

（案）

農薬評価書

メタゾスルフロン

2011年10月21日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯.....	<u>33</u>
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	<u>33</u>
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	<u>33</u>
6	○ 要約.....	<u>55</u>
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	<u>66</u>
9	1. 用途.....	<u>66</u>
10	2. 有効成分の一般名.....	<u>66</u>
11	3. 化学名.....	<u>66</u>
12	4. 分子式.....	<u>66</u>
13	5. 分子量.....	<u>66</u>
14	6. 構造式.....	<u>66</u>
15	7. 開発の経緯.....	<u>77</u>
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	<u>88</u>
18	1. 動物体内運命試験.....	<u>88</u>
19	(1) ラット.....	<u>88</u>
20	(2) イヌ.....	<u>1313</u>
21	2. 植物体内運命試験.....	<u>1515</u>
22	3. 土壌中運命試験.....	<u>1616</u>
23	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	<u>1616</u>
24	(2) 土壌吸脱着試験.....	<u>1717</u>
25	(3) 土壌吸脱着試験（分解物 K）.....	<u>1717</u>
26	4. 水中運命試験.....	<u>1818</u>
27	(1) 加水分解試験.....	<u>1818</u>
28	(2) 水中光分解試験.....	<u>1818</u>
29	5. 土壌残留試験.....	<u>1919</u>
30	6. 作物残留試験.....	<u>2020</u>
31	7. 一般薬理試験.....	<u>2020</u>
32	8. 急性毒性試験.....	<u>2020</u>
33	(1) 急性毒性試験（ラット）.....	<u>2020</u>
34	(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	<u>2121</u>
35	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	<u>2222</u>
36	10. 亜急性毒性試験.....	<u>2222</u>
37	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	<u>2222</u>
38	(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①.....	<u>2323</u>

1	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②	2424
2	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	2525
3	(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	2525
4	1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	2626
5	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	2626
6	(2) 1 年間慢性毒性/2 年間発がん性併合試験（ラット）	2626
7	(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）	2929
8	1 2. 生殖発生毒性試験	3030
9	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	3030
10	(2) 発生毒性試験（ラット）	3131
11	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	3232
12	1 3. 遺伝毒性試験	3232
13	(1) 遺伝毒性試験（原体）	3232
14	(2) 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）	3333
15	1 4. その他の試験	3434
16	(1) エストロゲン受容体結合能試験	3434
17	(2) ラットを用いた子宮肥大試験（エストロゲン作用）	3434
18	(3) ラットを用いた子宮肥大試験（抗エストロゲン作用）	3434
19	(4) ラットを用いたハーシュバーガー試験（アンドロゲン作用）	3434
20	(5) ラットを用いたハーシュバーガー試験（抗アンドロゲン作用）	3434
21	(6) ラットを用いた 28 日間反復投与によるホルモン測定試験	3535
22		
23	Ⅲ. 食品健康影響評価	3636
24		
25	・別紙 1：代謝物/分解物略称	4040
26	・別紙 2：検査値等略称	4141
27	・別紙 3：作物残留試験成績	4343
28	・参照	4444
29		
30		

1 <審議の経緯>

- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻）
- 2010年 12月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1210第3号）、関係書類の接受（参照1～53）
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 7月 6日 第8回農薬専門調査会評価第三部会
- 2011年 10月 21日 第77回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**

上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

スルホニルウレア系除草剤である「メタゾスルフロン」（CAS No. 868680-84-6）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

試験結果から、メタゾスルフロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験では雌ラットで子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 2.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.027 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
1
2
3

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタゾスルフロンの

英名：metazosulfuron (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(3-クロロ-1-メチル-4-[(5RS)-5,6-ジヒドロ-5-メチル-1,4,2-ジオキサジン-3-イル]ピラゾール-5-イルスルホニル)-3-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)尿素

英名：1-(3-chloro-1-methyl-4-[(5RS)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl)-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea

CAS (No. 868680-84-6)

和名：3-クロロ-4-(5,6-ジヒドロ-5-メチル-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)-N-[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-スルホンアミド

英名：3-chloro-4-(5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl)-N-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]-1-methyl-1*H*-pyrazole-5-sulfonamide

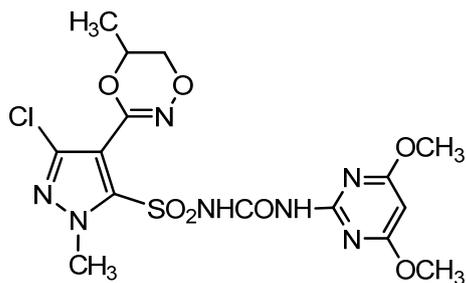
4. 分子式

$C_{15}H_{18}ClN_7O_7S$

5. 分子量

475.86

6. 構造式



1 **7. 開発の経緯**

2 メタゾスルフロンは、2004年に日産化学工業(株)によって創製されたスルホニル
3 ウレア系の水稲用除草剤であり、水田一年生雑草及び多年生雑草を同時に防除する。
4 作用機構は分枝アミノ酸合成の鍵酵素であるアセト乳酸合成酵素（ALS）阻害によ
5 り雑草を枯死させると考えられている。今回、農薬取締法に基づく登録申請（新規：
6 水稲）がなされている。

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、メタゾスルフロンのピラゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロンの」という。）、ピリミジン環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pym- ^{14}C]メタゾスルフロンの」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメタゾスルフロンの濃度に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロンの又は [pym- ^{14}C]メタゾスルフロンのを 10 mg/kg 体重（以下 [1] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量群において $T_{1/2}$ は、[pym- ^{14}C]メタゾスルフロンの投与の方が [pyr- ^{14}C]メタゾスルフロンの投与よりも約 3 倍高い値を示したが、高用量群では差はなかった。高用量群では、 T_{\max} は 4 時間と遅くなった。（参照 2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[pyr- ^{14}C]メタゾスルフロンの				[pym- ^{14}C]メタゾスルフロンの			
		10		1,000		10		1,000	
投与量 (mg/kg 体重)									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{\max} (時間)	1	1	4	4	1	1	4	4
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	4.9	7.0	586	676	6.5	5.7	595	815
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	2.4	2.9	12.2 ²⁾	11.7 ²⁾	8.6 ²⁾	10.2 ²⁾	10.6 ²⁾	9.3 ²⁾
	AUC(h · $\mu\text{g/g}$)	21.0	25.4	9,640	10,800	39.9	40.3	18,500	19,300
血漿	T_{\max} (時間)	1	1	4	4	1	1	4	4
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	8.2	12.2	781	898	11.2	10.5	777	1,040
	$T_{1/2}$ (時間) ¹⁾	2.2	3.9	14.6 ²⁾	13.2 ²⁾	6.6 ²⁾	6.9	10.5 ²⁾	9.1 ²⁾
	AUC(h · $\mu\text{g/g}$)	33.4	45.3	13,200	14,600	43.5	45.9	17,800	19,800

1) : T_{\max} から投与後 24 時間までのデータに基づいて算出

2) : 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] より得られた胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及び

カーカス¹中残存率から投与後 48 時間後の体内吸収率は、低用量群で 89～95%、高用量群で 83～87%と算出された事務局修正。（参照 2）

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの又は [pym-¹⁴C]メタゾスルフロンの低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量群において、消化管及びその内容物のほか、肝臓及び腎臓中残留放射能濃度が血漿より高かったが、経時的に減少した。高用量群において、消化管及びその内容物を除き、臓器及び組織中残留放射能濃度は血漿より低い濃度で推移し、経時的に減少した。投与後 120 時間後の組織内総残留率は両標識体とも 0.8%TAR 以下で、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった事務局修正。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C] メタゾスルフロンの	10	雄	消化管(64.5)、肝臓(27.1)、精囊(12.5)、腎臓(5.92)、前立腺(5.30)、血漿(5.19)、全血(3.20)	腎臓(0.051)、骨(0.018)、肝臓(0.015)
		雌	消化管(82.8)、肝臓(42.3)、血漿(7.11)、腎臓(5.85)、全血(4.11)	腎臓(0.067)、肝臓(0.047)
	1,000	雄	消化管(5,650)、血漿(854)、全血(633)、肝臓(481)、肺(390)、副腎(375)、甲状腺(375)、腎臓(372)、心臓(362)、脳下垂体(349)、皮膚(324)	皮膚(2.03)、腎臓(1.65)、消化管(0.353)
		雌	消化管(7,120)、血漿(934)、全血(681)、肝臓(512)、腎臓(489)、肺(489)、甲状腺(425)、子宮(419)、心臓(417)、副腎(398)、脳下垂体(363)、卵巣(353)、脾臓(336)、皮膚(331)	消化管(3.40)、肝臓(3.38)、腎臓(2.66)
[pym- ¹⁴ C] メタゾスルフロンの	10	雄		血球(0.205)、全血(0.097)、腎臓(0.093)、肝臓(0.060)、肺(0.032)、血漿(0.028)
		雌		血球(0.241)、腎臓(0.133)、全

・ ¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
				血(0.116)、甲状腺(0.098)、肝臓(0.097)、肺(0.050)、子宮(0.041)、脾臓(0.038)、血漿(0.037)、皮膚(0.036)
	1,000	雄		血球(113)、全血(47.4)、肺(11.5)、脾臓(9.99)、心臓(9.32)、皮膚(8.58)、腎臓(7.67)、血漿(7.52)、肝臓(6.72)
		雌		血球(120)、全血(53.7)、肺(16.1)、脳下垂体(12.1)、甲状腺(11.5)、血漿(10.6)、腎臓(8.82)、肝臓(8.20)、皮膚(7.8)、心臓(7.5)

1) : 10 mg/kg 体重投与群では投与 1 時間後、1,000mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後

/: 測定せず

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁並びに体内分布試験 [1. (1)②] で得られた[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン投与による血漿及び肝臓を試料として T_{max} 時における代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

低用量群では、尿中への親化合物の排泄量は雄に比べて雌で顕著に多く、主要代謝物は親化合物の水酸化体 B 及び脱メチル体 D であった。糞中への親化合物の排泄量は僅かであり、主にピリミジン環が開裂した J、O のほか、尿中排泄物同様脱メチル体が認められた。胆汁中では親化合物は検出されず、主要代謝物は B のグルクロン酸抱合体 G であった。

高用量群では、尿、糞及び胆汁中の代謝物は、糞中でピリミジン環開裂体 J 及び O がほとんど検出されなかったことを除き低用量群と同様の傾向がみられたが、尿、糞及び胆汁中の親化合物は低用量群に比べて顕著に多かった。

血漿及び肝臓中では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

主要代謝反応は、①ピリミジン環の 5 位の水酸化による B の生成及びそのグルクロン酸抱合体 G、②ピリミジン環メトキシ基の脱メチル化による D 及び E の生成、③ピリミジン環の開環による J 及びその加水分解体 O 及び K の生成と考えられた。ピリミジン環の開裂反応の割合は低用量の雄で投与量の 21.5%、雌で 16.5%、高用量の雄で 0.8%、雌で<0.1%であった。（参照 2、54）

1 表 3 尿、糞及び胆汁における代謝物（%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 (0-48h)	メタゾ スルフ ロン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]メタ ゾスルフロ ン	10	雄	尿	0.9	B(9.3)、D(6.3)、E(1.2)、G(0.4)
			糞	0.5	J(9.7)、O(9.2)、B(7.9)、D(3.2)、 E(3.5)、K(2.6)
			胆汁	ND	G(24.8)、D(1.3)
		雌	尿	16.7	B(11.7)、D(5.0)、E(0.9)、G(0.1)
			糞	0.6	O(9.0)、J(6.1)、D(3.1)、E(2.6)、 K(1.4)、B(1.2)
			胆汁	ND	G(19.9)、D(1.9)
	1,000	雄	尿	11.6	B(9.7)、G(5.3)、D(3.9)、E(0.9)
			糞	13.0	D(17.9)、B(16.5)
			胆汁	12.5	G(17.3)、D(9.0)
雌		尿	38.2	B(3.2)、D(2.6)、E(0.6)	
		糞	15.0	D(15.3)、B(1.3)	
		胆汁	13.0	D(8.9)、G(5.2)	
[pym- ¹⁴ C] メタゾスル フロ ン	10	雄	尿	1.1	B(6.6)、D(4.7)、G(3.0)、E(1.6)
			糞	5.0	J(9.3)、B(6.1)、D(2.8)、E(2.8)
		雌	尿	15.7	B(11.5)、D(5.2)、G(2.1)、E(0.7)
			糞	ND	J(6.8)、D(1.5)、E(1.4)
	1,000	雄	尿	14.9	B(8.4)、G(3.9)、D(2.2)
			糞	17.4	D(13.9)、B(6.2)
		雌	尿	34.6	B(3.9)、D(2.2)
			糞	22.3	D(12.6)、B(0.8)

2 ND：検出されず

3
4 ④ 排泄

5 a. 尿及び糞中排泄

6 Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロ
ン又は[pym-¹⁴C]
7 メタゾスルフロ
ンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験
8 が実施された。

9 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

10 いずれの投与群においても、投与後 120 時間で 95%TAR 以上が尿糞中に排泄
11 され、雌では雄より尿中排泄率の割合が高かった。排泄の速度及び経路に関して、
12 投与量、標識位置の違いによる差は認められなかった。呼気への排泄は認められ
13 なかった。（参照 2）

1 表 4 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン			
	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	31.3	45.6	37.5	51.7	27.2	46.1	35.7	44.6
糞	65.8	47.8	63.2	44.8	66.8	52.1	59.1	47.1
カーカス	0.06	0.22	ND	0.31	0.24	0.26	0.37	0.55
ケージ洗浄液	1.03	2.58	1.78	3.22	1.37	1.25	2.86	6.35

2 ND：検出されず

3
4 **b. 胆汁中排泄**5 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[pyr-¹⁴C]メ
6 タゾスルフロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施
7 された。

8 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

9 主な排泄経路は尿及び胆汁中であり、ほぼ 1:1 であったが、雄は胆汁、雌は尿
10 中排泄が僅かに多い傾向がみられた。投与量による違いは認められなかった。糞
11 中排泄は 6.1%TAR 未満であり、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンのほとんどが吸収さ
12 れた。（参照 2）13
14 表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	50.7	38.6	59.2	38.8
尿	44.0	50.3	22.6	47.7
糞	1.93	3.25	4.43	6.04
肝臓	0.07	0.10	0.22	0.21
ケージ洗浄液	0.35	0.77	1.27	2.12
消化管	0.07	0.14	6.03	0.88
カーカス	0.05	ND	1.16	0.61
総計	97.2	93.2	94.9	96.4

15 ND：検出されず

16
17 **c. 腸肝循環試験**

18 ラットにおける主排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。

19 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 2 匹）に、[pym-¹⁴C]メタゾスル
20 フロンを低用量で単回経口投与して、投与後 6 時間までに排泄された胆汁を採取
21 した事務局修正。採取した胆汁を、別の胆管カニューレを挿入した Wistar ラッ
22 ト（雄 3 匹）の十二指腸に注入し、腸肝循環による再吸収が検討された。

23 腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物は表 6 に示されている。

1 投与後 24 時間で胆汁中に 12%TAR が排泄された。胆汁及び尿中排泄率並びに
 2 肝臓及び屍体中残存率の合計から、消化管からの胆汁の再吸収率は 23%と計算さ
 3 れた。また、再吸収後の胆汁中代謝物はメタゾスルフロン投与後の胆汁中代謝物
 4 と類似しており、主要代謝物はグルクロン酸抱合体 G であった。（参照 3）
 5

6 表 6 腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物 (%TAR)

試料採取 時期	胆汁		尿	消化管
	メタゾスルフロン 投与時(0~6 h)	再吸収時 (0~24 h)	再吸収時 (0~24 h)	再吸収時 (0~24 h)
B	4.1	0.3	1.5	8.2
D	1.0	ND	0.1	2.8
G	18.0	9.9	1.9	2.2
K	1.6	0.7	0.2	2.8

7 ND：検出されず
 8

9 (2) イヌ

10 ① 吸収

11 a. 血中濃度推移

12 ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メ
 13 タゾスルフロンを低用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。
 14 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

15 全血及び血漿中放射能の T_{max} は 1~2 時間、T_{1/2} は 4.6~6.6 時間であり、性差
 16 及び標識体間での差は認められなかった。（参照 4）
 17

