)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-(U)-<sup>14</sup>C-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

E/Z 比 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン: 90 : 10

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン: 92 : 8

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : キャベツ (品種: Charmant)

栽培 : 2 × 20 個のプラスチックポット(土壌表面積: 0.0324 m<sup>2</sup>、総試験面積(18 ポット/各ラベル): 0.5832 m<sup>2</sup>、1 ポットにつき 1 植物)の各ポットにキャベツを植え、通常の条件で栽培した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法 :

試験溶液の調製 : [ベンゾニトリル環 (U)- $^{14}\text{C}$ ]-、 $^{13}\text{C}$ -トルニトリルベンジル- 及び非標識メタフルミゾン を 40 : 30 : 30 の比率で混合したものを[B-ラベル]メタフルミゾンとし、また、[トリフルオロメキシフェニル環 (U)- $^{14}\text{C}$ ]-、 $^{13}\text{C}$ -トリフルオロメキシフェニル- 及び非標識メタフルミゾン を 40 : 30 : 30 の比率で混合したものを[T-ラベル]メタフルミゾンとした。それぞれのメタノール溶液を調剤に使用した。

処理 : [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾンに基剤 220  $\mu\text{L}$  と水 38.8-44.2mL を加えてフロアブル製剤を調製した。調製した製剤を自動散布装置で、栽培開始後 106、113、120 及び 127 日に 280 g a.i./ha 相当の処理量で処理した。

【処理量の決定理由】

試料の採取 : 処理後 0、3 及び 7 日に植物体の葉部を採取した。各試料は抽出前にドライアイス中で磨砕・均一化後、一部を燃焼法により  $^{14}\text{CO}_2$  として液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射エネルギーを測定した。

放射能の抽出 :

放射能の分析 :

非抽出性放射能の分析 :

結 果 :

吸収、移行、分布 : 抽出性放射能と非抽出性放射能の和を残留総放射能(TRR)とした。植物試料の抽出結果を表 M-2-1 に示す。

[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンを処理した後の残留総放射能は、3 日後でそれぞれ 9.705 及び 14.089  $\mu\text{g eq./g}$ 、7 日後でそれぞれ 13.795 及び 14.678  $\mu\text{g eq./g}$ であった。両標識体ともに残留総放射能の大部分(98.7~99.1%)がメタノール抽出画分に存在し、水抽出画分も合わせると 99.2~99.4%が抽出性放射能として検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-2-1 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のキャベツ中残留濃度

試料	放射能の画分	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>	
		3日 <sup>2)</sup>	7日
[B-ラベル]メタフルミゾン 処理	総放射能	9.705 (100)	13.795 (100)
	抽出性放射能	9.644 (99.4)	13.681 (99.2)
	メタノール	9.598 (98.9)	13.614 (98.7)
	水	0.046 (0.5)	0.067 (0.5)
	非抽出性放射能	0.061 (0.6)	0.113 (0.8)
[T-ラベル]メタフルミゾン 処理	総放射能	14.089 (100)	14.678 (100)
	抽出性放射能	14.002 (99.4)	14.555 (99.2)
	メタノール	13.963 (99.1)	14.516 (98.9)
	水	0.039 (0.3)	0.039 (0.3)
	非抽出性放射能	0.087 (0.6)	0.123 (0.8)

<sup>1)</sup>: ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

<sup>2)</sup>: 最終処理後日数

#### 代謝

;抽出性放射能の代謝物分析結果を表 M-2-2 に示す。

メタフルミゾン(E 体及び Z 体)、 (D)、 (G)及び (C)が検出された。未変化体メタフルミゾン(E 体及び Z 体)が残留濃度として 7.326~14.423  $\mu\text{g eq./g}$ 、残留総放射能の 75.5~98.3%が検出された。異性体比(E/Z 比)は、処理後 7 日で 7:2~8:2 であった。主代謝物は (D)であり、処理後 3 日及び 7 日の残留濃度はそれぞれ 1.556 及び 2.088  $\mu\text{g eq./g}$  であり、残留総放射能の 16.0 及び 15.1% を占めた。他に (G)、 (C)及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも残留総放射能の 5%未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 M-2-2 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のキャベツ中の代謝物残留濃度

代謝物	記号	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>			
		[B-ラベル]メタフルミゾン処理		[T-ラベル]メタフルミゾン処理	
		3日 <sup>2)</sup>	7日	3日	7日
メタフルミゾン (E+Z 体)		7.326 (75.5)	10.703 (77.6)	10.904 (77.4)	14.423 (98.3)
(E 体)	A	6.232 (64.2)	8.336 (60.4)	10.062 (71.4)	11.851 (80.7)
(Z 体)	B	1.093 (11.3)	2.367 (17.2)	0.842 (6.0)	2.572 (17.5)
	C	0.064 (0.7)	0.047 (0.3)	ND <sup>3)</sup>	0.030 (0.2)
	D	1.556 (16.0)	2.088 (15.1)		
	G	0.212 (2.2)	0.436 (3.2)	0.342 (2.4)	0.305 (2.1)
未同定代謝物(高極性) <sup>4)</sup>		0.424 (4.4)	0.450 (3.3)	0.148 (1.1)	0.036 (0.2)
未同定代謝物(中極性) <sup>5)</sup>		0.002 (0.0)	0.087 (0.6)	ND	ND
未同定代謝物(低極性) <sup>6)</sup>		ND	ND	0.059 (0.4)	ND
非抽出性放射能		0.061 (0.6)	0.113 (0.8)	0.087 (0.6)	0.123 (0.8)

1): ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

2): 最終処理後日数

3): ND : 検出限界以下

4): HPLC 分析においてリテンションタイムが 10-30 分の未同定ピークの合計

5): HPLC 分析においてリテンションタイムが 30-63 分の未同定ピークの合計

6): HPLC 分析においてリテンションタイムが 63 分以上の未同定ピークの合計

キャベツにおけるメタフルミゾンの主要代謝経路は E/Z 異性化、  
 (G)の生成とこれに続く (C)の生成、あるいは (D)の生成  
 であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) トマトにおける代謝試験

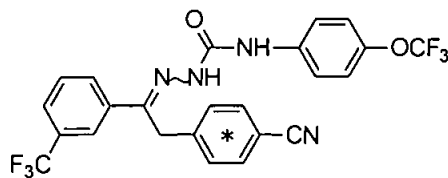
(資料 M-3)

試験機関:

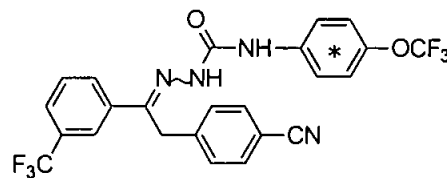
[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物 :



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン



[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン

\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

(E)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-[(U)-<sup>14</sup>C]-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

E/Z 比 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 91 : 9

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 90 : 10

比放射能 :

放射化学的純度 :

【標識位置の選択理由】

供試植物 : トマト(品種:Roma)

栽培 : 果樹園にて試験を実施した。圃場あるいは寒冷紗で遮光した温室で生育中の収穫間近の個体にそれぞれ処理を行った。

方法 :

試験溶液の調製 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン に質量分析用マーカとして [<sup>13</sup>C-トルニトリルベンジル]メタルミゾンを 43%混合したものを[B-ラベル]メタルミゾンとし、また、同様に[トリフルオロメ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

トキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンに[<sup>15</sup>N-トリフルオロメキシフェニルアミン]メタフルミゾンを 25%混合したものを[T-ラベル]メタフルミゾンとした。

処理 ; [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾンをメタノール/水溶液に溶解し、基剤と適量の水を加えてフロアブル製剤を調製した。280 g a.i./ha 相当を 1 週間に 1 回の頻度で合計 6 回散布処理した。対照区には製剤基剤のみを散布した。

【処理量の決定理由】

本化合物における最大予想処理量 280 g a.i./ha × 4 回の 1.8~2.0 倍とした。

試料の採取 ; 最終処理後 2 時間(0.1 日)及び 7 日に成熟したトマト果実を採取した。すべての試料は採取後、代謝分析機関に移すまで-26~-10°Cで冷凍保存した。代謝分析機関到着後は、分析時まで-35~-10°Cで冷凍保存した。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性放射能の分析 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果 :

吸収、移行、分布：圃場及び寒冷紗で遮光した温室から採取したトマト果実中の残留濃度を表 M-3-1 に示す。

表 M-3-1 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のトマト中残留濃度

試料		放射能の画分	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>	
			0.1 日 <sup>2)</sup>	7 日
[B-ラベル] メタフルミゾン 処理	圃場	総放射能	0.598 (100)	0.336 (100)
		抽出性放射能	0.561 (93.81)	0.315 (93.89)
		非抽出性放射能	0.037 (6.19)	0.021 (6.11)
	温室	総放射能	0.783 (100)	0.519 (100)
		抽出性放射能	0.766 (97.82)	0.499 (96.23)
		非抽出性放射能	0.017 (2.18)	0.020 (3.77)
[T-ラベル] メタフルミゾン 処理	圃場	総放射能	0.400 (100)	0.302 (100)
		抽出性放射能	0.384 (96.09)	0.286 (94.62)
		非抽出性放射能	0.016 (3.91)	0.016 (5.38)
	温室	総放射能	0.388 (100)	0.295 (100)
		抽出性放射能	0.380 (97.97)	0.288 (97.53)
		非抽出性放射能	0.008 (2.03)	0.007 (2.47)

1): ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

2): 最終処理後日数

[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンを処理した後の圃場及び温室における残留総放射能 (TRR)は、0.1 日後でそれぞれ 0.598~0.783 及び 0.388~0.400  $\mu\text{g eq./g}$ 、7 日後でそれぞれ 0.336~0.519 及び 0.295~0.302  $\mu\text{g eq./g}$  であった。両標識体ともに TRR の大部分 (93.81~97.97%)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 2.03~6.19%しか検出されず、以後の特徴付けは行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

代謝 : 抽出性放射能の代謝物分析結果を表 M-3-2 に示す。

表 M-3-2 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のトマト中の代謝物残留濃度

代謝物		記号	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>			
			[B-ラベル]メタフルミゾン処理		[T-ラベル]メタフルミゾン処理	
			0.1 日 <sup>2)</sup>	7 日	0.1 日	7 日
圃場	メタフルミゾン (E+Z 体)		0.374 (62.4)	0.199 (59.1)	0.317 (79.1)	0.244 (80.8)
	(E 体)	A	0.172 (28.7)	0.083 (24.6)	0.142 (35.5)	0.096 (31.8)
	(Z 体)	B	0.202 (33.7)	0.116 (34.6)	0.175 (43.6)	0.148 (49.0)
		C	0.016 (2.7)	0.012 (3.5)	0.014 (3.5)	0.011 (3.6)
		D	0.076 (12.6)	0.040 (11.9)		
		F	0.004 (0.7)	0.003 (0.8)		
	未同定代謝物 <sup>3)</sup>		0.077 (12.8)	0.051 (15.1)	0.046 (11.4)	0.021 (7.1)
	非抽出性放射能		0.037 (6.2)	0.021 (6.1)	0.016 (3.9)	0.016 (5.4)
	合計 <sup>4)</sup>		0.598 (100)	0.336 (100)	0.400 (100)	0.302 (100)
温室	メタフルミゾン (E+Z 体)		0.566 (72.3)	0.376 (72.5)	0.325 (83.7)	0.244 (82.7)
	(E 体)	A	0.345 (44.0)	0.167 (32.2)	0.181 (46.7)	0.112 (37.9)
	(Z 体)	B	0.221 (28.3)	0.209 (40.3)	0.144 (37.0)	0.132 (44.7)
		C	0.011 (1.4)	0.010 (1.9)	0.010 (2.6)	0.007 (2.3)
		D	0.123 (15.7)	0.060 (11.5)		
		F	0.005 (0.6)	0.003 (0.5)		
	未同定代謝物 <sup>3)</sup>		0.054 (6.9)	0.042 (8.1)	0.038 (9.9)	0.031 (10.6)
	非抽出性放射能		0.017 (2.2)	0.020 (3.8)	0.008 (2.0)	0.007 (2.5)
	合計 <sup>4)</sup>		0.783 (100)	0.519 (100)	0.388 (100)	0.295 (100)

1): ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

2): 最終処理後日数

3): 複数の代謝物の合計、個々の代謝物は 10% を超えない。

4): 残留総放射能(TRR)

メタフルミゾン(E 体及び Z 体)、 (C)、 (D)及び (F)が検出された。両標識体ともに、未変化体メタフルミゾン(E 体及び Z 体)が抽出液中に最も高濃度に検出され、処理後 0.1 日及び 7 日にはそれぞれ残留濃度として 0.317~0.566  $\mu\text{g eq./g}$  及び 0.199~0.376  $\mu\text{g eq./g}$ 、残留総放射能の 62.4~83.7%及び 59.1~82.7%が検出された。異性体比(E/Z 比)は、何れの標識体あるいは栽培条件においても 0.1 日後で約 5:5 であり、7 日後で約 4:6 であった。主代謝物は (D)であり、処理後 0.1 日及び 7 日の残留濃度はそれぞれ 0.076~0.123  $\mu\text{g eq./g}$  及び 0.040~0.060  $\mu\text{g eq./g}$  であり、残留総放射能の 12.6~15.7%及び 11.5~11.9%を占めた。他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

に (C)、 (F) 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも残留総放射能の 5%未満であった。

以上の結果より、[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン処理後の残留濃度は、0.1 日後でそれぞれ 0.598~0.783 及び 0.388~0.400  $\mu\text{g eq./g}$ 、7 日後でそれぞれ 0.336~0.519 及び 0.295~0.302  $\mu\text{g eq./g}$  であった。両標識体ともに残留総放射能 (TRR) の大部分 (93.81~97.97%) がアセトニトリル抽出画分に存在した。両標識体間で抽出率には差は認められなかった。

果実中には、未変化体メタフルミゾン (E 体及び Z 体) が残留濃度として 0.199~0.566  $\mu\text{g eq./g}$  が検出され、残留総放射能の 59.1~83.7% に相当した。異性体比 (E/Z 比) は、0.1 日後で約 5:5 であり、処理後速やかに E から Z への異性化が生じることが示唆された。主代謝物は (D) であり、処理後 0.1 日及び 7 日にはそれぞれ残留総放射能の 12.6~15.7% 及び 11.5~11.9% を占めた。他に (C)、(F) 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも残留総放射能の 5% 未満であった。

トマトにおけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、(D) の生成あるいは (C) の生成あるいは (F) の生成であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ワタにおける代謝試験

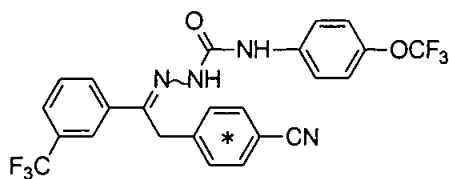
(資料 M-4)

試験機関:

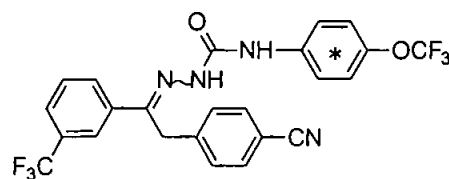
[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物 :



[ベンゾニトリアル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン



[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリアル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

(E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-[(U)-<sup>14</sup>C]-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

E/Z 比 : [ベンゾニトリアル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 90 : 10

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 89 : 11

比放射能 :

放射化学的純度 : 9

【標識位置の選択理由】

供試植物 : ワタ (品種: Acala Maxxa)  
栽培 :

の圃場で実施した。野外ワタ圃場の各処理区の大き

さは 4 フィート × 15 フィート (1.22m × 4.58m) であり、通常の条件で栽培した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

方 法 :

試験溶液の調製 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン に質量分析用マーカーとして [<sup>13</sup>C-トルニトリルベンジル]メタフルミゾンを 43%混合したものを[B-ラベル]メタフルミゾンとし、また、同様に[トリフルオロメトキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンに[<sup>15</sup>N-トリフルオロメトキシフェニルアミン]メタフルミゾンを 25%混合したものを[T-ラベル]メタフルミゾンとした。それぞれのメタノール溶液を調剤に使用した。

処理 : [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾンをメタノールに溶解し、基剤と適量の水を加えてフロアブル製剤を調製した。333~339 g a.i./ha 相当を 1 週間に 1 回の頻度で合計 6 回散布処理した。対照区には製剤基剤のみを散布した。

【処理量の決定理由】

本化合物における最大予想処理量 280 g a.i./ha × 4 回の 1.8 倍とした。

試料の採取 : 最終処理後 21 日に試料を採取した。採取した試料は種子についた実綿と茎、葉、包葉などのジントラッシュ(綿繰り後の副産物)に分け、実綿はさらに長い綿毛(リント)と短い地毛が付いた状態の種子(アンデリントコットンシード)に分けた。リントは廃棄し、アンデリントコットンシード及びジントラッシュを分析時まで冷凍保存した。アンデリントコットンシードはそのまま、また、ジントラッシュは抽出前にドライアイス中で磨砕・均一化後、一部を燃焼法により <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射エネルギーを測定した。

放射能の抽出 :

放射能の分析 :

非抽出性放射能の分析 :

結 果 :

吸収、移行、分布 : 抽出性放射能と非抽出性放射能の和を残留総放射能(TRR)とした。植物試料の抽出結果を表 M-4-1 に示す。

[B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾンを処理して 21 日後の残留総放射能は、アンデリントコットンシード中でそれぞれ 0.371 及び 0.141 μg eq./g、ジントラッシュ中でそれぞれ 29.290 及び 19.240 μg eq./g であった。アンデリントコットンシード中の残留放射能をメタノール、およびメタノール/水/塩酸で抽出すると、両標識体ともに残留総放射能の大部分(75.1~78.1%)がメタノール抽出画分に存在し、メタノール/水/塩酸抽出画分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

も合わせると 84.5～84.8%が抽出性放射能として検出された。また、ジントラッシュ中の残留放射能をメタノール続いてアセトニトリル、およびメタノール/水/塩酸で抽出すると、両標識体ともに残留総放射能の大部分(87.8～91.1%)がメタノールおよびアセトニトリル抽出画分に存在し、メタノール:水:塩酸抽出画分も合わせると 97.0～97.2%が抽出性放射能として検出された。アンデリントコットンシードおよびジントラッシュ試料において、両異性体間で放射能の抽出率に明らかな差は認められなかった。

