

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたメソトリオンに係る食品健康影響評価(平成19年4月9日付け厚生労働省発食安第0409002号)については、平成19年8月1日に開催された第14回農薬専門調査会総合評価第一部会、平成20年10月17日に開催された第24回農薬専門調査会総合評価第二部会、平成20年11月18日に開催された第45回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

また、審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. メソトリオンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成21年2月12日(木)開催の食品安全委員会(第273回会合)終了後、平成21年3月13日(金)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

メソトリオン

2009年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

頁

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 動物体内運命試験（ラット）	8
① 血中濃度推移	8
② 排泄	8
③ 胆汁中排泄	9
④ 体内分布	10
⑤ 代謝物同定・定量	11
(2) 動物体内運命試験（マウス）	12
① 血中濃度推移	12
② 排泄	13
③ 体内分布	14
④ 代謝物同定・定量	15
2. 植物体内運命試験	15
(1) とうもろこし①	15
(2) とうもろこし②	16
(3) とうもろこし③	17
(4) らっかせい①	18
(5) らっかせい②	19
(6) 水稻	20
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20

(2) 好氣的土壤中運命試験①	21
(3) 好氣的土壤中運命試験②	21
(4) 好氣的土壤中運命試験③	22
(5) 好氣的土壤中運命試験（分解物Ⅲ）	22
(6) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①	22
(7) 嫌氣的湛水土壤中運命試験②	23
(8) 土壤表面光分解試験	23
(9) 土壤吸脱着試験	24
(10) 土壤吸着試験（分解物Ⅱ及びⅢ）	24
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）	25
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）	25
5. 土壤残留試験	26
6. 作物残留試験	26
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験（原体）	28
(2) 急性毒性試験（代謝物）	29
(3) 急性神経毒性試験（ラット）	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	29
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	30
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	31
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	32
(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	33
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	35
(3) 1年間発がん性試験（マウス）	37
(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 3世代繁殖試験（ラット）	38
(2) 2世代繁殖試験（マウス）	40
(3) 発生毒性試験（ラット）	41
(4) 発生毒性試験（マウス）	42
(5) 発生毒性試験（ウサギ）	42

1 3. 遺伝毒性試験	43
1 4. その他の試験	44
(1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)	44
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (体重等の変化の用量相関性: ラット)	44
(3) 血中チロシン濃度測定: 90 日間亜急性用量反応試験 (ラット) ①	45
(4) 血中チロシン濃度測定: 90 日間亜急性用量反応試験 (ラット) ②	46
(5) 血中チロシン濃度: 90 日間亜急性用量反応試験 (マウス)	46
(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)	47
(7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討 (ラット)	47
(8) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット)	47
(9) 1 世代繁殖試験 (ラット)	48
(10) 発生毒性試験 (ウサギ: 追加試験)	48
(11) 代謝物Ⅱの 4-HPPDase 活性に対する影響	49
(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定	49
(13) ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験	50
Ⅲ. 食品健康影響評価	51
・ 別紙 1: 代謝物/分解物略称	55
・ 別紙 2: 検査値等略称	56
・ 別紙 3: 作物残留試験成績	58
・ 参照	59

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 3月 26日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準
設定依頼（新規：水稻及びとうもろこし）
2007年 4月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発食安第 0409002 号）
2007年 4月 10日 関係書類の接受（参照 2～79）
2007年 4月 12日 第 186 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 81）
2007年 8月 1日 第 14 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 82）
2008年 10月 15日 追加資料受理（参照 83）
2008年 10月 17日 第 24 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 84）
2008年 11月 18日 第 45 回農薬専門調査会幹事会（参照 85）
2008年 2月 12日 第 273 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友恵
林 真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍
* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
* : 2009年1月19日まで

要 約

トリケトン系除草剤である「メソトリオン」(CAS No.104206-82-8)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(とうもろこし、らっかせい及び水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、1及び3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞腺腫の軽度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあ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90日間亜急性毒性試験①の0.09 mg/kg 体重/日であったが、無毒性量と最小毒性量の比が100倍以上であった。一方、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が①の試験より低く、無毒性量は①より高い値であり、その比も1.5であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、①の試験より正確であり、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は、②の試験における値(0.21 mg/kg 体重/日)を用いることが妥当であると考えられた。

一方、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度の変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量(0.3 mg/kg 体重/日)は、90日間亜急性毒性試験における最小毒性量(0.41 mg/kg 体重/日)及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量(0.48 mg/kg 体重/日)を下回っていたことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メソトリオン

英名：mesotrione (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione

CAS (No.104206-82-8)

和名：2-[4-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾイル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione

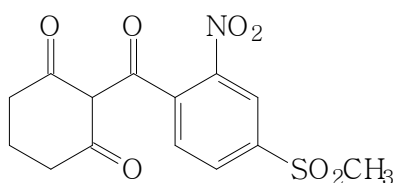
4. 分子式

$C_{14}H_{13}NO_7S$

5. 分子量

339.31

6. 構造式



7. 開発の経緯

メソトリオンは、キンポウジュ（別名：ブラシノキ）の産生するアレロパシー物質の派生研究により発見された、トリケトン系除草剤である。

作用機序は、感受性植物（一年生雑草全般）のカロチノイド生合成に関与する4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（4-HPPDase）活性を阻害することにより、白化症状を発現させて枯死に至らしめる。海外では、米国、アルゼンチン等において登録が取得されている。