18 表 7 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン		[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (時間)	1	1	2	2
	C _{max} (µg/g)	13	11	20	18
	T _{1/2} (時間) ¹⁾	5.0	5.4	6.6	6.1
	AUC(h・µg/g)	53	67	88	95
血漿	T _{max} (時間)	1	1	2	2
	C _{max} (µg/g)	23	19	34	33
	T _{1/2} (時間) ¹⁾	4.6	5.0	6.4	6.0
	AUC(h・µg/g)	79	102	144	167

19 1): T_{max} から投与 24 時間までのデータに基づいて算出
 20

21 b. 吸収率

22 尿中排泄率からは 45%以上と推定された。また、糞中の代謝物分析の結果
 23 [1. (2)④] から、検出された親化合物は未吸収分で、代謝物は胆汁中排泄由来

であると仮定すると、体内吸収率は投与量の約 90%と推測された。（参照 4）

② 分布

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 120 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン投与で血漿よりも高い濃度の臓器が認められたものの、0.1 µg/g 未満であり、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。（参照 4）

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（µg/g）

標識体	性別	投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン	雄	血球(0.060)、腎臓(0.047)、皮膚(0.044)、大腸内容物(0.047)、肝臓(0.035)、全血(0.025)、脾臓(0.016)、小腸内容物(0.014)、肺(0.009)、骨髄(0.008)、甲状腺(0.007)、血漿(0.006)
	雌	皮膚(0.066)、血球(0.048)、肝臓(0.032)、全血(0.024)、腎臓(0.023)、脾臓(0.019)、血漿(0.009)
[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン	雄	血球(0.057)、全血(0.049)、血漿(0.044)
	雌	血球(0.061)、全血(0.058)、血漿(0.056)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (2)④]で得られた尿及び糞（投与後 48 時間）、並びに血中濃度推移試験[1. (2)①a.]で得られた血漿（T_{max} 時）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

尿中への親化合物の排泄量は他の代謝物と比べて顕著に多く、代謝物は B のみであった。糞中では親化合物以外に B 及び D が認められた。

血漿では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

主要代謝反応は、①ピリミジン環の 5 位の水酸化による B の生成及び②ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化による D の生成と考えられた。（参照 4）

表 9 尿及び糞中代謝物（%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	54.2	5.7	38.2	11.9	65.2	5.5	43.8	10.1
B	1.2	8.6	1.3	11.3	0.5	4.2	1.1	10.6
D	ND	5.9	ND	8.3	ND	3.0	ND	5.4

ND：検出されず

④ 排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 120 時間で 91%TAR 以上が尿糞中に排泄された。標識体間で差は認められなかったが、雌雄間で尿糞排泄比率の差が認められた。（参照 4）

表 10 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン		[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン	
	雄	雌	雄	雌
尿	62.0	45.2	70.3	50.4
糞	28.3	45.2	18.2	33.7
ケージ洗浄	3.8	3.2	2.6	9.6

2. 植物体内運命試験

2 葉期にポットに移植した水稻（品種：日本晴）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 100 g ai/ha の用量で移植 8 日後（2.5 葉期）に 1 回田面水処理し、処理 86 日後に青刈り試料を、処理 120 日後に成熟した稲試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、代謝物同定の補足のため、移植 58 日後に 1,000 g ai/ha（通常施用量の 10 倍）で処理する区が設けられた。

[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン処理区の稲試料中の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。また、[pym-¹⁴C]メタゾスルフロン処理区の総残留放射能はいずれの試料でも低かったため（0.018～0.047 mg/kg）抽出画分の分析はなされなかったが、抽出残渣の割合が[pyr-¹⁴C]に比べかなり多かった。

処理放射能の大部分はわらに留まり、もみ殻及び玄米中への移行は僅かであった。親化合物はどの試料からも検出されなかった。主要代謝物は K であった。両標識化合物における総残留放射能の違いから未同定代謝物も含めピリミジン環を含む代謝生成物が少ないことが示唆された。抽出残渣の大部分は植物体構成成分に存在していた。

主要代謝経路は、スルホニルウレア結合の開裂による K の生成であり、このほか K のジオキサジン環の開裂による P や転位生成物 F が認められた。（参照 5、6）

1
2
3

表 11 稲試料中の総残留放射能 (mg/kg) 及び代謝物 (%TRR)

試料		青刈り	わら	もみ殻	玄米	
[pyr- ¹⁴ C]メタ ゾスルフロン	総残留放射能	0.072	0.224	0.067	0.012	
	抽出 画面 分	メタゾスルフロン	ND	ND	ND	NA
		F	1.0	ND	ND	NA
		K	12.1	10.4	36.1	NA
		P	7.4	NA	NA	NA
		未同定代謝物	60.6	52.9	13.6	26.4
	抽出残渣	18.9	24.5	48.0	73.6	

4 ND : 検出されず、NA : 分析せず

5

6 **3. 土壌中運命試験**7 **(1) 好氣的湛水土壌中運命試験**8 [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 0.3 mg/kg 乾土
9 (軽埴土) となるように混和処理し、好氣的湛水条件下、25℃の暗条件で 182
10 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

11 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 12 に示されている。

12 メタゾスルフロンは速やかに土壌に移行して急速に消失し大部分は結合残留
13 物となった。同定された化合物から推定される主な分解経路はスルホニルウレア
14 結合の開裂による K の生成又はジオキサジン環の開裂による I の生成、さらに、
15 両者からの P の生成であった。一部は CO₂ まで無機化されたが、その量は微量
16 であった。17 メタゾスルフロンの好氣的湛水土壌における推定半減期は、39.3 日と算出され
18 た。(参照 7、8、9)19 メタゾスルフロン及び代謝物 K について処理 35 日後にそれらの光学異性体比
20 率(R/S)を計測し、それぞれ 55.2 : 44.8 及び 46.5 : 53.5 を得た。光学異性体間の
21 変換はなかったと判断した。

22

【與語専門委員より】

「土壌に移行して」意味がわかりにくいです。「土壌に吸着して」でしょうか？

【事務局より】

処理時当初メタゾスルフロンはほぼ 100%水相に存在しますことから、水相から土壌相への
移行ということで記載しております。

23

24

25

26

1 表 12 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体		[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロン				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロン			
処理後日数		0	7	28	182	0	7	28	182
メタゾスルフロン	水相	103.4	12.2	2.1	NA	106.6	10.6	1.1	NA
	土壌	NA	65.1	18.9	2.3	1.9	68.1	23.7	5.3
I	水相	ND	ND	ND	NA	ND	0.1	ND	NA
	土壌	NA	1.2	7.4	0.8	ND	3.1	7.3	2.5
K 又は Q*	水相	2.7	0.2	3.5	NA	0.9	ND	ND	NA
	土壌	NA	7.1	7.1	1.9	ND	2.2	1.3	ND
P	水相	ND	ND	0.5	NA	—	—	—	—
	土壌	NA	ND	0.2	6.1	—	—	—	—
その他	水相	0.1	ND	2.0	NA	0.3	ND	4.6	NA
	土壌	NA	0.2	3.0	4.0	ND	0.2	1.2	0.6
極性画分	水相	0.1	0.2	0.8	NA	0.3	0.3	0.6	NA
	土壌	NA	1.0	5.1	5.9	ND	1.6	6.4	6.5
揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)	気相	NA	ND	ND	ND	NA	<0.05	0.9	4.0
土壌残渣	土壌	ND	16.9	51.2	76.5	ND	19.6	53.3	84.9
合計	全体	106.3	105.1	101.8	97.5	110.0	106.9	100.4	103.8

2 * : [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンからは K、[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンからは Q が生成する。

3 — : 該当なし

4
5 **(2) 土壌吸脱着試験**6 [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンを用いて、3 種類の欧州土壌 [砂壤土(イギリス)、
7 壤質砂土(ドイツ)及び砂質埴壤土(イギリス)] 及び 1 種類の国内土壌 [壤土(埼玉)]
8 における土壌吸脱着試験が実施された。9 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.053~0.584 であり、有機炭素含有率により補
10 正した吸着係数 K_{oc} は 3.11~29.6 であった。また、脱着係数 K_{des} は 0.042~0.630
11 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des,oc}$ は 2.46~25.1 であった。

12 (参照 10)