表 M-4-1 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のワタ中残留濃度

試料	放射能の画分	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>	
		[B-ラベル]メタフルミゾン処理	[T-ラベル]メタフルミゾン処理
アンデリント コットンシード	総放射能	0.371 (100)	0.141(100)
	抽出性放射能	0.314 (84.5)	0.119 (84.8)
	メタノール	0.279 (75.1)	0.110 (78.1)
	メタノール:水:塩酸	0.035 (9.4)	0.009 (6.7)
	非抽出性放射能	0.058 (15.5)	0.021 (15.2)
ジントラッシュ	総放射能	29.290(100)	19.240 (100)
	抽出性放射能	28.484 (97.2)	18.661 (97.0)
	メタノール:アセトニトリル	25.722 (87.8)	17.526 (91.1)
	メタノール:水:塩酸	2.762 (9.4)	1.135 (5.9)
	非抽出性放射能	0.803 (2.7)	0.579 (3.0)

<sup>1)</sup>: ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合 (%)

#### 代謝

抽出性放射能の代謝物分析結果を表 M-4-2 に示す。

アンデリントコットンシードのメタノール抽出画分中には、メタフルミゾン(E 体及び Z 体)、 (D)、 (F)、 (C)及び (E)が検出された。両標識体処理した場合ともに、未変化体メタフルミゾン(E 体及び Z 体)がもっとも多く検出され、残留濃度として 0.065～0.126  $\mu\text{g eq./g}$ 、残留総放射能の 33.7～46.4%を占めた。異性体比(E/Z 比)は、4:5～5:5 であった。主代謝物は (D)であり、処理後 21 日の残留濃度は 0.059  $\mu\text{g eq./g}$  であり、残留総放射能の 16.6%を占めた。他に (C)、 (E)、 (F)及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも残留総放射能の 10%未満であった。

ジントラッシュのアセトニトリル/メタノール抽出画分中にも、メタフルミゾン(E 体及び Z 体)、 (D)、 (F)及び (C)が検出された。処理した標識体によらず、未変化体メタフルミゾン(E 体及び Z 体)がもっとも多く検出され、残留濃度として 12.456～14.086  $\mu\text{g eq./g}$ 、残留総放射能の 48.1～64.7%を占めた。異性体比(E/Z 比)は、4:6であった。主代謝物は であり、処理後 21 日の残留濃度は 3.830  $\mu\text{g eq./g}$  であり、残留総放射能の 13.1%を占めた。他に (F)、 (C)及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも残留総



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の10%未満であった。

表 M-4-2 [B-ラベル]メタフルミゾン 及び[T-ラベル]メタフルミゾン 処理後のワタ中の代謝物残留濃度

ワタ試料	代謝物	記号	残留濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) <sup>1)</sup>	
			[B-ラベル]メタフルミゾン処理	[T-ラベル]メタフルミゾン処理
アンデリント コットンシード <sup>3)</sup>	メタフルミゾン (E+Z 体)		0.126 (33.7)	0.065 (46.4)
	(E 体)	A	0.063 (16.8)	0.029 (20.8)
	(Z 体)	B	0.063 (16.9)	0.036 (25.6)
		C	0.026 (7.1)	0.011 (8.4)
		D	0.059 (16.6)	
		E		0.002 (1.5)
		F	0.024 (6.4)	
	未同定代謝物 <sup>2)</sup>		0.074 (20.0)	0.039 (28.0)
	非抽出性放射能		0.058 (15.5)	0.021 (15.2)
	合計 <sup>5)</sup>		0.371 (100.0)	0.141 (100.0)
ジントラッシュ <sup>4)</sup>	メタフルミゾン (E+Z 体)		14.086 (48.1)	12.456 (64.7)
	(E 体)	A	5.582 (19.1)	4.969 (25.8)
	(Z 体)	B	8.504 (29.0)	7.487 (38.9)
		C	1.885 (6.4)	1.605 (8.3)
		D	3.830 (13.1)	
		F	2.109 (7.2)	
	未同定代謝物 <sup>2)</sup>		3.758 (12.8)	3.146 (16.4)
	メタノール/水/塩酸画分		2.762 (9.4)	1.135 (5.9)
	非抽出性放射能		0.803 (2.7)	0.579 (3.0)
	合計 <sup>5)</sup>		29.290 (100.0)	19.240 (100.0)

1): ( ) 内の数値は残留総放射能(TRR)に対する割合(%)

2): 複数の代謝物の合計、個々の代謝物は10%を超えない。

3): メタノール及びメタノール/水/塩酸抽出画分について代謝物分析(HPLC分析)を実施。

4): アセトニトリル-メタノール抽出画分について代謝物分析(HPLC分析)を実施。

5): 残留総放射能(TRR)

ワタにおけるメタフルミゾンの主要代謝経路は、

(D)の生成あるいは

(C)の生成あるいは

(F)の生成であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 植物における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 土壌中運命

1) 好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 E-1)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 好氣的土壤代謝試験

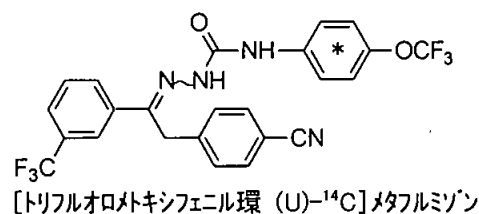
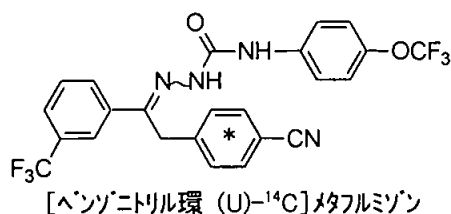
(資料 E-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

供試標識化合物 :



\*:<sup>14</sup>C 標識位置

化学名 ; (E)-2'-[2-(4-シアノ-(U)-<sup>14</sup>C)-フェニル]-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

(E)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-(U)-<sup>14</sup>C-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

E/Z 比 ; [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 90 : 10

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 90 : 10

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

【標識位置の選択理由】

供試土壤 : 使用した土壤の特性は以下の通りであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		試験土壌
採取場所		
土壌分類学上の分類 <sup>^</sup>		
土壌系列 <sup>^</sup>		
土性 <sup>^</sup>		砂壤土
組成	砂(%)	54
	シルト(%)	30
	粘土(%)	16
pH		6.9
有機物炭素含有率(%)		0.99
有機物含量(%)		1.7
バイオマス (10 mg/kg)		試験開始前: 19.1
		試験期間中: 8.1-12.5
		試験終了後: 3.9-6.3
陽イオン交換能 (meq/100 g)		6.7
最大保水量 (%)		15.2 (0.33 bar)
		7.8 (1.5 bar)
かさ比重 (g/cm <sup>3</sup> )		1.24

<sup>^</sup>: USDA-NRCS の指標に基づく分類

#### 方法 :

**処 理 :** 土壌 50g(乾重量相当)を 250 ml 容試験容器に入れ、最大保水量の 75%となるように脱イオン水を加えた。[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン に質量分析用マーカーとして [<sup>13</sup>C-トルニトリルベンジル]メタフルミゾンを混合したものを[B-ラベル]メタフルミゾンとし、また、同様に[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンに[<sup>15</sup>N-トリフルオロメキシフェニルアミン]メタフルミゾンを混合したものを[T-ラベル]メタフルミゾンとした。試験系に[B-ラベル]メタフルミゾンあるいは[T-ラベル]メタフルミゾンのアセトニトリル溶液をそれぞれ添加した(乾土 1g 当たり 0.8 μg)。処理量はメタフルミゾン 880 g a.i./ha に相当した。揮発性有機物の捕集のためにエチレングリコールを、また二酸化炭素の捕集のために 0.5N NaOH 水溶液によるトラップをそれぞれ土壌容器に装着し、暗条件下 20±2°C で 364 日間インキュベートした。試験期間中は二酸化炭素を含まない空気を連続的に通気した。土壌水分は必要に応じて補給し、最大保水量の 75%となるよう維持した。

【処理量の決定理由】

**試料の採取 :** 処理直後(0日)、処理後 14、28、61、100、120、187、273 及び 364 日に土壌を採取し、分析に供した。土壌の採取は各時点 2 連で実施した。トラップは各土壌試料採取時に交換し、液体シンチレーションカウンター(LSC)測定に供した。試験開始時には無処理の土壌でバイオマスを測定した。また、非標識メタフルミゾンで処理した土壌を同じ条件でインキュベートし 6 カ月後及び試験終了時(1 年後)にバイオマスを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

放射能の抽出 ;

放射能の分析 ;

非抽出性放射能の分析;

結 果 :

放射能の分布 ; 2種標識体メタフルミゾン各々を、土壤に処理した後の、放射能の各画分における推移を表 E-2-1 に示した。

[B-ラベル]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 95.1~108.7% であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に 107.5%であったが、試験終了時には 43.0%に減少した。非抽出性放射能は、処理直後に 0.8%であったが、試験終了時には 20.8%に増加した。試験終了時までには  $^{14}\text{CO}_2$  は 28.6%検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