2006年にシンジェンタジャパン株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：水稲及びとうもろこし）がなされている。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1～4）は、メソトリオンのフェニル基炭素を均一に¹⁴Cで標識したものの（[phe-¹⁴C]メソトリオン）、シクロヘキサンジオン環の炭素を¹⁴Cで標識したものの（[cyc-¹⁴C]メソトリオン）、メソトリオンの代謝物II（MNBA）のフェニル基炭素を均一に¹⁴Cで標識したものの（¹⁴C-MNBA）及び代謝物III（AMBA）のフェニル基炭素を均一に¹⁴Cで標識したものの（¹⁴C-AMBA）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ソトリオンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験（ラット）

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各9匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを1 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または100 mg/kg 体重（以下、[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。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

吸収は速やかであり、最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、低用量群では投与0.5時間後、高用量群では投与1.5時間後であった。投与量にかかわらず、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約10時間であったが、低用量群の雌でやや長かった。（参照3）

表1 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	0.5	0.5	1.5	1.5
C_{max} (µg/mL)	0.265	0.253	40.4	19.9
$T_{1/2}$ (時間)	10.8	17.9	9.1	10.6
AUC (µg・時間/g)	0.777	0.614	80.9	49.9

② 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与、低用量で反復経口投与（14日間、1日1回低用量で非標識体を投与後、15日目に標識体を投与）あるいは低用量で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後12時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は、表2に示されている。なお、低用量単回経口投与による試験は3回実施された（試験①、②及び③）。試験②では投与後24時間、試験③では投与後168時間試料を採取し、他の試験では

投与後 72 時間試料を採取した。

いずれの投与群も、総投与放射能 (TAR) の 79.6~92.8%が尿及び糞中に排泄された。また、投与方法、投与量、性別にかかわらず、主要排泄経路は尿中であった。

なお、低用量単回投与の試験②では、呼気中の放射能を測定したが、投与後 24 時間の呼気中の放射能は、0.1%TAR 未満であった。(参照 5~9)

表 2 投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率 (%TAR)

投与条件	1 mg/kg 体重 (単回経口)											
試験	①				②				③			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	51.2	12.1	50.1	8.9	41.7	19.8	56.1	3.5	41.6	23.3	42.9	15.6
試験終了時まで ¹⁾	55.1*	24.5	57.2*	23.8	46.1*	36.2	72.8*	10.2	48.4*	37.0	57.5*	31.1
投与条件	100 mg/kg 体重 (単回経口)				1 mg/kg 体重 (反復経口)				1 mg/kg 体重 (単回静脈内)			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	58.2	8.8	57.5	8.9	59.1	9.4	61.9	14.5	76.5	2.6	79.8	0.7
試験終了時まで ¹⁾	62.3*	30.5	64.0*	28.8	61.1*	30.3	67.7*	23.1	79.9*	6.8	84.7*	2.4

注) 1) 低用量、単回投与試験②では投与後 24 時間、③では投与後 168 時間、他の試験では投与後 72 時間
* : ケージ洗浄液を含む

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C]メソトリオンまたは [cyc-¹⁴C]メソトリオンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、尿中排泄が最も多く、44.0~64.1%TAR が尿中に排泄された。胆汁中排泄率は雄で 10.3~14.1%TAR、雌で 2.0~3.7%TAR であった。

また、吸収率は雄で 58~65%TAR、雌で 51~66%TAR であった。(参照 10)

表 3 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン						[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン					
投与量	50 mg/kg 体重											
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
排泄率	55.1	25.3	10.3	64.1	26.3	2.0	44.0	16.2	14.1	47.4	11.0	3.7

④ 体内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 18 匹）に[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 96 時間後における残留放射能濃度は多くの組織で検出限界以下となったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。腎臓、肝臓及び消化管以外の組織では、血漿より高濃度の放射能は認められなかった。

また、排泄試験[1. (1)②]における各投与群（低用量単回投与群の試験②を除く）について、試験終了時（低用量単回投与群の試験③は投与 168 時間後、他は投与 72 時間後）の、主要組織における残留放射能濃度が表 5 に示されている。

いずれの投与群も、肝臓及び腎臓で放射能濃度が高かった。（参照 4～9）

表 4 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	性別	投与 1 時間後 (T_{\max} 付近)	投与 96 時間後
1 mg/kg 体重	雄	腎臓(3.07)、肝臓(2.92)、消化管(1.52)、血漿(0.46)、血液(0.37)	肝臓(1.30)、腎臓(0.27)、消化管(0.002)、カーカス ¹ (0.002)、血漿(<0.001)、血液(<0.001)
	雌	腎臓(1.96)、肝臓(1.64)、消化管(1.12)、血液(0.12)、血漿(0.09)	肝臓(1.01)、腎臓(0.87)、消化管(0.005)、カーカス(0.002)、血漿(0.001)、血液(0.001)
100 mg/kg 体重	雄	消化管(250)、腎臓(175)、肝臓(47.5)、血漿(41.8)、血液(30.3)	肝臓(2.66)、カーカス(1.01)、腎臓(0.74)、消化管(0.59)、血液(0.07)、血漿(<0.06)
	雌	消化管(265)、腎臓(115)、血漿(27.9)、肝臓(21.0)、血液(20.2)	肝臓(2.57)、腎臓(1.44)、消化管(1.14)、カーカス(0.27)、血液(0.11)、血漿(0.08)