13
14 **(3) 土壌吸脱着試験（分解物 K）**15 分解物 K のピラゾール環の 4 位の炭素を ¹⁴C で標識したものを用いて、3 種類
16 の欧州土壌 [砂壤土(イギリス)、壤質砂土(ドイツ)及び砂質埴壤土(イギリス)] 及
17 び 1 種類の国内土壌 [壤土(埼玉)] における土壌吸脱着試験が実施された。18 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.073~0.752 であり、有機炭素含有率により補
19 正した吸着係数 K_{oc} は 9.06~22.1 であった。また、脱着係数 K_{des} は 0.130~0.886
20 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des,oc}$ は 16.3~24.5 であった。

21 (参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4（フタル酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及びpH9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 10 mg/L となるように添加した後、25°Cで 30 日間、暗条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 13 に示されている。

主要分解物は K 及び Q で、いずれも経時的に増加した。そのほかに 10%TAR を超える分解物は認められなかった。

加水分解試験の 30 日後の pH4、7 及び 9 の緩衝液中のメタゾスルフロン及び K の R/S の比率は変化しなかった。

主要分解経路はスルホニルウレア結合の開裂であると考えられた。

分解速度は pH 依存性であり酸性条件下で速やかに分解した。

メタゾスルフロンの推定半減期は、pH4 で 17.0 日、pH7 で 196.2 日、pH9 で 209.4 日であった。（参照 12）

表 13 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH		4		7		9	
処理後経過日数 (日)		15	30	15	30	15	30
[pyr- ¹⁴ C]メ タ ゾ ス ル フ ロ ン	メタゾスルフロン	56.2	29.5	97.3	91.6	96.8	91.8
	K	46.1	73.1	5.5	10.4	5.4	9.5
	その他	<0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.6
[pym- ¹⁴ C]メ タ ゾ ス ル フ ロ ン	メタゾスルフロン	59.0	30.6	99.0	94.1	97.5	93.8
	Q	46.1	73.0	4.5	9.5	5.3	9.3
	その他	0.1	<0.05	0.2	<0.05	0.3	0.7

(2) 水中光分解試験

緩衝液 (pH7.0) 及び自然水 [河川水 (茨城)、pH8.1~8.4] に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを 10 mg/L となるように添加した後、25°Cで 7 日間、キセノンランプ光 (光強度: 425 W/m²、波長範囲 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 14 に示されている。

10%TAR を超える主要分解物は確認されず、分解物 K が緩衝液中で 7 日後に 7.2%検出された。そのほか、分解物 C、F、L、M 及び Q が検出されたが、3.5%以下であった。分解物は緩衝液及び自然水において類似しており、スルホニルウレア結合の開裂、ジオキサジン環の開裂、スルホンアミドの還元的脱離及び転位反応が考えられた。

光照射 7 日後のメタゾスルフロン及び分解物 K の R/S の比率には変化がなか

1 った。

2 緩衝液及び自然水における推定半減期は、それぞれ 50 及び 30 日であり、北緯
3 35°（東京）、春の太陽光下に換算すると、それぞれ 213 及び 131 日であった。
4 （参照 13）

6 表 14 各試験水中における分解物（%TAR）

試験水		滅菌緩衝液		滅菌自然水	
照射日数		3	7	3	7
[pyr- ¹⁴ C]メタゾ スルフロン	メタゾスルフロン	96.5	89.8	93.7	82.7
	C	ND	0.4	0.3	0.4
	F	ND	ND	0.2	ND
	K	3.6	7.2	2.6	5.0
	L	ND	ND	<0.05	0.5
	M	ND	0.1	ND	ND
	その他	0.4	2.9	2.0 ¹⁾	11.5 ²⁾
	¹⁴ CO ₂	NA	0.1	NA	<0.05
[pym- ¹⁴ C]メタ ゾスルフロン	メタゾスルフロン	NA	91.9	NA	85.0
	C	NA	0.3	NA	0.7
	F	NA	0.1	NA	0.2
	Q	NA	3.0	NA	3.5
	その他	NA	4.4	NA	8.8 ³⁾
	¹⁴ CO ₂	NA	0.2	NA	0.6

7 NA：分析せず、ND：検出されず

8 1)：未同定化合物 F11（1.5%TAR）を含む、2)：F11（9.3%TAR）を含む 6.8%TAR 以下の分解物
9 の合計、3)：F11（8.3%TAR）を含む

11 5. 土壌残留試験

12 火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・軽埴土（福岡）を用いて、メタゾスルフロン
13 並びに分解物 K 及び Q を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試
14 験）が実施された。

15 結果は表 15 に示されている。（参照 14）

17 表 15 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
				メタゾ スルフロン	メタゾスルフ ロン+ Q*
容器内 試験	湛水状態	0.12 mg/kg	火山灰・軽埴土	12.6	16.4
			沖積・軽埴土	22.4	29.7
圃場試験	水田状態	120 g ai/ha	火山灰・軽埴土	10.9	13.0
			沖積・軽埴土	20.6	28.1

18 1)：容器内試験では標準品、圃場試験では粒剤を使用

*：親化合物＋分解物の半減期の算出には土壌中生成率が高かった Q が選択された。

6. 作物残留試験

水稻を用いてメタゾスルフロン及び K を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。いずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 15）

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 16）

表 16 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態 [Irwin 法]	SD(Crl : CD) ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 群で 眼瞼下垂(1/5 匹) 流涎(1/5 匹)いづれ も 24 時間後に回復
呼吸数、血圧 心拍数、心電 図	ビーグ ル犬	雄 3	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし 2,000 mg/kg 群で観 察終了後の投与翌日 に全例死亡

注) ラットの試験は溶媒に 1% MC 水溶液を用い、ビーグル犬にはカプセルで投与された。

-: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ラット）

メタゾスルフロン原体の SD ラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 17～19）

表 17 急性毒性試験概要

投与経路*	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD(Crl : CD)ラ ット雌 3 匹	/		流涎、呼吸数増加及び円背位 死亡例なし
経皮*	SD(Crl : CD)ラ ット 雌雄各 5 匹	> 2,000	> 2,000	塗布部位に軽度の紅斑 死亡例なし
吸入	SD(Crl : CD IGS)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数増加、円背位、立毛及び

	BR)ラット 雌雄各 5 匹	> 5.05	> 5.05	被毛湿潤 死亡例なし
--	-------------------	--------	--------	---------------

* : 1%MC 懸濁水溶液として用いた。 / : 試験を実施せず

メタゾスルフロンの代謝物~~原体混在物~~及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の概要は表 18 に示されている。（参照 20～22）

表 18 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 K	経口*	SD(Crl : CD)ラット 雌 3 匹	/	>2,000	不活発、腹臥位、一般状態悪化、立毛、眼瞼閉鎖(両眼)、振戦、呼吸数増加及び間欠性痙攣；不安定歩行、立毛及び腹臥位 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
代謝物 Q	経口**	SD(BR)ラット 雌雄各 5 匹	2,810	702	鎮静化、衰弱、流涙、運動失調、鼻部や眼部の赤色化及び円背位 2,500 mg/kg 体重投与群の雄及び 625 mg/kg 体重以上投与群雌で死亡例
原体混在物 H	経口*	SD(Crl : CD)ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

* : 1%MC 懸濁水溶液として用いた。 ** : コーン油懸濁液として用いた。
 / : 試験を実施せず

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1%MC 懸濁水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。

500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌で円背位、自発運動量の低下等の神経行動学的症状が認められた。125 mg/kg 体重以上投与群の雄では自発運動量の低下が認められたものの測定中 1 回であった。本試験における神経毒性に対する無毒性量は雄 125 mg/kg 体重、雌 500 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 23）

1 表 19 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、拳上歩行、立毛 ・警戒性の低下 ・自発運動量の低下
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、拳上歩行、立毛 ・警戒性の低下 ・自発運動量の低下 	500 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
125 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	

2

3 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

4 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。メタゾス
5 ルフロンは眼に対して軽微な刺激性を示したが、皮膚刺激性は認められなかった。
6 (参照 24、25)

7

8 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。
9 結果は陰性であった。(参照 26)

10

11 10. 亜急性毒性試験

12 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

13 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000、10,000
14 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性
15 試験が実施された。

16

17 表 20 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.9	150	780	1,600
	雌	17.9	165	932	1,950

18

19 各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

20 2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌で Neu の減少が認められたが、個体値がすべ
21 て背景データの範囲内 (0.42~1.47×10⁹/L、213 例) であったことから、毒性学的
22 意義はないと考えられた。