[T-ラベル]メタフルミゾンの放射能の総回収率は 94.4~109.7% であった。メタノール抽出画分の放射能は処理直後に 104.1%であったが、試験終了時には 35.7%に減少した。非抽出性放射能は、処理直後に 1.1%であったが、試験終了時には 38.1%に増加した。試験終了時までには  $^{14}\text{CO}_2$  は 8.2%検出されたが、揮発性有機物は検出されなかった。

一次速度式で計算すると、[B-ラベル]メタフルミゾンの半減期(DT<sub>50</sub>)及び 90%減衰期(DT<sub>90</sub>)は 209 日及び 694 日であり、[T-ラベル]メタフルミゾンの DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は 186 日及び 617 日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-2-1 [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン の好氣的土壌代謝試験における物質収支

試料	放射能画分		放射能量(処理量に対する割合%) <sup>1)</sup>								
			0日	14日	28日	61日	100日	120日	187日	273日	364日
[B-ラベル]メタフルミゾン処理	抽出性	メタノール	107.5	90.7	102.5	92.9	89.1	82.9	66.9	52.4	43.0
		メタノール/水	- <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
		メタノール/塩酸	-	-	1.9	-	-	-	-	6.4	7.5
	非抽出性		0.8	3.1	1.6	3.2	4.6	7.3	16.7	17.2	20.8
	揮発性	CO <sub>2</sub>	-	1.2	2.7	5.7	9.7	11.7	17.7	25.6	28.6
		有機物	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計		108.3	95.1	108.7	101.9	103.3	101.9	101.3	101.7	99.9
[T-ラベル]メタフルミゾン処理	抽出性	メタノール	104.1	90.7	101.8	87.3	81.3	76.0	65.3	51.0	35.7
		メタノール/水	-	-	-	1.6	1.9	1.8	1.7	-	-
		メタノール/塩酸	-	-	4.6	8.2	9.5	10.3	11.7	9.7	15.6
	非抽出性		1.1	3.5	2.8	5.5	7.2	9.5	17.2	30.1	38.1
	揮発性	CO <sub>2</sub>	-	0.2	0.5	1.4	2.7	3.3	5.2	7.1	8.2
		有機物	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計		105.2	94.4	109.7	99.1	96.9	94.9	94.4	97.9	97.5

<sup>1)</sup>: 数値は2連の平均

<sup>2)</sup>: -: 分析せず

代謝物分析 : 抽出性画分中の代謝物の推移を表 E-2-2 に示した。

[B-ラベル]メタフルミゾン処理群では未変化体は処理直後の 103.3%から経時的に減少し、試験終了時には 30.0%となった。処理直後に約 90/10 であった未変化体の異性体比(E/Z)は 1 年後には約 63/37 に変化した。このことから、本試験条件下において、E 体から Z 体への変換があるか、あるいは E 体の分解速度が速い可能性が示唆された。主要な代謝物として CO<sub>2</sub> が検出され、最高濃度として処理 1 年後に 28.6%存在した。LC/MS 分析により 2 種の微量代謝物が同定され、(C)及び (G)としてそれぞれ最高量で 187 日後に 8.1%及び 120 日後に 2.7%存在した。

[T-ラベル]メタフルミゾン処理群では未変化体は処理直後の 100.3%から経時的に減少し、試験終了時には 23.2%となった。[B-ラベル]メタフルミゾン処理群と同様に、処理直後に約 90/10 であった未変化体の異性体比(E/Z)は 1 年後には約 73/27 に変化した。1 年間の試験期間中に 10%を超える主要な代謝物は検出されなかった。微量代謝物として CO<sub>2</sub> 及び (C)がそれぞれ最高量で 1 年後に 8.2%及び 7.2%検出された。(G)は最高量で 120 日後に 2.4%存在した。

他に最高量で 1.4%未満の 2 種の微量代謝物として、(D)及び (H)が検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-2-2 [B-ラベル]及び[T-ラベル]メタフルミゾン の好氣的土壌代謝

試料	代謝分解物	記号	代謝・分解物量(処理量に対する割合%) <sup>1)</sup>								
			0日	14日	28日	61日	100日	120日	187日	273日	364日
[B-ラベル]メタフルミゾン処理	メタフルミゾン(E+Z体)		103.3	86.4	95.4	85.4	79.7	72.1	53.1	41.5	30.0
	E体	A	92.5	75.8	86.1	74.8	66.1	58.4	39.4	28.5	18.9
	Z体	B	10.8	10.6	9.3	10.6	13.6	13.7	13.7	13.0	11.1
		C	1.0	1.1	1.7	2.5	2.3	4.3	8.1	6.0	7.5
		D	0.8	0.5	0.8	1.4	0.6	1.1	0.6	0.4	0.5
		G	0.5	1.1	1.8	2.0	1.8	2.7	2.3	2.1	2.3
	未知化合物群 <sup>3)</sup>		1.8	1.7	4.9	1.6	4.9	2.8	2.9	12.6	12.6
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		- <sup>2)</sup>	1.2	2.7	5.7	9.7	11.7	17.7	25.6	28.6
	非抽出性		0.8	3.1	1.6	3.2	4.6	7.3	16.7	17.2	20.8
	合計		108.3	95.1	108.7	101.9	103.3	101.9	101.3	101.7	99.9
[T-ラベル]メタフルミゾン処理	メタフルミゾン(E+Z体)		100.3	86.6	95.6	79.4	72.5	66.1	54.5	40.6	23.2
	E体	A	89.0	76.9	87.2	67.8	60.1	52.8	44.6	29.2	17.2
	Z体	B	11.3	9.7	8.4	11.6	12.4	13.3	9.9	11.4	6.0
		C	0.5	0.7	1.4	2.3	3.3	3.8	4.9	5.9	7.2
		G	0.6	1.0	1.8	2.1	2.3	2.4	2.0	1.8	2.1
		H	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1
	未知化合物群		2.6	2.3	7.5	8.3	8.9	9.7	10.5	12.6	18.6
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		-	0.2	0.5	1.4	2.7	3.3	5.2	7.1	8.2
	非抽出性		1.1	3.5	2.8	5.5	7.2	9.5	17.2	30.1	38.1
	合計		105.2	94.5	109.7	99.1	96.9	94.9	94.4	97.9	97.5

<sup>1)</sup>: 数値は2連の平均

<sup>2)</sup>: -: 分析せず

<sup>3)</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は10% を超えない。

非抽出性放射能の分析 :

表 E-2-3 非抽出性画分中放射能の性格付け

放射能画分	放射能分布(非抽出性放射能に対する割合%)	
	[ベンゾニトリル環 (U)- <sup>14</sup> C]-メタフルミゾン	[トリフルオロメキシフェニル環 (U)- <sup>14</sup> C]-メタフルミゾン
フルボ酸	19.51 (4)	21.41 (8)
フミン酸	21.83 (5)	23.64 (9)
フミン	58.66 (12)	54.95 (21)

( ) 内の数値は、非抽出放射能の割合を元に申請者が算出した処理量に対する割合(%)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

両標識体のいずれにおいても、非抽出性放射能の 50%以上(処理放射能の 12~21%) がフミン画分中に回収された。

以上の結果から、メタフルミゾン、本試験における好氣的畑地条件下の土壌において、半減期 186~209 日で減衰した。[B-ラベル]及び [T-ラベル]メタフルミゾンともに処理後の主要な代謝物は  $\text{CO}_2$  であり、364 日後で処理放射能の 28.6 及び 8.2% が検出された。同時に代謝物として (C)、(G)、(D) 及び (H) を検出したが、いずれも処理量の 10% 未満であった。メタフルミゾンは好氣的畑地条件下の土壌中で、( ) :G) に変換され、(C) に変換されること、また、親化合物が (D) 及び (H) の形成を経て減衰すること、最終的にはそれら代謝物は土壌微生物により  $\text{CO}_2$  まで代謝されると推察された。土壌中での推定分解経路を図 E-2-1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

図 E-2-1 土壤(好氣的畑地条件下)における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 嫌氣的土壤中運命試験

(資料 E-3)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 水中運命

1) 加水分解試験/加水分解運命試験

(資料 E-4)

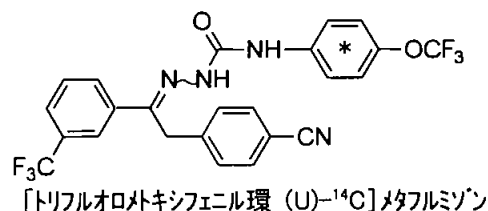
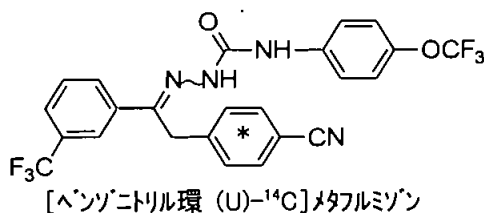
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物 :

構造式



\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

(E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノフェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)-[(U)-<sup>14</sup>C]-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

E/Z 比 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 92 : 8

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン: 90 : 10

比放射能 :

放射化学的純度:

【標識位置の選択理由】

供試水溶液 : 0.01M フタル酸水素カリウム緩衝液(pH 4.0)、0.01M フタル酸水素カリウム緩衝液(pH 5.0)、0.01M トリス(ヒドロキシメチル)アンモニウムメタン塩酸塩緩衝液(pH 7.0)及び 0.01M トリス(ヒドロキシメチル)アンモニウムメタン塩酸塩緩衝液(pH 9.0)をオートクレー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ブにより高圧蒸気滅菌した。