表 5 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与条件	性別	試験終了時 ¹⁾
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	肝臓(1.85)、腎臓(0.28)、消化管(0.003)、カーカス(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(1.75)、腎臓(0.98)、カーカス(0.012)、消化管(0.004)、全血(0.003)、肺(0.002)、血漿(0.002)
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験③	雄	肝臓(1.39)、腎臓(0.19)、血漿(<0.01)
	雌	肝臓(1.43)、腎臓(0.88)、血漿(<0.01)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣をカーカスという（以下、同じ）。

100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(3.53)、腎臓(0.835)、カーカス(0.517)、消化管(0.350)、 大腿骨(0.101)、脾臓(0.093)、全血(0.083)、大腿筋(0.072)、 血漿(0.070)
	雌	肝臓(3.66)、腎臓(1.48)、カーカス(1.07)、消化管(0.28)、全血(0.10)、 血漿(0.09)
1 mg/kg 体重 (反復経口)	雄	肝臓(0.795)、腎臓(0.112)、カーカス(0.006)、大腿骨(0.002)、 消化管(0.001)、精巣(0.001)、全血(0.001)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(0.713)、腎臓(0.496)、カーカス(0.016)、消化管(0.003)、 大腿骨(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)
1 mg/kg 体重 (単回静脈内)	雄	肝臓(1.60)、腎臓(0.282)、尾(0.016)、カーカス(0.004)、大腿骨(0.002)、全 血(0.002)、肺(0.001)、腹部脂肪(0.001)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(1.79)、腎臓(0.953)、尾(0.048)、全血(0.003)、大腿骨(0.002)、 腹部脂肪(0.002)、カーカス(0.002)、肺(0.001)、血漿(0.001)

1) 低用量単回経口試験③のみ投与 168 時間後、他は投与（最終投与）72 時間後

⑤ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1) ②]で得られた低用量単回経口投与群①、高用量単回経口投与群及び低用量反復経口投与群の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1) ③]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 6 に示されている。

いずれの試料中も、親化合物が主要成分であり、代謝物は少量であった。また、未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で 10%TAR を超えなかった

メソトリオンは、ラット体内でほとんど代謝を受けないと考えられた。また、胆汁中に代謝物が、糞中に親化合物がほとんど検出されなかったことから、メソトリオンは腸内微生物によって代謝されると考えられた。（参照 10）

表6 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

試験群 標識体	投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
排泄試験 [phe- ¹⁴ C] メソトリオン	1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	尿	47	IV(5)、III(1)
			糞	3	III(2)、V(2)、II(1)、IV(1)
		雌	尿	53	II(1)
			糞	7	III(5)、II(2)
	100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	56	IV(3)、II(1)
			糞	8	III(5)、II(2)、V(2)
		雌	尿	59	II(1)
			糞	3	III(12)、V(2)、II(1)
	1 mg/kg 体重 (反復経口)	雄	尿	54	IV(4)、II(1)
			糞	1	III(6)、II(3)
		雌	尿	64	II(1)
			糞	1	III(7)、II(2)
胆汁中 排泄試験 [phe- ¹⁴ C] メソトリオン	50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	48	V(5)
			糞	2	III(8)、V(1)
			胆汁	8	IV(2)
		雌	尿	60	II(1)、III(1)
			糞	—	III(10)、IV(2)、II(1)
			胆汁	2	—
			胆汁	2	—
胆汁中 排泄試験 [cyc- ¹⁴ C] メソトリオン	50 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	43	IV(3)
			糞	1	—
			胆汁	11	IV(1)
		雌	尿	51	—
			糞	—	V(1)
			胆汁	3	—

(2) 動物体内運命試験 (マウス)

① 血中濃度推移

ICR マウス (一群雌雄各 27~30 匹) に [phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量または高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。

血中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

吸収は速やかであり、 T_{max} は、低用量群及び高用量群で投与 1 時間後であった。 $T_{1/2}$ は、低用量群で約 4 時間、高用量群で約 1 時間であった。(参照 11)

表 7 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	1	1	1	1
C _{max} (µg/mL)	0.06	0.08	5.04	14.3
T _{1/2} (時間)	4.18	4.22	1.00	0.92
AUC (µg・時間/g)	0.23	0.26	7.99	18.0

② 排泄

ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は、表 8 に示されている。なお、低用量単回経口投与による試験は 3 回実施された（試験①、②及び③：試験②は一群雌雄各 1 匹で実施）。試験②では投与後 24 時間、試験③では投与後 168 時間試料を採取し、他の試験では投与後 72 時間試料を採取した。

低用量試験②の雌を除き、79.0～94.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。低用量試験②の雌で排泄率が低かったのは、試料採取時間が短かったためと考えられた。また、低用量試験②の雌及び低用量試験③の雄以外では尿中排泄が主要排泄経路であった。