23 本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、小葉中心性
24 肝細胞肥大等の所見が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,000 ppm(雄 150
25 mg/kg 体重/日、雌 165 mg/kg 体重/日)であるとと考えられた。(参照 27)

26

27

1 表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 増加、Eos 減少 ・ ALP の増加、T.Chol、TG 及びカルシウム低下 ・ 尿比重増加及び暗調化 ・ 肝の比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 増加、Neu 及び Eos 減少 ・ ALP の増加 ・ 尿蛋白の低下 ・ 脾及び腎の比重量²増加 ・ 髄質尿細管好塩基性化
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Neu 減少 ・ ALT、AST、Glu、Cre、カリウム及び A/G 比増加、TP 低下 ・ 腎比重量増加 ・ 肺の泡沫肺胞マクロファージ増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎皮質尿細管好塩基性化 ・ 脾の髄外造血増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 増加 ・ ALT、Glu 及びカリウム増加、T.Chol、カルシウム、TP 及び Alb 低下 ・ 肝比重量増加 ・ 肺の泡沫肺胞マクロファージ増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎皮質尿細管好塩基性化、髄質鉍質沈着 ・ 脾へモジデリン沈着増加[§]
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2 §：有意差はないが毒性所見と判断した。

3

【松本専門委員より】

ラット（亜急性、慢性・発がん性試験）で、赤血球パラメータが“増加”している点（体重増加抑制に伴い、赤血球パラメータの軽度増加は時々認める所見ですが、この理解でよろしいですか）。

【事務局より】

この点につきましての第 3 部会での審議では「赤血球パラメータの増加については溶血性貧血の所見があるので下がるのが一般的であるが、貧血の症状を改善させようとして一過性の症状として赤血球パラメータの増加が増加することがある」ということでした。

4

5 (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

6 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、100 及
7 び 500/300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。高
8 用量群では痙攣、散瞳、黄疸等の症状が認められ状態が悪化した（投与 5 日目に
9 雄 1 例が切迫と殺）ため、投与 11 日目から用量を 300 mg/kg 体重/日に減じ、一
10 部の動物（雄 3 例及び雌 2 例）には休薬期間が設けられた。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

・ ² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

1 本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の炎症性細胞巣等
2 の所見が認められたので、無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参
3 照 28）

5 表 22 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/300 mg/kg 体重/日*	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（全例）** ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網状赤血球数及び MCV 増加 ・Neu 及び WBC 増加、PLT 減少、APTT 短縮 ・肝の炎症性細胞巣(全例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1 例）** ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb、及び RBC 減少 ・網状赤血球数及び MCV 増加、赤血球大小不同症、大赤血球症 ・Neu 及び WBC 増加、PLT 減少、APTT 短縮 ・Alb、及び A/G 比低下 ・ナトリウム及び塩素低下 ・肝比重量の増加 ・肝の炎症性細胞巣(1 例)
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量及び補正重量³増加 ・肝の炎症性細胞巣(1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝の炎症性細胞巣(1 例)
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

6 *：投与 11 日目より 300 mg/kg 体重/日に変更。従って 500/300 mg/kg 体重/日投与群の毒性所見は、
7 当該用量のみの所見を示した。

8 **：状態の悪化により投与 5~45 日に切迫と殺された。

9 §：100 mg/kg 体重/日では有意差はないが投与の影響と判断した。

11 (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

12 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、30、85 及び
13 250 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

14 各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

15 本試験において、85 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の炎症性細胞巣、雌
16 で肝及び脾臓の髓外造血が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg 体
17 重/日であると考えられた。（参照 29）

19 表 23 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少[§] ・体重増加抑制 ・Alb、及び A/G 比低下 ・カルシウム低下 ・肝、腎、副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、及び RBC 減少 ・尿比重及び尿たんぱく質低下 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(2 例)

・ ³最終体重を基に補正された重量を補正重量という（以下同じ）

	<ul style="list-style-type: none"> 肝腫大 (2 例) 肝炎症性細胞巣(2 例) 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(3 例) 	
85 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 低下 肝炎症性細胞巣(1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少[§] 体重増加抑制 T.Chol、Alb、及び A/G 比低下 肝腫大 (各群 1 例) 肝及び脾の髓外造血 (各群 1 例)
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 有意差はないが毒性所見と判断した。

【吉田専門委員より】

肝臓および脾臓の用量相関性のない 1 例のみの髓外造血を毒性所見とした根拠を教えてください。

【事務局より】

部会では特段の議論はありませんでした。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2,000、4,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 ラット 90 日間亜急性神経試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,000	4,500	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	136	308	692
	雌	153	365	775

FOB、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において検体投与に関する所見は認められなかった。

本試験において、4,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm (雄 136 mg/kg 体重/日、雌 153 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 30)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与の影響による毒性は見られなかったことから無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg/日であると判断された。(参照 31)

1
2 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

3 **(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）**

4 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50、125
5 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。250
6 mg/kg 体重投与群の雄では発熱、食欲不振、消瘦等の一般状態の悪化により投与
7 4～14 週に切迫と殺され、残りの生存個体は動物愛護の観点から試験継続の意義
8 がないと判断され、投与 15 週に途中と殺された。

9 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

10 本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でカルシウムの低下、雌で胆
11 囊粘膜上皮？嚢胞性過形成が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg
12 体重/日であると考えられた。（参照 32、54）西川専門委員修正

13 **【事務局より】**

胆嚢嚢胞性過形成について、報告書では Gall bladder の Cystic Hyperplasia と記載されて
います。

14
15 **表 25 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見**西川専門委員修正

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/ 日	・切迫又は途中と殺（全例）*	・切迫と殺 1 例 ・PLT の増加 ・ALT [§] 、AST 及び CK [§] 増加 ・尿比重低下 ・肝肥大
125 mg/kg 体重/ 日以上	・切迫と殺 1 例 ・ALP 増加、Alb、及び A/G 比の 低下	・体重増加抑制 ・ALP 増加 [§] 及びカルシウム低下 ・肝及び腎の補正及び比重量増加
50 mg/kg 体重/日 以上	・切迫と殺 1 例 ・カルシウム低下	・胆嚢 <u>粘膜上皮？</u> 嚢胞性過形成
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

16 *：投与 15 週までに全例が切迫と殺又は途中と殺された。

17 ~~§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。~~ 吉田専門委員修正

18 **【吉田専門委員より】**（下線部「以上」に対して）

雄では 250mg/kg 群の切迫殺にも同様の所見が認められたという判断でよろしいですか？

【事務局より】

死亡前の 13 週の試験において 250mg/kg 群でも同様の所見が認められております。

19
20 **(2) 1 年間慢性毒性/2 年間発がん性併合試験（ラット）**

21 Wistar ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹；52 週間暴露、発がん性群：

1 一群雌雄各 50 匹；104 週間暴露）吉田専門委員修正を用いた混餌（原体：0、50、
 2 150（慢性毒性群のみ）、1,500、7,500（発がん性群のみ）、15,000 ppm：平均
 3 検体摂取量は表 26 参照）投与による 1 年間慢性毒性/2 年間発がん性併合試験が
 4 実施された。

6 表 26 1 年間慢性毒性試験/2 年間発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	150	1,500	7,500	15,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群 (1-52 週)	雄	2.75	8.13	82.7	-	874
		雌	3.60	10.4	106	-	1,070
	発がん性群 (1-104 週)	雄	2.29	-	68.9	362	755
		雌	3.10	-	94.2	488	963

7 -：該当なし

8
 9 各投与群で認められた慢性毒性群の毒性所見は表 27 に、発がん性群の毒性所
 10 見は表 28 に示されている。

11 発がん性群では 15,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌（6/50 例）が有意に増
 12 加した。

13 本試験において慢性毒性試験の 150 ppm 以上投与群の雄で泡沫肺泡マクロフ
 14 ァージの増加が、雌で尿量低下及び比重増加が認められたので、無毒性量は雌雄
 15 ともに 50 ppm（雄 2.75 mg/kg 体重/日、雌 3.60 mg/kg 体重/日）と考えられた。
 16 （参照 33）