方法 :  
試験溶液 ; [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾンもしくは[トリフルオロメキシル環 (U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾンのアセトニトリル溶液 2mL を上記の緩衝液 198mL に添加しメフルミゾン濃度 1.6 μg/L 試験液を調製した(アセトニトリル濃度 1%, v/v)。  
分解期間 ; [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾン  
30 日間(pH 5.0 においては 32 日間)  
[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾン  
30 日間  
試験温度 ; 25°C  
分析方法 ;

半減期の算出 ; 添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を培養時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン;

分析結果を下表に示す。25°C、30 日後のメタフルミゾン(E+Z)の残存率は、pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0、pH 9.0 でそれぞれ 2.37%、47.60%、87.48%、85.90%であった。主要な加水分解物として M320I04(D)が検出されたが、その他の分解物は微量であった。

pH 4.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		91.13	74.98	58.55	36.78	14.95	6.76	2.37
E 体	A	83.62	72.78	57.75	35.30	14.95	6.76	2.37
Z 体	B	7.51	2.20	0.79	1.48	0.00	0.00	0.00
	D	1.17	18.79	35.72	50.87	77.55	82.56	88.53
その他*		3.50	2.61	2.46	10.52	4.23	4.67	4.79
水性残渣		0.76	1.42	1.21	1.04	2.23	1.10	1.91
合計		96.55	97.80	97.93	99.21	98.95	95.10	97.60

\*)微量分解物の合計。

pH 5.0	記号	処理放射能に対する割合(%)							
		サンプリング(日)							
		0	1	3	7	15	21	30	32
メタフルミゾン(E+Z)		93.88	89.01	80.76	63.84	40.68	58.06	47.60	42.21
E 体	A	86.12	82.02	76.47	61.21	38.04	56.53	47.21	41.17
Z 体	B	7.76	6.99	4.28	2.63	2.64	1.53	0.39	1.04
	D	1.72	5.85	13.54	27.42	51.16	32.38	42.75	50.4
その他*		2.37	2.44	2.66	3.47	3.85	2.81	2.39	2.47
水性残渣		0.89	0.70	0.49	1.78	1.34	1.63	2.18	1.98
合計		98.88	98.00	97.45	96.51	97.03	94.88	94.92	97.05

\*)微量分解物の合計。

pH 7.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		94.13	94.15	94.19	93.06	92.93	90.92	87.48
E 体	A	86.61	85.39	86.77	85.96	86.36	84.96	82.12
Z 体	B	7.52	8.76	7.42	7.11	6.57	5.96	5.36
	D	0.99	0.97	1.22	1.69	2.39	2.78	4.00
その他*		3.19	4.12	1.95	2.25	3.91	2.81	4.66
水性残渣		0.22	0.22	0.65	0.93	0.98	0.60	1.36
合計		98.53	99.46	98.00	97.94	100.21	97.11	97.51

\*)微量分解物の合計。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

pH 9.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		96.48	94.38	92.69	94.95	93.87	89.71	85.90
E 体	A	88.16	85.97	84.76	87.21	86.13	82.11	79.87
Z 体	B	8.31	8.41	7.92	7.74	7.74	7.60	6.03
	D	1.33	0.00	0.57	1.76	1.62	2.46	4.47
その他*		2.72	2.00	1.74	3.29	3.25	3.86	8.03
水性残渣		0.22	0.16	1.09	0.88	1.36	0.76	2.40
合計		100.75	96.54	96.09	100.88	100.11	96.80	100.79

\*)微量分解物の合計。

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン;

分析結果を下表に示す。25°C、30 日後のメタフルミゾン(E+Z)の残存率は、pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0、pH 9.0 でそれぞれ 3.53%、44.32%、93.83%、86.92%であった。主要な加水分解物は (分解物 No.1)及びイミド(分解物 No.2)であった。pH 4.0 において未同定分解物(RT:17' 34")が生成したが、10%未満であった。

pH 4.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		95.88	81.75	64.48	45.25	10.23	13.33	3.53
E 体	A	85.72	78.87	62.89	44.10	10.23	13.33	3.53
Z 体	B	10.16	2.88	1.59	1.15	0.00	0.00	0.00
分解物 No.1		0.00	13.57	24.10	35.82	66.60	47.97	57.52
分解物 No.2		0.00	0.00	1.32	1.49	7.19	12.22	10.88
未同定物(RT:17' 34")		0.00	0.63	0.00	6.73	4.93	1.93	9.02
その他*		2.05	1.87	3.79	4.19	1.31	4.54	6.44
水性残渣		1.09	1.09	0.60	1.10	0.80	1.50	1.60
合計		99.02	98.90	94.30	94.59	91.06	81.49	88.98

\*)微量分解物の合計。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

pH 5.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		95.63	94.00	84.89	78.07	69.45	53.41	44.32
E体	A	86.93	86.71	81.49	75.03	67.72	52.07	42.82
Z体	B	8.70	7.29	3.40	3.04	1.73	1.34	1.50
分解物 No.1		0.67	2.71	5.95	12.30	19.86	28.79	33.75
分解物 No.2		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26
未同定物(RT:17' 34")		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.59
その他*		2.02	1.55	1.65	2.95	0.00	4.10	6.54
水性残渣		1.04	0.84	0.50	0.99	0.94	1.14	1.44
合計		99.37	99.11	92.98	94.31	90.24	87.44	87.89

\*)微量分解物の合計。

pH 7.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		97.17	95.56	95.11	96.51	92.86	93.80	93.83
E体	A	87.98	86.45	86.52	88.61	86.89	88.23	88.18
Z体	B	9.18	9.11	8.59	7.90	5.97	5.57	5.65
その他*		1.64	1.27	1.45	1.99	1.47	2.90	3.40
水性残渣		1.04	0.80	0.35	1.09	0.89	1.14	1.14
合計		99.85	97.63	96.91	99.59	95.21	97.83	98.38

\*)微量分解物の合計。

pH 9.0	記号	処理放射能に対する割合(%)						
		サンプリング(日)						
		0	1	3	7	14	21	30
メタフルミゾン(E+Z)		97.30	93.87	95.18	91.91	93.98	91.26	86.92
E体	A	88.35	85.03	85.89	82.61	86.00	83.46	79.62
Z体	B	8.96	8.84	9.29	9.30	7.98	7.80	7.29
未同定物(RT:17' 34")		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49	0.57
その他*		1.65	1.81	1.32	3.67	2.25	4.48	6.33
水性残渣		2.38	1.24	0.74	1.34	1.29	1.39	1.63
合計		101.33	96.92	97.24	96.92	97.51	97.61	95.46

\*)微量分解物の合計。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

半減期: [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン及び[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンの半減期は下表の通りであった。

pH	半減期(日)	
	[ベンゾニトリル環 (U)- <sup>14</sup> C]	[トリフルオロメキシフェニル環 (U)- <sup>14</sup> C]
4.0	5.7	6.5
5.0	31.4	27.3
7.0	303.8	647.6
9.0	217.8	249.4

以上の結果から、メタフルミゾンは、酸性条件下で加水分解され、その半減期は pH 4.0 では 6 日、pH 5.0 では 27~31 日であった。中性及び塩基性条件下では、比較的安定であった。主な加水分解物は (D) であった。また、(H) と緩衝液中のフタル酸カリウムとの付加生成物が検出されたことから (H) も主要な分解物と推察された。これらの分解物から推定されるメタフルミゾンの水中加水分解経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 推定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 水中光分解試験/水中光分解運命試験

(資料 E-5)

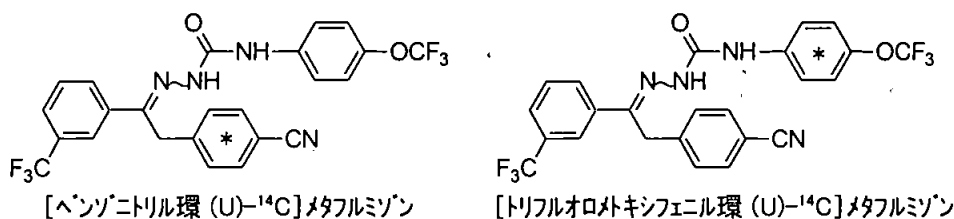
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物 :

構造式



\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E<sub>Z</sub>)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-(α, α, α-トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

(E<sub>Z</sub>)-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-(トリフルオロメキシ)-[(U)-<sup>14</sup>C]-カルバニロヒドラジド

(以下 [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン)

E/Z 比 : [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン: 90 : 10

[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン: 91 : 9

比放射能 :

放射化学的純度:

【標識位置の選択理由】

供試水

: 蒸留水、自然水(

井戸

より採取した地下水)を、何れもオートクレーブあるいは濾過滅菌の後に使用。蒸留水及び自然水の pH はそれぞれ、5.66~5.69 及び 7.88 であった。

光源

: キセノンアークランプ(波長 280 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 光強度 ; 96.1 ~ 104.3W/m<sup>2</sup> (波長範囲; 280-800 nm)
- 方法 ;
- 試験溶液 ; [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン あるいは [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンのアセトニトリル溶液を添加し、最終メタフルミゾン 濃度 0.895 μg/L とした (アセトニトリル濃度 約 0.3% )。なお、[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンは 2 連、[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンは 1 連で試験を実施した。
- 光照射 ; 試験溶液を円筒形ガラス製容器に入れ、石英ガラス板で上部を密封したものを 25±2°C の恒温槽中に静置し、石英ガラス面を垂直に光照射した。遮光区 (360 時間のみ設定) は同様に調製したものをアルミフイルで全体を遮光した。[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンにおいてはエチレングリコール、1N 硫酸及び 1N 水酸化ナトリウムの 3 種トラップを接続し揮発性分解物を回収した。
- 照射時間 ; 0、12、24、48、72、168 及び 360 時間の光照射を行った。
- 分析 ;
- 半減期の算出 ; 添加放射エネルギーに対する母化合物の残存率の対数変換値を光照射時間に対して最小二乗法により回帰し、得られた反応速度定数から半減期を算出した。また、光源として用いたキセノンアークランプの分光照射照度及び、太陽光の分光照射照度の比を実験的に求めた半減期に乘じ、自然太陽光下 (北緯 35° [東京]、春 [4 月 ~ 6 月]) における推定半減期を求めた。但し、太陽光の分光照射照度は、東京における 4 月 ~ 6 月の全天日射量の累年平均値を JIS に規定された基準太陽光の分光放射照度分布により補正して算出した。
- 結果 ;
- 蒸留水中分解 ; 蒸留水中における [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン 及び [トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンの分解を表 E-5-1 に示す。何れの標識体を用いた場合も、メタフルミゾンは光照射により速やかに分解した。主たる分解生成物として、[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンでは (F) 及び (U) を認め、[トリフルオロメキシフェニル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンでは極性溶媒系で展開しても TLC 原点及び原点付近に局在する極性代謝物群が多く認められた。その他、照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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、個々の分解物は添加量の10%以下であった。また、[トリフルオロメキシフェニル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンの360時間の光照射区を除いた何れの照射時間においても良好な放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失は認められなかった。遮光区(暗所対照区)においては、[ベンゾニトリル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンで

(D)が認められた他には、顕著な分解物が認められなかったことから、上記の分解は主に光が関与した分解であることが示された。

表 E-5-1: 蒸留水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(添加放射能に対する割合、%)							遮光 <sup>1)</sup>
			照射時間(hr)							
			0	12	24	48	72	168	360	
[ベンゾニトリル環(U)- <sup>14</sup> C]メタフルミゾン	メタフルミゾン(E+Z)		94.1	90.9	84.4	88.8	70.7	37.6	23.9	76.3
	メタフルミゾン(E体)	A	83.1	26.6	23.9	24.3	20.6	10.7	5.2	63.9
	メタフルミゾン(Z体)	B	11.1	64.3	60.5	64.5	50.1	26.8	18.7	12.4
		D	-	-	-	-	-	-	-	13.4
		F	-	-	-	-	-	16.1	10.8	-
		U	-	-	3.0	3.3	11.6	24.5	26.8	-
	極性分解物(原点) <sup>2)</sup>		-	-	-	-	-	-	-	-
	その他未同定分解物 <sup>2)</sup>		4.9	9.7	12.0	10.9	15.1	20.5	40.3	6.9
	合計(回収率)		99.0	100.6	99.4	103.0	97.5	98.6	101.8	96.5
[トリフルオロメキシフェニル環(U)- <sup>14</sup> C]メタフルミゾン	メタフルミゾン(E+Z)		91.6	82.7	71.3	44.6	23.7	15.9	5.1	87.1
	メタフルミゾン(E体)	A	81.7	25.6	22.0	14.3	8.0	5.3	1.6	78.0
	メタフルミゾン(Z体)	B	9.9	57.1	49.4	30.3	15.8	10.6	3.6	9.1
		C	0.4	-	-	-	-	-	-	1.1
		E	-	-	-	-	-	-	-	-
		H	-	0.2	0.4	0.5	0.5	0.3	0.5	0.9
	極性分解物(原点) <sup>2)</sup>		-	-	3.1	7.8	16.3	16.2	11.5	-
	その他未同定分解物 <sup>2)</sup>		6.3	14.0	25.5	40.3	45.8	49.9	52.0	9.0
	CO <sub>2</sub> (1N NaOHトラップ)		-	-	-	0.4	6.0	4.5	6.2	-
	その他揮発性分解物		-	1.9	2.2	1.9	3.7	7.8	12.5	-
合計(回収率)		98.2	98.7	102.5	95.4	96.0	94.6	87.9	98.1	

-: 検出限界以下。

<sup>1)</sup>: 360時間。

<sup>2)</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は10%を超えない。

自然水中分解 : 自然水中における[ベンゾニトリル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾン及び[トリフルオロメキシフェニル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンの分解を表E-5-2に示す。蒸留水の場合と同様、メタフルミゾンは光照射により速やかに分解した。主たる分解生成物も蒸留水と同様に、[ベンゾニトリル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンでは (F)及び (U) を認め、[トリフルオロメキシフェニル環(U)-<sup>14</sup>C]メタフルミゾンでは極性溶媒系で展開しても

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

TLC 原点及び原点付近に局在する極性代謝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、個々の分解物は添加量の 10%以下であった。また、何れの照射時間においても良好な放射能の回収が達成されており、揮散等による放射能の損失は認められなかった。

遮光区(暗所対照区)においては、[ベンゾニトリル環(U)-<sup>14</sup>C]メフルミゾンで

(D)が認められた他には、顕著な分解物が認められなかったことから、上記の分解は主に光が関与した分解であることが示された。

表 E-5-2: 自然水中光分解

標識体	分解物	記号	分解物量(添加放射能に対する割合、%)							遮光 <sup>1)</sup>
			照射時間(hr)							
			0	12	24	48	72	168	360	
[ベンゾニトリル環(U)- <sup>14</sup> C]メフルミゾン	メタフルミゾン(E+Z)		91.9	93.0	92.4	81.0	73.6	38.1	21.9	73.4
	メタフルミゾン(E体)	A	82.2	25.6	24.5	23.5	21.8	9.4	6.6	61.5
	メタフルミゾン(Z体)	B	9.7	67.4	67.9	57.5	51.7	28.7	15.3	11.9
		D	-	-	-	-	-	-	-	14.5
		F	-	-	-	-	-	14.4	16.6	-
		U	-	-	-	1.8	5.6	18.4	26.6	-
	極性分解物(原点) <sup>2)</sup>		-	-	-	-	-	-	2.7	-
	その他未同定分解物 <sup>2)</sup>		6.5	9.2	6.1	15.1	19.5	24.7	30.4	8.3
	合計(回収率)		98.4	102.2	98.5	97.9	98.7	95.5	98.2	96.1
[トリフルオロメトキシフェニル環(U)- <sup>14</sup> C]メフルミゾン	メタフルミゾン(E+Z)		94.3	93.1	89.2	84.9	70.8	63.1	12.7	84.7
	メタフルミゾン(E体)	A	83.6	26.7	26.0	25.0	20.6	18.6	4.8	75.5
	メタフルミゾン(Z体)	B	10.6	66.4	63.2	59.9	50.3	44.4	7.9	9.2
		C	0.4	-	-	-	-	-	-	1.4
		E	-	-	-	-	-	-	-	0.4
		H	-	-	-	-	-	0.3	0.4	-
	極性分解物(原点) <sup>2)</sup>		-	-	-	-	3.8	9.6	33.4	-
	その他未同定分解物 <sup>2)</sup>		6.8	9.3	13.9	16.0	20.0	21.7	38.8	9.2
	CO <sub>2</sub> (1N NaOHトラップ)		-	-	-	-	-	-	4.2	-
	その他揮発性分解物		-	0.9	0.7	1.0	4.0	2.0	3.0	-
合計(回収率)		101.5	103.4	103.8	101.8	98.6	96.7	92.6	95.6	

-: 検出限界以下。

<sup>1)</sup>: 360 時間。

<sup>2)</sup>: 複数の分解物の合計、個々の分解物は 10% を超えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

半減期 : 以上に示した結果から算出した半減期及び自然太陽光下(北緯 35° : 東京)における推定半減期を以下の表に示す。

表 E-5-3 実験室内及び自然状態における推定半減期

供試水	標識体	相関係数	半減期 (日)	北緯 35° (春)における 自然太陽光下での推定 半減期(日)	暗所対照区に おける半減期 (日)
蒸留水	[ベンゾニトリル環 (U)- <sup>14</sup> C]	0.9509	7.1	7.5	> 15
	[トリフルオロメキシフェニル環 (U)- <sup>14</sup> C]	0.9216	3.7	3.6	> 15
自然水	[ベンゾニトリル環 (U)- <sup>14</sup> C]	0.9706	6.7	7.1	> 15
	[トリフルオロメキシフェニル環 (U)- <sup>14</sup> C]	0.9346	5.4	5.3	> 15

メタフルミゾン<sup>®</sup>は光照射により速やかに分解し、25°C連続照射下における半減期は蒸留水中で 3.7～7.1 日、自然水中で 5.4～6.7 日と算出された。主な光分解物は (F)及び (U)であった。これらの分解物から推定されるメタフルミゾンの水中分解経路を次頁の図に示す。また、自然太陽光(北緯 35°、春)下の半減期は蒸留水を用いた場合には 3.6～7.5 日、自然水を用いた場合には 5.3～7.1 日と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 水中での推定光分解経路