なお、低用量試験②では、呼気中の放射能を測定したが、投与後 24 時間の呼気中の放射能は、0.8%TAR 未満であった。（参照 11、12）

表 8 投与後 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率 (%TAR)

投与条件	1 mg/kg 体重 (単回経口)											
	①				②				③			
試験	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 12 時間	34.4	24.9	55.5	16.6	42.7	20.9	0.85	23.9	23.3	38.2	44.9	17.5
試験終了時まで ¹⁾	41.3*	37.7	59.5*	20.9	54.0*	25.8	11.0*	32.7	37.2*	47.0	59.4*	24.3
投与条件	100 mg/kg 体重 (単回経口)											
性別	雄				雌							
試料	尿	糞	尿	糞								
投与後 12 時間	57.9	22.0	65.0	18.1								
試験終了時まで ¹⁾	63.2*	27.3	70.2*	24.5								

注) 1) 低用量単回投与試験②では投与後 24 時間、③では投与後 168 時間、他の試験では投与後 72 時間
* : ケージ洗浄液を含む

③ 体内分布

ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

投与 1 時間後では、多くの組織で放射能濃度が血漿より高かったが、投与 168 時間後では、血漿より放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及びカーカスのみであったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。

また、排泄試験[1. (2) ②]における低用量単回投与試験①及び高用量単回投与群について、試験終了時（投与 72 時間後）の主要組織における残留放射能濃度が表 10 に示されている。肝臓及び腎臓で放射能濃度が高かった。（参照 11、12）

表 9 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	投与 1 時間後 (T_{max} 付近)	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.59)、消化管(0.55)、腎臓(0.46)、 膵臓(0.19)、副腎(0.18)、甲状腺(0.16)、 肺 (0.09)、心臓(0.08)、カーカス(0.08)、 筋(0.07)、腹部脂肪(0.07)、大腿骨(0.06)、 脾臓(0.05)、胸腺(0.05)、血漿(0.04)	肝臓 (1.02)、腎臓 (0.028)、カーカス (0.002)、血漿(<0.004)
	雌	肝臓(1.61)、腎臓(0.80)、消化管(0.47)、 甲状腺(0.24)、膵臓(0.15)、心臓(0.09)、 副腎(0.09)、肺 (0.08)、筋(0.06)、 胸腺(0.05)、子宮(0.05)、カーカス(0.05)、 脾臓(0.05)、血漿(0.05)	肝臓(0.971)、腎臓(0.471)、血漿(<0.004)
100 mg/kg 体重	雄	消化管(40.0)、腎臓(37.4)、カーカス(27.8)、 甲状腺(12.2)、肝臓(7.11)、精巣(6.46)、腹部 脂肪(5.89)、血漿(5.51)	肝臓(2.51)、カーカス(0.52)、 血漿(<0.29)
	雌	消化管(59.2)、腎臓(31.7)、血漿(7.25)	肝臓(2.91)、腎臓(0.63)、カーカス(0.29)、 血漿(<0.29)

表 10 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与条件	性別	投与 72 時間後
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	肝臓(2.84)、腎臓(0.19)、全血(0.021)、カーカス(0.013)、腹部脂肪 (0.009)、精巣(0.006)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、消化管(0.005)、心臓 (0.002)、大腿骨(0.002)、大腿筋(0.002)、血漿(<0.002)
	雌	肝臓(2.61)、腎臓(0.80)、心臓(0.006)、全血(0.006)、消化管(0.005)、腹部 脂肪(0.004)、カーカス(0.004)、肺(0.003)、大腿筋(0.001)、血漿(<0.001)
100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	肝臓(2.86)、全血(0.463)、腎臓(0.210)、消化管(0.192)、カーカス (0.136)、腹部脂肪(0.051)、血漿(<0.032)
	雌	肝臓(4.97)、腎臓(1.21)、全血(0.624)、腹部脂肪(0.258)、消化管(0.202)、 カーカス(0.183)、血漿(0.041)

④ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)②]における低用量単回投与試験①及び高用量単回投与群で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 11 に示されている。

いずれの試料中も、親化合物が主要成分であり、代謝物は少量であった。また、未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で 10%TAR を超えなかったメソトリオンは、マウス体内で尿及び糞中にほぼ未変化のまま排泄されると考えられた。(参照 12)

表 11 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回経口) 試験①	雄	尿	39	Ⅱ(<0.5)、Ⅲ(<0.5)
		糞	10	Ⅲ(4)、Ⅱ(2)
	雌	尿	58	
		糞	7	Ⅲ(2)、Ⅱ(<0.5)
100 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	61	Ⅲ(1)、ⅣまたはⅤ(1)、Ⅱ(<0.5)
		糞	9	Ⅲ(1)、Ⅱ(1)
	雌	尿	70	ⅣまたはⅤ(<0.5)
		糞	8	Ⅲ(2)、Ⅱ(1)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、とうもろこし(品種:ハイブリッド 3183)の播種直後に 280 g ai/ha の用量で散布(出芽前散布区)し、あるいは播種 28 日後に 164 g ai/ha の用量で散布(出芽後散布区)して、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの散布区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 12 に示されている。