17
 18 表 27 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見 吉田専門委員修正

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb、Ht、RBC、MCH、MCHC 増加、網状赤血球数減少 ・Lym、Baso、大型非染色球数及び WBC 増加 ・ALT、AST、Ure、Cre、無機リン及び A/G 比増加、Glu、T. Chol 及び TP 低下 ・尿量低下、比重増加 ・腎及び脾の絶対重量減少 ・腎、肝及び脾の比重量増加 ・<u>脾、肝、骨格筋及び脂肪組織暗調化</u> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・門脈域炎症 ・脾-髓外造血 <u>亢進</u> ・脾へモジデリン沈着 ・腸間膜リンパ節-洞赤血球増加/ 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb、MCHC 増加、網状赤血球数及び PLT 減少 ・Lym、Baso、Neu、Mon 及び WBC 増加 ・ALT、AST、Cre、カリウムの増加、T.Chol、TG、TP、Alb の低下 ・尿蛋白増加 ・<u>腎の絶対重量減少</u> ・腎、肝、脾の比重量増加 ・<u>脾、肝、腎、骨格筋及び脂肪組織暗調化</u> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・門脈域炎症 ・胆管過形成 ・尿細管色素沈着 ・肝マクロファージ色素沈着

	赤血球貪食	・脾へモジデリン沈着 ・
1,500 ppm 以上	・TG 低下	・APTT 延長 ・カルシウム低下 ・尿 pH 増加
150 ppm 以上	・泡沫肺胞マクロファージ増加	・尿量低下及び比重増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

【吉田専門委員より】

①（下線部「腎及び脾の絶対重量減少」に対して）

これは毒性ですか？

②（下線部「脾、肝、骨格筋及び脂肪組織暗調化」に対して）

肉眼所見のみで組織学的変化を伴わないものは毒性ではないと考えられます。

【事務局より】

①第三部会の審議では、「本試験では絶対重量と比重量で逆向きに変動しているものが多く、このような現象は体重増加抑制が著しい場合に生じることがあり、抄録において毒性とされているデータ事実をそのまま記載すること」とされています。

表 28 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

（非腫瘍性病変及び腫瘍性病変） 吉田専門委員修正

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Lym 増加 ・<u>腎、肝及び脾の絶対重量減少</u> ・肝暗調化 ・胆管過形成 ・肝マクロファージ色素沈着 ・網膜外顆粒層消失 ・脂肪組織-空胞大小不同§ 	<ul style="list-style-type: none"> ・Lym 増加 ・泡沫肺胞マクロファージ増加 ・胆管のう胞 ・胆管過形成 ・脾へモジデリン沈着 ・腸間膜リンパ節-洞赤血球増加/ 赤血球貪食 ・卵巢セルトリ細胞様・間質過形成 ・脂肪組織-褐色脂肪集簇§ ・<u>子宮内膜腺癌（6/50）</u>
7,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝及び腎比重量増加 ・脾及び白色脂肪暗調化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・門脈域炎症 ・脾へモジデリン沈着 ・坐骨神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・<u>腎の絶対重量減少</u> ・肝、腎及び脾比重量増加、 ・肝、脾及び白色脂肪暗調化 ・門脈域炎症、 ・肝マクロファージ色素沈着 ・尿細管色素沈着 ・下顎リンパ節へモジデリン沈着 ・脂肪組織空胞大小不同§ ・坐骨神経線維変性 ・卵巢嚢胞

1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	・小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm		毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

【西川専門委員より】（表タイトル下線部）

死亡例が含まれていますか？死亡時期に差はないですか？無毒性量にどのように反映させるのですか？そもそも必要ないのでは？

【事務局より】

本試験は通常の 2 年慢性毒性/発がん性併合試験と異なり、1 年間慢性毒性群と 2 年間発がん性群に分けて試験がなされております。そのため表を試験ごとに分け 2 種類の非腫瘍性病変（片方は腫瘍性病変も含む）の表が作られました。死亡例は 1 年間慢性毒性群では雄 1/80、雌 2/80 で、2 年間発がん性群では雄 81/200、雌 91/200 です。死亡時期については、2 年間発がん性群のほとんどは投与から 1 年以上経過した後に死亡しています。

【吉田専門委員より】

①（下線部「腎、肝及び脾の絶対重量減少」「腎の絶対重量減少」に対して）これは毒性ですか？

②腫瘍性病変について他部会に揃えて別表を記載していただきたいと思ひます。

【事務局より】

①第三部会の審議では、「本試験では絶対重量と比重量で逆向きに変動しているものが多く、このような現象は体重増加抑制が著しい場合に生じることがあり、抄録において毒性とされているデータ事実をそのまま記載することと」されています。

②下のように作表しました。表番号は仮番号となっております。

表 28b 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度（全最終と殺対象動物）

投与量 (ppm)	0	50	1,500	7,500	15,000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜腺腫	0	2	0	0	0
子宮内膜腺癌	0	2	1	1	6*

Peto : * : p<0.05

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 マウス 18 か月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		80	800	4,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.89	89.1	475	948
	雌	11.5	104	564	1,170

1
2 各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

3 本試験において、800 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝マク
4 ロファージ内色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：9.89
5 mg/kg 体重/日、雌：11.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認
6 められなかった。（参照 34）

7
8 表 30 マウス 18 か月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・肝絶対重量増加	
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝マクロファージ色素沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
800 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞 空胞化	・肝マクロファージ色素沈着 [§]
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9 [§]：4,000 ppm 投与群で有意差はなかったが投与の影響と判断した。

10
11 **1 2. 生殖発生毒性試験**

12 **(1) 2 世代繁殖試験（ラット）**

13 Wistar ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 及び F₂ 世代：一群雌雄各 24
14 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取
15 量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

16
17 表 31 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			150	500	1,500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	11	37	112	223
		雌	12	42	128	247
	F ₁ 世代	雄	14	47	141	287
		雌	15	49	145	300

18 *：F₂ 世代は性成熟まで

19
20 各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

21 500 ppm 以上投与群の F₁ 雌及び 1,500 ppm 以上投与群の F₂ 雌において、膈
22 開口の早期化が認められた。500 ppm 以上投与群の F₁ 雌の変化は、F₂ 雌で同様
23 の変化がなく世代間で再現性を欠くことと、F₁ 及び F₂ 世代開口日が背景データ
24 （32～35 日）の範囲内にあったことから、検体投与の影響ではないと考えられ
25 た。

26 3,000 ppm 投与群 F₁ 雄及び F₂ 雌で、生後 1 日の肛門・生殖結節間距離に僅か
27 な影響（F₁ 雄：延長、F₂ 雌：短縮）が認められたが、各世代では片性の影響で

あり、また世代間で再現性を欠くことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、1,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm (P 雄: 11 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄: 14 mg/kg 体重/日未満)、雌で 500 ppm (P 雌: 42 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 49 mg/kg 体重/日) であり、児動物の雌雄で 1,500 ppm (P 雄: 112 mg/kg 体重/日、P 雌: 128 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 141 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 145 mg/kg 体重/日) であると判断された。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 35)

(膈開口の早期化に関するメカニズム試験は[14. (1)～(6)]参照)

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm			・体重増加抑制	・子宮（卵管を含む）絶対及び比重量増加
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	1,500 ppm 以下で毒性所見なし	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	500 ppm 以下毒性所見なし		500 ppm 以下毒性所見なし
	150 ppm	毒性所見なし			
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加量、摂餌量の減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加量、摂餌量、子宮重量及び胎盤重量の減少が認められた。胎児では 300 mg/kg 体重/日群で体重低下傾向（有意差なし）と、低体重に関連した骨化への影響（骨格変異，骨化遅延）が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では低体重、皮膚の光沢、内臓変異，骨格変異，骨化遅延の発現増加が認められた。同群では少数例の胎児で心臓・大動脈の異常（心臓異常回転、右大動脈弓、心室中隔欠損）、頸肋の発生頻度増加、肋骨の肥厚・結節及び骨化遅延（頭蓋骨、胸椎、胸骨分節等）が認められ、検体投与の影響と

1 推察された。本試験における無毒性量は、親動物及び胎児ともに 100 mg/kg 体重
2 /日と考えられた。（参照 36）

3
4

【西川専門委員より】
催奇形性の有無は？
【事務局より】
母動物に毒性の認められる用量で胎児体重低下、骨格変異、骨化遅延の発生頻度増加等が認められております。また、これまでの例にならない文末には催奇形性について記載していません。

5

6 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

7 NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、20、40、
8 80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施
9 された。