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 土壌吸着性

1) 土壌吸着性試験

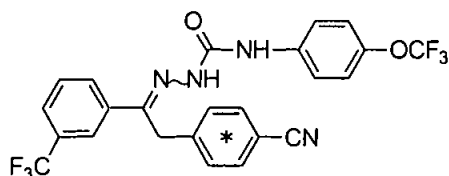
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物 :

構造式



[ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン

\*: <sup>14</sup>C 標識位置

化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド

(以下 [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾン)

E/Z 比 : 90 : 10

比放射能 :

放射化学的純度 :

供試土壌 : 供試した 4 種土壌の土性を表 E-7-1 に示す。

方法 :

試験溶液 : 0.9、0.6、0.4、0.2 及び 0.09 mg/L の [ベンゾニトリル環 (U)-<sup>14</sup>C]メタルミゾンのアセトニトリル溶液

吸着操作 : 乾土 2g 相当の土壌を秤り取り、200 mL の蒸留水を加え、25°C で一晩振とうさせ、土壌/水系を調製し、上清に試験溶液をそれぞれ 200  $\mu$ L 添加し、初期メタルミゾン濃度 0.9、0.6、0.4、0.2 及び 0.09  $\mu$ g/L (最終アセトニトリル濃度: 0.1%v/v) とした。25°C において以下に示す平衡化時間振とうした後、遠心分離し、土壌相と水相に分離した。

平衡化時間 : 予備実験の結果から供試した 4 種土壌において、すべて 24 時間とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-6-1: 供試土壌の土性一覧

項目		宮崎土壌	埼玉岡部土壌 <sup>1)</sup>	栃木土壌	埼玉白岡土壌
土壌群名		砂丘未熟土	黒ボク土	灰色低地土	灰色低地土
採取場所		宮崎県佐土原町 日植防研 宮崎試験場	埼玉県大里郡 岡部町普通畑地	栃木県栃木市 大塚町栃木県 農試栃木分場	埼玉県南埼玉郡 白岡町 荒井新田樹園地
土性 <sup>2)</sup>		砂土	壤土	壤土	シルト質埴土
組成	砂(%)	91.1	43.9	37.8	11.1
	シルト(%)	5.4	40.4	41.7	42.3
	粘土(%)	3.5	15.7	20.5	46.6
有機物炭素含有率(%)		0.63	3.17	1.72	4.25
pH	(H <sub>2</sub> O) [°C]	5.9 [25]	5.6 [20]	6.4 [19]	5.5 [23]
	(CaCl <sub>2</sub> ) [°C]	5.5 [25]	5.4 [20]	5.7 [18]	5.3 [22]
陽イオン交換容量 (cmol/kg)		5.2	24.6	15.3	32.3
リン酸吸収係数		370	1840	830	1180
粘土鉱物の種類		アロフェン	アロフェン、 クロライト・パーミ キュライト中間体	カオリン鉱物	イライト、クロライト

<sup>1)</sup>: 火山灰土

<sup>2)</sup>: USDA の指標に基づく分類

#### 分析

吸着定数の計算 : 算出されたメタフルミゾンの水相及び土壌相の濃度からフロインドリッヒの吸着等温式を用い吸着定数を算出した。

#### 結果

物質収支 : 何れの土壌においても水相及び土壌相中のメタフルミゾンの分解は認められず、物質収支は 91.7~94.0% の範囲にあり、平衡化時間内及び以後の分析過程においてもメタフルミゾンは安定であったことが示唆された。

吸着平衡 : フロインドリッヒの吸着等温式から求めた土壌吸着定数 ( $K_F^{ads}$ )、その有機炭素含有率補正值、フロインドリッヒの吸着等温式の定数項及びその相関係数を表 E-7-2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 E-7-2: フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

供試土壌	1/n	$K_F^{ads}$	$r^2$	OC(%)	$K_{Foc}^{ads}$
宮崎土壌	0.817	329	0.993	0.63	52209
埼玉岡部土壌	0.686	391	0.857	3.17	12339
栃木土壌	0.893	648	0.876	1.72	37697
埼玉白岡土壌	0.727	435	0.985	4.25	10235

1/n,  $K_F^{ads}$ ,  $r^2$ : フロインドリッヒの吸着等温式における定数項と相関係数

OC(%): 土壌の有機物炭素含有率

$K_{Foc}^{ads}$ :  $K_F^{ads}$  値を有機物炭素含有率で除して求めた土壌吸着定数

以上の結果から、メタフルミゾンの  $K_F^{ads}$  は 329~648、 $K_{Foc}^{ads}$  は 10235 から 52209 であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

28 および 35 日目には、高濃度区より追加の 4 匹を採取し可食部(切り身)と非食部(頭部、内臓および鰭)に分け分析した。

魚体中の脂質含量：暴露開始時、排泄 0 および 56 日後に各水槽から 4 匹採取し測定した。

試験水中の被験物質濃度：魚の採取時点毎に分析した。

結 果：

(1) 魚体中の被験物質濃度(E+Z:  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) :

試験区( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	取込期間(日)				
	1	7	14	21	28
0.15	24	111	170	151	164
1.5	278	1164	1400	1610	1769

試験区( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	排泄期間(日)								
	0	7	14	21	28	35	42	49	56
0.15	226	137	124	78	41	50	43	30	19
1.5	2292	1808	1060	836	300	596	504	390	368

部位	排泄期間(日)	
	28	35
可食部	540	392
非食部	601	489

魚体中のメタフルミゾン濃度は取込期間の14日後以降平衡に達し、低濃度区で151~170( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、高濃度区で1400~1769( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )となった。排泄期間におけるメタフルミゾンの減衰は比較的穏やかであり、半減期は低濃度区で14.7日、高濃度区で16.0日であった。可食部および非食部のメタフルミゾン濃度に大きな違いはなかった。魚体中のE異性体とZ異性体の比に、被験物質(メタフルミゾン原体)と大きな違いはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 試験水中の被験物質濃度 (E+Z:  $\mu\text{g/L}$ );

試験区 ( $\mu\text{g/L}$ )	取込期間 (日)					
	0	1	7	14	21	28
0.15	0.140	0.140	0.158	0.127	0.124	0.142
1.5	1.41	1.42	1.57	1.28	1.27	1.39

取込期間における低濃度区のみタフルミゾン濃度は、0.124~0.158 ( $\mu\text{g/L}$ )であり設定濃度の82.8~105.4%であった。高濃度区では、1.27~1.57 ( $\mu\text{g/L}$ )であり設定濃度の84.8~105.0%であった。排泄期間のみタフルミゾン濃度は、水におけるのみタフルミゾンの定量限界 (0.0075  $\mu\text{g/L}$ ) 未満であった。試験水中のE-異性体とZ-異性体の比は、被験物質 (のみタフルミゾン原体) と大きな違いはなかった。

(3) 濃縮係数:

① BCF<sub>ss</sub>

試験区 ( $\mu\text{g/L}$ )	魚体中濃度 (C <sub>f</sub> ) ( $\mu\text{g/kg}$ )	水中濃度 (C <sub>w</sub> ) ( $\mu\text{g/L}$ )	濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> )
0.15	162	0.131	1238
1.5	1593	1.32	1210

② BCF<sub>k</sub>

試験区 ( $\mu\text{g/L}$ )	取込速度定数 (k <sub>1</sub> ) ( $\text{day}^{-1}$ )	排泄速度定数 (k <sub>2</sub> ) ( $\text{day}^{-1}$ )	濃縮係数 (BCF <sub>k</sub> )
0.15	94.0	0.0473	1986
1.5	91.7	0.0433	2117

(4) 観察: 試験期間中に、高濃度区で2匹、助剤対照区および低濃度区で各1匹死亡した。生存個体に異常な行動および外観上の異常は認められなかった。

(5) 脂質含量: 暴露開始時の脂質含量は2.4~3.2%、排泄期間の0および56日後はそれぞれ2.6~5.6%および4.2~7.6%であった。

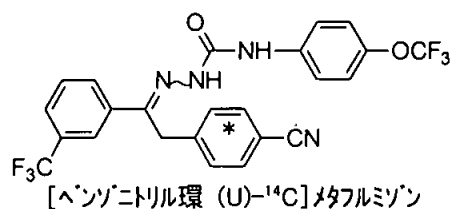
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ブルーギル サンフィッシュにおける生物濃縮性

(物理化学的試験資料 No.13)

試験機関:  
[GLP対応]  
報告書作成年: 2004 年

供試標識化合物 :



化学名 : (E)-2'-[2-(4-シアノ-[(U)-<sup>14</sup>C]-フェニル)-1-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)エチリデン]-4-(トリフルオロメキシ)カルバニロヒドラジド  
(以下 [<sup>14</sup>C]ラベル位置)

E/Z比 :  
比放射能 :  
放射化学的純度 :

供試生物: ブルーギル サンフィッシュ(学名 *Lepomis macrochirus*)  
1 群各 130 尾、体長: 65±3.9 mm、体重: 3.939±0.835 g

方法:

暴露条件: 流水式(平均 6.2 回交換/日/水槽の速度で供給)