表 12 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前散布区 280 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 27 日後	青刈り茎葉(植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 114 日後	茎葉(葉、苞皮、茎)
	散布 153 日後	乾燥子実(子実、穂軸)
	散布 154 日後	土壌
出芽後散布区 164 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 28 日後 (播種 55 日後)	青刈り茎葉(植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 86 日後	茎葉(葉、苞皮、茎)
	散布 125 日後	乾燥子実(子実、穂軸)
	散布 127 日後	土壌

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

散布直後の土壌中放射能濃度は、出芽前散布区及び出芽後散布区で、それぞれ 0.374 及び 0.149 mg/kg であったが、散布 154 日後（出芽前散布区）及び散布 127 日後（出芽後散布区）では、それぞれ 0.034 及び 0.012 mg/kg に減少していた。土壌中には親化合物及び代謝物Ⅱが存在した。

子実における放射能濃度は 0.013～0.014 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。青刈り茎葉よりも茎葉における放射能濃度が高かったことから、散布 27～28 日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されるものと考えられた。

青刈り茎葉における親化合物の残留濃度は 0.001～0.008 mg/kg であり、茎葉試料では定量限界未満であった。代謝物としてはⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅦが存在し、このうちⅢは、青刈り茎葉試料中で総残留放射能（TRR）の 12.2～13.2%、茎葉試料中で 13.6～28.2%TRR 存在した。また、出芽前散布区の青刈り茎葉試料中では、代謝物Ⅱが 19.7%TRR 存在したが、これは土壌中で生成されたⅡを吸収したものと考えられた。（参照 13）

表 13 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物（mg/kg）

処理区	出芽前散布区				出芽後散布区			
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸
試料採取時期 ¹⁾	27	114	153	153	28	114	125	125
総残留放射能濃度	0.356	0.795	0.013	0.020	0.244	1.066	0.014	0.027
親化合物	2.2	<0.4			0.4	<0.3		
代謝物Ⅱ	19.7	1.0			3.4	1.9		
Ⅲ	12.2	13.6			13.2	28.2		
Ⅳ	3.8	0.9			3.0	0.7		
Ⅶ	3.8	<1.2			3.6	<0.1		
その他 ²⁾	59.6	67.8			66.0	69.6		

注) 斜線：分析せず 親化合物及び代謝物の値は、試料中総残留放射能に対する割合（%TRR）

1) 散布後日数（日）を示した。 2) 可溶性画分のうち、未同定の複数の画分の合計。

(2) とうもろこし②

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、とうもろこし（品種：ハイブリッド 3183）の播種翌日（散布量 302 g ai/ha）及び播種 31 日後（散布量 179 g ai/ha）に散布し、播種 79 日後（最終散布 48 日後）に採取した青刈り茎葉及び播種 122 日後（最終散布 91 日後）に採取した茎葉及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

子実における残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。

親化合物は、いずれの試料でも検出限界以下であった。代謝物は、Ⅱ、Ⅲ、ⅣならびにⅡ及びⅢの抱合体が存在したが、いずれも 0.01 mg/kg (5.4%TRR) 以下であった。(参照 14)

表 14 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料	青刈り茎葉	茎葉	子実
試料採取時期 ¹⁾	79	122	122
総残留放射能濃度	0.27	0.57	0.03
親化合物	—	—	—
代謝物Ⅱ	0.01(3.3)	0.01(2.2)	—
Ⅱ抱合体	<0.01(2.2)	0.01(1.0)	—
Ⅲ	0.01(1.7)	0.01(1.7)	—
Ⅲ抱合体	0.01(2.3)	0.01(2.3)	—
Ⅳ	0.01(5.4)	—	—
未同定	0.14(45.7)	0.27(47.7)	0.01(46.9)

注) — : 検出限界以下、()内 : 総残留放射能に対する割合 (%TRR)

1) 播種後日数 (日) を示した

(3) とうもろこし③

[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、とうもろこし (品種 : ハイブリッド 3183) の播種直後に 307 g ai/ha の用量で散布 (出芽前散布区) し、あるいは播種 28 日後に 161 g ai/ha の用量で散布 (出芽後散布区) して、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの散布区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 15 に示されている。

表 15 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前散布区 307 g ai/ha	散布 27 日後	青刈り茎葉 (植物全体)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
		乾燥子実 (子実、穂軸)
出芽後散布区 161 g ai/ha	散布 28 日後 (播種 56 日後)	青刈り茎葉 (茎、葉)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
		乾燥子実 (子実、穂軸)

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

子実における総残留放射能濃度は 0.001~0.011 mg/kg であり、可食部への移行は

極めて少ないと考えられた。青刈り茎葉よりも、散布 153 日後の茎葉における放射能濃度が高かったことから、散布 27 または 28 日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されたと考えられた。

青刈り茎葉における親化合物の残留濃度は 0.001~0.002 mg/kg であった。代謝物としてはIVが存在した。また、炭水化物を含む成分に放射能が存在した。放射性残留物のほとんどは、シクロヘキサンジオン環由来の $^{14}\text{CO}_2$ の固定によるものと考えられ、[phe- ^{14}C]メソトリオンを用いた試験と結果が異なるのは、シクロヘキサンジオン環が、ベンゼン環より速やかに $^{14}\text{CO}_2$ に代謝されたことによると考えられた。

(参照 13)