10 本試験において、母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で飲水量及び排糞量の
11 減少、体重及び摂餌量の減少並びに流産及び早産（妊娠後期）が認められ、胎児
12 では投与に関連した毒性は認められなかったため、無毒性量は母動物で 80
13 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 160 mg/kg 体重/日であると判断された。
14 催奇形性は認められなかった。（参照 37）

15

16 1 3. 遺伝毒性試験

17 (1) 遺伝毒性試験（原体）

18 メタゾスルフロン原体の、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用
19 いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験及びラットを
20 用いた肝臓及び子宮におけるコメットアッセイが実施された。結果は表 33 に示
21 されておりすべて陰性であったことからメタゾスルフロンに遺伝毒性はないと
22 考えられた。（参照 38～41）

23

24

表 33 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S 9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	560-4,760 µg/ml	陰性
<i>in</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重	陰性

<i>vivo</i>			(2 回強制経口投与)	
	コメットアッセイ	ラット：肝臓及び子宮 (一群雌 5 匹)	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

(2) 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）

メタゾスルフロンの代謝物及び原体混在物を用いた遺伝毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されておりすべて陰性であったことからメタゾスルフロンの代謝物及び原体混在物に遺伝毒性はないと考えられた。（参照 42～46）

表 34 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	原体混在物 H	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S 9)	陰性
	代謝物 K	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S 9)	陰性
	代謝物 Q	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S 9)	陰性
<i>in vivo</i>	原体混在物 H	小核試験 ICR マウス骨髓細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
	代謝物 K	小核試験 ICR マウス骨髓細胞 (一群雄 6 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 14. その他の試験

2 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験において、F₁ 及び F₂ 雌動物で膈開口の早期
3 化が認められたため、機序確認を目的として以下の試験が実施された。

5 (1) エストロゲン受容体結合能試験

6 *in vitro* におけるヒト由来エストロゲン受容体 α (ER α) 及び β (ER β) への結
7 合能の有無を確認する目的で、メタゾスルフロンを 2.88、8.65、25.9、77.8、233、
8 700 及び 2,101 μ M (DMSO 溶液) で処理し、試験が実施された。

9 本試験において、本剤はいずれの用量においても ER α 及び β への結合能を示さ
10 ず、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないものと考えられ
11 た。(参照 47)

13 (2) ラットを用いた子宮肥大試験 (エストロゲン作用)

14 エストロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群
15 雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) に 3 日間強制経口 (原体: 0、300 及び 1,000 mg/kg
16 体重/日) 投与し、試験が実施された。

17 本試験において、子宮及び膈の検査項目に著変は認められず、エストロゲン作
18 用はないと考えられた。(参照 48)

20 (3) ラットを用いた子宮肥大試験 (抗エストロゲン作用)

21 抗エストロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一
22 群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) に 3 日間強制経口 (原体: 0、100、300 及び
23 1,000 mg/kg 体重/日) 投与後、エチニルエストラジオールを 0.6 mg/kg 体重/日
24 で 3 日間皮下投与し、試験が実施された。

25 本試験において、子宮及び膈の検査項目に抑制作用は認められず、抗エストロ
26 ゲン作用はないと考えられた。(参照 49)

28 (4) ラットを用いたハーシュバーガー試験 (アンドロゲン作用)

29 アンドロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一群
30 雄 6 匹 (精巣及び精巣上体摘出成熟動物)) に 10 日間強制経口 (原体: 0、300
31 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与し、試験が実施された。

32 本試験において、いずれの副生殖腺にも検体投与の影響は認められず、アンド
33 ロゲン作用はないと考えられた。(参照 50)

35 (5) ラットを用いたハーシュバーガー試験 (抗アンドロゲン作用)

36 抗アンドロゲン作用の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS (一
37 群雄 6 匹 (精巣及び精巣上体摘出成熟動物)) に 10 日間強制経口 (原体: 0、300
38 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与後、テストステロンプロピオネートを 0.4 mg/kg

1 体重/日で 10 日間皮下投与し、試験が実施された。

2 本試験において、いずれの副生殖腺にも検体投与の影響は認められず、抗アン
3 ドロゲン作用はないと考えられた。（参照 51）

4
5 **（6）ラットを用いた 28 日間反復投与によるホルモン測定試験**

6 性ホルモンへの影響の有無を確認する目的で、Wistar Hannover GALAS ラッ
7 ト（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150 及び 3,000 ppm：平均検体摂取
8 量は 0、14.0、267 mg/kg 体重/日）投与~~し~~、試験が実施された。吉田専門委員修

9 正
10 本試験において、エストラジオール、プロゲステロン、FSH、LH、プロラク
11 チンに対する影響は認められなかった。（参照 52）

12
13 以上より、ラット 2 世代繁殖毒性試験において雌で膻開口早期化が認められた
14 が、雌雄動物に繁殖への影響は認められないこと、また本剤に直接的性ホルモン
15 様作用、ホルモンに対する影響は認められなかった。これらのことから、膻開口
16 早期化については毒性学的意義は低いと判断された。

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「メタゾスルフロン」の食品健康影響評価を実施
3 した。

4 ¹⁴C で標識したメタゾスルフロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経
5 口投与されたメタゾスルフロンの投与後 48 時間における吸収率は 83～95%、低用
6 量では血中放射能濃度の T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は 2.2～10.2 時間であった。 T_{max} 以降、
7 臓器及び組織中残留放射能濃度は経時的に減少し、残留傾向は認められなかった。
8 排泄は速やかであり、投与後 120 時間で 95%TAR 以上が尿糞中へ排泄された。尿
9 中の主要代謝物は用量にかかわらず雌雄に顕著に差がみられ、雌では親化合物及び
10 水酸化体 B が主であったが、雄では親化合物はほとんど見られず B が主要代謝物
11 であり、ほかに脱メチル体 D が認められた。糞中代謝物は雌雄間に差はなく、低用
12 量では主に J 及び O が認められ親化合物はほとんど見られなかった一方、高用量
13 では J 及び O は認められなかった。尿糞中ともに高用量での親化合物は低用量に
14 比べて顕著に多かった。

15 ¹⁴C で標識したメタゾスルフロンのイヌを用いた動物体内運命試験の結果、経口
16 投与されたメタゾスルフロンの吸収率は約 90%と推測された。血中放射能濃度の
17 T_{max} は 1～2 時間、 $T_{1/2}$ は 5.0～6.6 時間であった。特定の臓器及び組織への残留傾
18 向は認められず、排泄は速やかであり、投与後 120 時間で 91%TAR 以上が尿糞中
19 へ排泄された。尿及び血漿中の主要化合物は親化合物、糞中では親化合物及び B で
20 あった。

21 ¹⁴C で標識したメタゾスルフロンの稲を用いた植物体内運命試験の結果、田面水
22 処理されたメタゾスルフロンの大部分はわらに留まり、玄米中への移行は僅かであ
23 った。親化合物はどの試料からも検出されず、主要代謝物は K (10.4～36.1%TRR)
24 であった。

25 メタゾスルフロン及び代謝物 K を分析対象化合物とした水稻における作物残留
26 試験の結果、玄米中のメタゾスルフロン及び代謝物の残留値はいずれも定量限界未
27 満であった。

28 各種毒性試験結果から、メタゾスルフロン投与による影響は、主に体重（増加抑
29 制）、血液（貧血）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に
30 対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラット発生毒性試験において、母動
31 物に毒性の認められる用量で胎児体重低下、骨格変異、骨化遅延の発生頻度増加等
32 が認められたが、ウサギでは胎児に毒性所見は認められなかった。

33 発がん性試験において、15,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌（6/50 例）が有
34 意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、その発生機序は遺伝毒性
35 メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能で
36 あると考えられた。

37 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタゾスルフロン（親化合物
38 のみ）と設定した。