試験期間: 取込期間: 42 日間、排泄期間: 56 日間

試験濃度区: 低濃度区: 0.04  $\mu$ g/L、高濃度区: 0.40  $\mu$ g/L

試験水の調製: [<sup>14</sup>C]ラベル位置 [<sup>14</sup>C]ラベル位置 約 26mCi を *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF) (25mL)に溶解し、得られた 1 次標準液から 0.10 及び 1.0mL 取り、DMF でそれぞれ 1,000mL に希釈し、希釈用保存液を得た。希釈用保存液(0.2mL)を井戸水(2,000mL 硬度 150mg/L $\cdot$ CaCO<sub>3</sub> 換算)で希釈し、所定の濃度の試験水を得た。溶解助剤(DMF)の最終濃度は 0.1mL/L である。

試験容器: 90L 容ガラス水槽(試験水 70L)

照明: 16 時間明期、8 時間暗期(蛍光灯照明)

試験水温: 21.9~23.1°C

pH: 7.62~8.29

溶存酸素濃度: 5.47~8.7mg/L(飽和濃度の 65~104%)

全有機炭素: 取込期間 44~56 mg/L(DMF 存在)、排泄期間<2.0 mg/L(DMF 非存在)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察及び測定：魚の生死及び毒性徴候を試験期間中毎日2回観察した。試験水温は連続的に、溶存酸素及びpHは暴露開始時及び試験期間中はサンプリング時を含む1週間毎に測定した。全有機炭素は暴露開始前(-2及び-1日)、暴露開始時及びその後1週間毎(28日目は除く)に測定した。

魚体中の被験物質濃度：取込期間は0(暴露開始時)、1、7、14、21、28、35及び42日目、排泄期間は1、7、14、21、28、42及び56日目に各試験区から5尾(暴露開始時は群分け前20尾、取込期間14及び42日目は各群30尾)を採取した。採取した魚は可食部(体筋肉、皮膚、骨)と非食部(ヒレ、頭部、内臓)に分けた。

魚体中の脂質含量：取込期間0、21及び42日目に採取した可食部及び非食部を寄与率から全魚体に相当するよう再構成し、魚体約1g相当の脂質含量を分析した。

試験水中の被験物質濃度：魚の採取時点毎に試験水を採取しTRRをLSCで定量した。高濃度区については、HPLC分析を行いメタフルミゾンの定量を行った。

#### 結 果：

- (1) 濃縮倍率：低濃度区(0.040 µg/L)及び高濃度区(0.40 µg/L)の試験水、可食部、非食部、全魚体におけるTRR及びメタフルミゾン濃度、及び濃縮倍率(BCF)を次頁の表に要約した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

低濃度区 (0.040 µg/L) の総残留放射能及びメタフルミゾン濃度

総 <sup>14</sup> C濃度 (µg/Lまたはµg/g) 及びメタフルミゾン濃度												
試験日	試験水		可食部				非食部			全魚体		
	TRR (µg/L)	メタフルミゾン (µg/L)	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)		TRR BCF	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)	TRR BCF	
	上	下	上	下	下	上	下	上	下	上	下	
暴露												
0	0.0082	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	0.0077	ND	0.0019	ND	250	0.0049	ND	640	0.0033	ND	430	
7	0.010	ND	0.016	0.013 0.001	1400	0.037	0.027 0.002	3500	0.023	ND	2300	
14	0.012	ND	0.024	ND	2000	0.066	ND	5500	0.043	ND	3600	
21	0.012	ND	0.027	ND	2300	0.092	ND	7700	0.056	ND	4700	
28	0.012	ND	0.034	ND	2800	0.100	ND	8300	0.064	ND	5300	
35	0.013	ND	0.033	ND	2500	0.110	ND	8500	0.068	ND	5200	
42	0.016	ND	0.040	0.031 0.002	2400	0.132	0.111 0.008	8100	0.079	ND	4900	
排泄												
1	<MQL	ND	0.032	ND	—	0.120	ND	—	0.072	ND	—	
2	<MQL	ND	—	ND	—	—	ND	—	—	ND	—	
3	<MQL	ND	—	ND	—	—	ND	—	—	ND	—	
7	<MQL	ND	0.028	ND	—	0.077	ND	—	0.050	ND	—	
14	<MQL	ND	0.016	ND	—	0.057	ND	—	0.034	ND	—	
28	<MQL	ND	0.012	ND	—	0.034	ND	—	0.022	ND	—	
42	<MQL	ND	0.0067	ND	—	0.019	ND	—	0.012	ND	—	
56	<MQL	ND	0.0060	ND	—	0.017	ND	—	0.011	ND	—	

MQL= 定量下限値 ; ND=未測定

高濃度区 (0.40 µg/L) の総残留放射能及びメタフルミゾン濃度

総 <sup>14</sup> C濃度 (µg/Lまたはµg/g) 及びメタフルミゾン濃度												
試験日	試験水		可食部				非食部			全魚体		
	TRR (µg/L)	メタフルミゾン (µg/L)	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)		TRR BCF	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)	TRR (µg/g)	メタフルミゾン (µg/g)	TRR BCF	
	上	下	上	下	下	上	下	上	下	上	下	
暴露												
0	0.14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1	0.17	0.134 0.006	0.037	ND	220	0.091	ND	540	0.061	ND	360	
7	0.17	ND	0.230	0.171 0.008	1300	0.592	0.471 0.030	3400	0.380	ND	2200	
14	0.17	0.123 0.008	0.400	ND	2400	1.10	ND	6500	0.720	ND	4200	
21	0.20	0.153 0.023	0.410	ND	2100	1.30	ND	6500	0.810	ND	4200	
28	0.18	0.107 0.007	0.530	0.409 0.019	2900	1.40	1.09 0.045	7800	0.920	ND	5100	
35	0.18	ND	0.490	ND	2700	1.60	ND	8900	0.990	ND	5500	
42	0.19	0.107 0.007	0.604	0.554 0.026	3200	2.151	1.575 0.089	11000	1.300	ND	6800	
排泄												
1	0.022	ND	0.520	ND	—	1.900	ND	—	1.100	ND	—	
7	0.017	ND	0.400	ND	—	1.300	ND	—	0.810	ND	—	
14	0.011	ND	0.290	ND	—	1.100	ND	—	0.650	ND	—	
28	0.0064	ND	0.210	ND	—	0.680	ND	—	0.420	ND	—	
42	<MQL	ND	0.087	ND	—	0.310	ND	—	0.190	ND	—	
56	<MQL	ND	0.071	ND	—	0.220	ND	—	0.140	ND	—	

MQL=定量下限値 ; ND=未測定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

低濃度区及び高濃度区について、可食部の取込期間中の TRR は、各々0.0019～0.040  $\mu\text{g/g}$ 、0.037～0.604  $\mu\text{g/g}$ 、TRR BCF は各々250～2,800、220～3,200であった。非食部は、各々0.0049～0.132  $\mu\text{g/g}$ 、0.091～2.151  $\mu\text{g/g}$ 、TRR BCF は各々640～8,500、540～11,000であった。全魚体は、各々0.0033～0.079  $\mu\text{g/g}$ 、0.061～1.300  $\mu\text{g/g}$ 、TRR BCF は各々430～5,300、360～6,800であった。

取込期間の最終日（42日目）における魚体組織中の TRR 濃度に基づき、排泄期間56日目の可食部、非食部、全魚体からの排泄率は、低濃度区で各々84、87、86%、高濃度区で各々88、90、89%であった。

BIOFAC モデリング・コンピュータプログラムを用いて、低濃度区及び高濃度区について全魚体の BCFk を算出した。TRR 濃度に基づく結果を以下の表に示す。

処理区（設定濃度）	低濃度区 (0.040 $\mu\text{g/L}$ )	高濃度区 (0.40 $\mu\text{g/L}$ )
$K_1$ 、取込速度定数 ( $\text{日}^{-1}$ )	: 380 $\pm$ 38	330 $\pm$ 12
$K_2$ 、排泄速度定数 ( $\text{日}^{-1}$ )	: 0.048 $\pm$ 0.0057	0.040 $\pm$ 0.0013
50%排泄に要する時間 (日)	: 14 $\pm$ 1.7	17 $\pm$ 0.54
TRR 生物濃縮倍率 (BCFk)	: 7,800 $\pm$ 1,200	8,100 $\pm$ 390
90%定常状態に達する時間 (日)	: 48 $\pm$ 5.6	57 $\pm$ 1.8

未変化体メタフルミソンの BCF（全魚体）は、高濃度区の取込7、28及び42日目において、各々2,300、6,500、9,400であった。BIOFAC モデリング・コンピュータプログラムで求めた BCFk は7,900と算出された ( $K_1=390 \text{ 日}^{-1}$ 、 $K_2=0.049 \text{ 日}^{-1}$ )。

- (2) 観察: 取込期間中に、低濃度区で1尾死亡した。その他異常は認められなかった。
- (3) 脂質含量: 0、21及び42日目の平均脂質含量はそれぞれ4.22%、3.82～6.00%及び4.30%～9.88%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解のまとめ>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

動植物、土壌および水中における推定代謝分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その1:動物代謝関連

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その2:植物代謝関連-1



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その3:植物代謝関連-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その4:植物代謝関連-3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その5:植物代謝関連-4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その6:土壌代謝関連-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その 7: 土壌代謝関連-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その8:環境分解関連-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その9:環境分解関連-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝分解の概要> その10:環境分解関連-3



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

メタフルミゾンの開発年表