表 16 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

処理区	出芽前散布区			出芽後散布区		
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	青刈り 茎葉	茎葉	子実
試料採取時期 ¹⁾	27	153	153	28	153	153
総残留放射能濃度	0.067	0.015	0.001	0.098	0.330	0.011
親化合物	3.0			1.0	—	
代謝物IV	10.4			6.1	—	
炭水化物を含む成分	56.7			68.4	34.2	

注) 斜線：分析せず —：検出限界以下

親化合物及び代謝物の値は、試料中総残留放射能に対する割合 (%TRR)

1) 散布後日数 (日) を示した

(4) らっかせい①

[phe- ^{14}C]メソトリオンを、らっかせい (品種：NCV11) の播種翌日に、305 g ai/ha の用量あるいは 796 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に採取した 50%成熟茎葉及び散布 153 日後に採取した乾燥植物体、さや及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中放射能分布及び代謝物は、表 17 に示されている。

また、796 g ai/ha 処理区で、散布 90 及び 153 日後の土壤中放射能濃度を測定した。散布直後の土壤中放射能濃度は 0.462mg/kg であったが、散布 153 日後には 0.106 mg/kg に減少していた。散布直後の土壤中親化合物の濃度は 0.355 mg/kg であったが、散布 90 日後には検出されなかった。また、土壤中には代謝物 II、III、IV及びVIが存在したが、いずれも 0.008 mg/kg 以下であった。

子実中の総残留放射能濃度は 305 g ai/ha 処理区で 0.013 mg/kg、796 g ai/ha 処理区で 0.037 mg/kg であった。

各試料中から親化合物は検出されず、代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅥが存在した。（参照 16）

表 17 らっかせい試料中放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

処理区	305 g ai/ha				796 g ai/ha			
	50%成 熟茎葉	乾燥 植物体	さや	子実	50%成 熟茎葉	乾燥 植物体	さや	子実
試料採取時期 ¹⁾	90	153	153	153	90	153	153	153
総残留放射能濃度	0.028	0.012	0.011	0.013	0.064	0.028	0.025	0.037
代謝物Ⅱ	12.3	5.1	3.6	—	10.7	6.4	9.6	2.4
Ⅲ	16.7	6.9	1.6	15.0	7.1	4.6	1.4	1.4
Ⅳ	—	—	—	6.9	—	—	—	—
Ⅵ	—	3.2	—	6.7	0.6	2.8	—	—

注) —：検出限界以下

代謝物の値は、試料中総残留放射能に対する割合(%TRR)

1) 散布後日数(日)を示した

(5) らっかせい②

[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、らっかせい(品種：NCV11)の播種直後に、327 g ai/haの用量あるいは836 g ai/haの用量で散布し、散布90日後に採取した50%成熟茎葉及び散布154日後に採取した乾燥植物体、さや及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

327 g ai/ha 処理区では、総残留放射能濃度が0.01 mg/kg以下であったので、代謝物の分析は実施されなかった。

836 g ai/ha 処理区における50%成熟茎葉、乾燥植物体、さや及び子実の総残留放射能濃度は、それぞれ0.020、0.011、0.015及び0.022 mg/kgであった。

50%成熟茎葉中には親化合物が痕跡程度存在した。また、代謝物Ⅳも存在したが、定量限界未満であった。その他の試料からは、親化合物は検出されず、代謝物は同定されなかった。子実中では、中性脂質、脂肪酸及びリン脂質から放射能が検出され(合計で47.6%TRR)、これらは[cyc-¹⁴C]メソトリオンが代謝されて生じた¹⁴CO₂が植物体内に取り込まれたものと考えられた。[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた試験と結果が異なるのは、シクロヘキサンジオン環が、ベンゼン環より速やかに¹⁴CO₂に代謝されたことによると考えられた。(参照 17)

(6) 水稻

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、水稻（品種：きらら397）の2～3葉期に92.1 g ai/ha または230 g ai/haの用量で田面水中に処理し、処理14、27、40及び109日（成熟期）後に採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。処理40日後に採取した植物体は穂部及び茎部に分け、処理109日後に採取した植物体は穀粒、もみ殻及び稲わらに分けて試験に供した。

水稻試料中放射能分布は表18に示されている。成熟期穀粒中の放射能濃度は0.010～0.019 mg/kgであった。

親化合物は、92.1 g ai/ha 処理区の処理14日後の地上部では、0.0098 mg/kg (15.0%TRR) 存在したが、同処理区の処理40日後の茎部では0.0010 mg/kg (5.0%TRR)、成熟期の稲わらでは0.0006 mg/kg (1.8%TRR) であった。

成熟期の穀粒中には、同定できるレベルの化合物は存在しなかった。その他の試料中には、代謝物としてⅡ、Ⅲ及びⅤが存在したが、92.1 g ai/ha 処理区の処理14日後の地上部で代謝物Ⅴが11.4%TRR、処理40日後の茎部で代謝物Ⅴ及びⅡの合計が11.1%TRR、230 g ai/ha 処理区の処理14日後の地上部でⅤ及びⅡの合計が14.1%TRR 存在した他は、5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。（参照18）

表18 水稻試料中放射能分布 (mg/kg)