1 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

2

3 表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量 吉田専門委員修正、事務局修正

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 10,000、20,000 ppm ----- 雄：0、14.9、150、 780、1,596 雌：0、17.9、105、 932、1,950	雄：150 雌：165	雄：780 雌：932	雌雄：体重増加 抑制；肺・肝・ 脾・腎における 病理変化等
	90 日間 亜急性神 経毒性試 験	0、2,000、4,500、 10,000 ppm ----- 雄：0、136、308、 692 雌：0、153、365、 775	雄：136 雌：153	雄：308 雌：365	雌雄：体重増加 抑制；摂餌量減 少 (神経毒性は認 められない)
	1 年間慢 性毒性/2 年間発が ん性併合 試験	0、50、150、 1,500、7,500、 <u>15,000 ppm</u> ----- 雄：0、2.75、 <u>(2.29)</u> 、8.13、 <u>82.7</u> <u>(68.9)</u> 、 <u>(362)</u> 、 <u>874</u> 、 <u>(755)</u> 雌：0、3.60、 <u>(3.10)</u> 、10.42、 <u>106</u> 、 <u>(94.2)</u> 、 <u>(488)</u> 、 <u>1,070</u> <u>(963)</u> <u>(括弧内は 2 年間</u> <u>発がん性試験の</u> <u>投与量)</u>	雄：2.75 雌：3.60 <u>(いずれも 1 年間</u> <u>慢性毒性試験群)</u>	雄：8.13 雌：10.42 <u>(いずれも 1 年間</u> <u>慢性毒性試験群)</u>	雄：肺の泡沫肺 胞マクロファ ージの増加 雌：尿量の低下 及び比重の増 加、子宮内膜腺 癌 (遺伝毒性によ るものではない)
	2 世代 繁殖試験	0、150、500、 1,500、3,000 ppm ----- P 雄：0、11、37、 112、223 P 雌：0、12、42、 128、247 F ₁ 雄：0、14、47、 141、287 F ₁ 雌：0、15、49、 145、300	親動物 P 雄：11 P 雌：42 F ₁ 雄：14 F ₁ 雌：49 児動物 P 雄：112 P 雌：128 F ₁ 雄：141 F ₁ 雌：145	親動物： P 雄：37 P 雌：128 F ₁ 雄：47 F ₁ 雌：145 児動物 P 雄：223 P 雌：247 F ₁ 雄：287 F ₁ 雌：300	親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物 雌雄：体重増加 抑制 (繁殖能に対す る影響は認め られない)

	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：100	母動物：300 胎児：300	母動物：体重増加量、摂餌量及び胎盤重量の減少 胎児：体重減少と骨格変異の増加及び骨化遅延
マウス	18 か月間発がん性試験	0、80、800、4,000、8,000 ppm 雄：0、9.89、89.1、475、948 雌：0、11.5、103.5、564、1,169	雄：9.89 雌：11.5	雄：89.1 雌：103.5	雌雄：肝臓の病理組織学的変化(小葉中心性の肝細胞肥大、空胞化並びにマクロファージ色素沈着の増加) (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、20、40、80、160	母動物：80 胎児：160	母動物：160 胎児：—	母動物：飲水量及び排糞量の減少、体重及び摂餌量の減少並びに流産及び早産 胎児：- (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験①	0、20、100、500/300	雄：20 雌：20	雄：100 雌：100	雌雄：肝臓の炎症性細胞巣等
	90 日間亜急性毒性試験②	0、30、85、250	雄：30 雌：30	雄：85 雌：85	雌雄：肝機能障害性の生化学的所見、肝臓及び腎臓の重量増加等
	1 年間慢性毒性試験	0、10、50、125、250	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雄：カルシウムの低下 雌：胆嚢嚢胞性過形成

1 -：最小毒性量は設定できなかった。

2

【吉田専門委員より】

(下線部「発がん性試験」に対して)

発がん性試験の最高用量が記載されていませんが、不要ですか?

【事務局より】

最高用量を追加し、1 年間慢性毒性群、2 年間発がん性群それぞれの投与量を記載しました。

1
2
3
4
5
6
7

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験/2 年間発がん性併合試験における 2.75 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数 100 で除した 0.027 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.027 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験のうちの慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	12 か月
(投与方法)	経口投与 (混餌)
(無毒性量)	2.75 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

8
9

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	620-2	3-chloro- <i>N</i> -(5-hydroxy-4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
C	620-3	3-chloro-5-(<i>N</i> -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)sulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide
D	620-4	3-chloro- <i>N</i> -(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
E	620-5	3-chloro- <i>N</i> -(4,6-dihydroxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
F	620-8	<i>N</i> -(3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazol-5-yl)-4,6-dimethoxypyrimidin-2-amine
G	620-10 (620-2-glucuronide)	3-chloro- <i>N</i> -(5-glucuronidyl-4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl-carbamoyl)-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
I	620-22	1-hydroxypropan-2-yl 3-chloro-5-(<i>N</i> -(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoyl)sulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate
J	620-27	3-(<i>N</i> -(3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazol-5-yl)sulfonylcarbamoyl)carbamiimidoylimino)-3-methoxy-2-oxopropanoic acid
K	620Pz-1	(<i>RS</i>)-3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
L	620Pz-5	3-(3-chloro-1-methylpyrazol-4-yl)-5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazine
M	620Pz-6	3-chloro-1-methyl-5-sulfamoylpyrazole-4-carboxamide
O	620Pz-12	<i>N</i> -(carbamiimidoylcarbamoyl)-3-chloro-1-methyl-4-(5-methyl-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)pyrazole-5-sulfonamide
P	620Pz-13	3-chloro-1-methyl-5-sulfamoylpyrazole-4-carboxylic acid
Q	620Pd-1	4,6-dimethoxypyrimidin-2-amine
原体混在物 H	620-21	—

—：該当せず

2
3
4

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eos	好酸球数
ER	エストロゲン受容体
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Mon	単球数
Neu	好中球数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

略称	名称
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培体系] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					メタゾスルフロン				代謝物 K			
					公的分析機 関		社内分析機 関		公的分析機 関		社内分析機 関	
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
水稻 [露地] (玄米) 2008 年度	1	100 ^G	2	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (稲わら) 2008 年度	1	100 ^G	2	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) G：粒剤

・すべてのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 農薬抄録 メタゾスルフロン（除草剤）（2010年）：日産化学工業(株)、未公表
- 2 ラット体内における代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 3 ラットにおける腸肝循環試験：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 4 イヌ体内における代謝試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 5 水稻における代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 6 水稻中代謝物の特徴付け：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 7 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 8 土壤中未知分解物の同定：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 9 土壤中のメタゾスルフロン及び650Pz-1のキラル分析：日産化学工業(株)、2009年、未公表 を追加
- 10 メタゾスルフロンの土壤吸脱着試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 11 分解物 K の土壤吸脱着試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 12 加水分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 13 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業(株)、2009年、未公表
- 14 土壤残留試験成績：日産化学工業(株)、2008年、未公表
- 15 作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所/日産化学工業(株)、2008年、未公表
- 16 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2008年、未公表
- 17 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 18 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008年、未公表
- 19 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：セイフファーム社、2008年、未公表
- 20 代謝物 K のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 21 代謝物 Q のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ヘイゼルトン ラボラトリーズ アメリカ社、1988年、未公表
- 22 原体混在物 H のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009年、未公表
- 23 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサ

- イエンス社、2009 年、未公表
- 24 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008 年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008 年、未公表
- 26 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：リサーチ トキシコロジー センター社、2008 年、未公表
- 27 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008 年、未公表
- 28 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 29 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 30 ラットを用いた 13 週間反復経口神経毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 31 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチ センター、2008 年、未公表
- 32 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 33 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 34 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 35 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 36 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 37 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2008 年、未公表
- 38 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2007 年、未公表
- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 40 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2007 年、未公表
- 41 ラットを用いたコメットアッセイ（子宮、肝）：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
- 42 原体混在物 H の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ハンティンドン

- ン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
- 43 代謝物 K の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
 - 44 代謝物 Q の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表
 - 45 原体混在物 H のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
 - 46 代謝物 K のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：ハンティンドン・ライフサイエンス社、2009 年、未公表
 - 47 エストロゲン受容体結合能試験：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 48 ラットを用いた子宮肥大試験（エストロゲン作用）：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 49 ラットを用いた子宮肥大試験（抗エストロゲン作用）：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 50 ラットを用いたハーシュバーガー試験（アンドロゲン作用）：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 51 ラットを用いたハーシュバーガー試験（抗アンドロゲン作用）：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 52 ラットを用いた性ホルモン測定試験：日産化学工業㈱、2009 年、未公表
 - 53 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 3 号
 - 54 メタゾスルフロンの食品健康影響評価に係る資料の提出：日産化学工業㈱、2011 年、未公表