処理後日数	試料	処理量 (g ai/ha)	
		92.1	230.2
14	地上部全体	0.065	0.254
27	地上部全体	0.033	0.069
40	穂部	0.006	0.012
	茎部	0.019	0.038
109 (成熟期)	穀粒	0.010	0.019
	もみ殻	0.010	0.033
	稲わら	0.032	0.066

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]メソトリオンまたは[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、水（自然水、土壌と同時に採取）と混和した砂壤土または砂土（ともに英国）に185～189 g ai/ha 相当量で添加し、好氣的湛水条件下で101日間、20±2℃、暗所でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に総処理放射能（TAR）の87.5～100%であったが、試験終了時（101日後）には、2.2～13.3%TAR に減少した。非抽出性放射能及び土壌抽出性放射能は試験開始時より増加し、試験終了時の非抽出性放射能は、砂壤土及び砂土でそれぞれ63.8～73.7及び44.7～64.5%TAR、抽出性放射能は、それぞれ7.6

～16.6 及び 22.9～25.1%TAR であった。¹⁴CO₂ 発生量は、砂壤土の[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区では試験終了時まで 5.5%TAR であったが、砂土の[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区では 15.6%TAR、[cyc-¹⁴C]メソトリオン添加区では 26.8～27.8%TAR であった。

水相及び底質中の親化合物は、添加直後より減少し、砂壤土では添加 28 日後、砂土では添加 28～56 日後には水相及び底質より検出されなくなった。両土壌とも [cyc-¹⁴C]メソトリオン添加区では分解物は同定されず、[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区では砂壤土で分解物Ⅲが、砂土でⅡ及びⅢが検出された。Ⅲは、水相/底質中で、砂壤土では最大 17.5%TAR、砂土では最大 19.2%TAR 存在したが、試験終了時には 3.8～13.8%TAR であった、Ⅱは、水相/底質中で、最大 7.9%TAR 存在したが、添加 56 日以降は検出されなかった。

メソトリオンの湛水条件における水相中推定半減期は、砂壤土及び砂土でそれぞれ 3 及び 6 日と算出された。水/底質系全体における推定半減期は、水相中とほぼ同程度であると考えられた。(参照 19)

(2) 好氣的土壤中運命試験①

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、シルト質壤土(米国)に 0.313 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 25℃、暗所で 121 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壌を用いた試験も実施された。

非滅菌土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には 103%TAR であったが、試験終了時(121 日後)には 25.8%TAR に減少し、非抽出性放射能が 25.9%TAR 存在した。¹⁴CO₂ の発生量は試験終了時に 37.6%TAR であった。

親化合物は、試験開始直後には 97.9%TAR であったが、試験終了時には 2.2%TAR であった。分解物としてⅡ及びⅢが存在したが、存在量は最大でそれぞれ 7.6 及び 9.7%TAR であり、試験終了時には両者とも 1%TAR 未満であった。

滅菌土壌中では、抽出された放射能は試験終了時に 88.2%TAR であり、非抽出性放射能は 12.0%TAR であった。親化合物は試験開始 16 日後に 84.2%TAR、試験終了時に 77.8%TAR 存在した。分解物Ⅱ及びⅢが検出されたが、いずれも 0.1%TAR 以下であったので、滅菌土壌中ではメソトリオンの分解はほとんど起こらないと考えられた。

非滅菌土壌における、好氣的条件下での[phe-¹⁴C]メソトリオン及び分解物Ⅱの推定半減期は、それぞれ 12.1 及び 1.1 日と算出された。(参照 20)

(3) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、シルト質壤土(米国)に 0.22 mg/kg となるように添加し、好氣的条件で 20℃、暗所で 56 日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には 99.1%TAR であったが、試験終

了時(56日後)には33.4%TARに減少し、非抽出性放射能が37.0%TAR存在した。¹⁴CO₂の発生量は試験終了時に24.5%TARであった。

親化合物は、試験開始直後には94.6%TARであったが、試験終了時には11.9%TARであった。分解物はⅡ及びⅢが存在したが、存在量は最大でそれぞれ5.8及び7.9%TARであり、試験終了時にはⅡは検出されず、Ⅲは7.9%TARであった。

好氣的条件下での[phe-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、14日と算出された。(参照21)

(4) 好氣的土壤中運命試験③

[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、シルト質壤土(米国)に0.348 mg/kgとなるように添加し、好氣的条件で25±1°C、暗所で180日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には93.4%TARであったが、試験終了時(180日後)には2.3%TARに減少した。非抽出性放射能は試験開始3日後より、6.8~15.9%TARの範囲内で推移した。試験終了時までには¹⁴CO₂の発生量が82.6%TAR発生した。

親化合物は、試験開始直後には81.3%TARであったが、試験開始58日後には5.0%TARに減少した。また、抽出された放射能の73%を占めていた。抽出物中で0.01 mg/kgを超える分解物は検出されなかった。

好氣的条件下での[cyc-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、13.5日と算出された。(参照22)

(5) 好氣的土壤中運命試験(分解物Ⅲ)

¹⁴C-AMBAを、埴土(英国)、シルト質壤土(米国)及び砂壤土(英国)に0.19~0.21 mg/kgとなるように添加し、好氣的条件で20±2°C、暗所で56日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験開始直後には84.0~96.4%TARであったが、試験終了時(56日後)には16.7~30.3%TARに減少し、非抽出性放射能が37.2~53.4%TAR存在した。¹⁴CO₂の発生量は試験終了時に13.9~42.7%TARであった。¹⁴CO₂以外に10%TARを超える分解物は存在しなかった。

好氣的条件下での分解物Ⅲの推定半減期は、埴土、シルト質壤土及び砂壤土でそれぞれ3、6及び2日と算出された。(参照23)

(6) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、水を加えたシルト質壤土(米国)に0.34 mg/kgとなるように添加し、嫌氣的湛水条件で25±1°C、暗所で365日間インキュベートする土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壌を用いた試験も実施された。

非滅菌区の水相中の放射能は、添加直後に71.2%TARであったが、試験終了時(試

験開始 365 日後) には、1.2%TAR に減少した。土壌中の放射能 (抽出性及び非抽出性の合計) は、試験開始直後の 22.8%TAR から、試験開始 30 日後の 72.6%TAR まで増加したが、試験開始 59 日後には 44.6%TAR まで減少した。試験開始 59 日後の土壌抽出性放射能及び非抽出性放射能は、それぞれ 27.7 及び 16.9%TAR であった。¹⁴CO₂ 発生量は、試験開始 275 日後に最大 11.2%TAR となった。

水相中の親化合物は、試験開始直後には 90%TAR であったが、試験開始 14 日後には 2.7%TAR となり、試験開始 30 日後以降は検出されなかった。土壌中では、試験開始 3 日後から増加して 7 日後に最大 18%TAR 存在したが、その後減少し、試験開始 30 日後には検出されなくなった。

水相及び土壌中には、分解物Ⅲ以外の分解物は同定されなかった。分解物Ⅲは、水相中では試験開始 14 日後に最大 9.2%TAR、土壌中では試験開始 30 日後に最大 38%TAR 存在した。

滅菌区の水相中の放射能は、添加 30 日後に 51.1%TAR、365 日後に 37.7%TAR であった。土壌中の放射能は、添加 30 及び 365 日後にそれぞれ 35.9 及び 48.3%TAR であった。¹⁴CO₂ 発生量は、1%TAR 以下であった。

嫌気的非滅菌土壌系 (水及び土壌) におけるメソトリオンの推定半減期は約 3.6 日と算出された。(参照 24)

(7) 嫌気的湛水土壌中運命試験②

[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、水を加えたシルト質壤土 (米国) に 0.32 mg/kg となるように添加し、嫌気的湛水条件で 25±2°C、暗所で 30 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に 72.6%TAR であったが、試験終了時 (試験開始 30 日後) には、6.5%TAR に減少した。土壌抽出物中の放射能は、試験開始直後から試験開始 14 日後にかけては、24.6~31.4%TAR であったが、試験終了時に 8.7%TAR まで減少した。土壌非抽出残渣中の放射能は、試験開始直後の 4.3%TAR から終了時の 62.1%TAR まで増加した。¹⁴CO₂ は、試験終了時まで 9.8%TAR 発生した。

水相及び抽出物中の親化合物は、試験開始直後には 102%TAR であったが、試験開始 14 日後には 9.3%TAR となった。

土壌抽出物中には、分解物が 2 種類存在したが、いずれも 10%TAR 未満であり、同定されなかった。

嫌気的湛水土壌系 (水及び土壌) におけるメソトリオンの推定半減期は約 4.1 日と算出された。(参照 25)

(8) 土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]メソトリオンまたは[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、シルト質壤土 (米国) に約 300 g ai/ha (64.4 mg/kg) となるように添加した後、20~24°C で 14~15 日間キセノン光 (光強度: 455~508 W/m²、測定波長: 300~800nm) を照射して、土壌表面光

分解試験が実施された。[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた試験は2種類実施された。

いずれの試験においても、親化合物は急速に分解を受け、推定半減期は[phe-¹⁴C]メソトリオンで9.63または15.2日（東京春の太陽光下に換算して45.0または77.9日）、[cyc-¹⁴C]メソトリオンで15.8日（東京春の太陽光下に換算して73.9日）と算出された。

主要分解物は¹⁴CO₂であり、試験終了時までには、[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区では5.9～14.4% TAR、[cyc-¹⁴C]メソトリオン添加区では44.4% TAR 発生した。[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区では、その他分解物Ⅱ及びⅢがそれぞれ最大で11.5及び8.3% TAR 存在した。（参照26）

（9） 土壤吸脱着試験

1種類の国内土壤 [火山灰土（群馬）] 及び4種類の海外土壤 [砂壤土（米国）、壤土（仏国）、シルト質壤土（米国）及び埴壤土（英国）] を用いて、メソトリオンの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は0.16～2.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は19～58であった。脱着係数 K^{des} は0.28～3.0、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des_{oc}}$ は33～130であった。脱着段階後の値はすべて吸着段階後の値より高く、メソトリオンの吸着が可逆性ではないことが示された。

（参照27、28）

（10） 土壤吸着試験（分解物Ⅱ及びⅢ）

4種類の海外土壤 [壤土（英国）、砂土（英国）、砂壤土（米国）及びシルト質壤土（米国）] を用いて、分解物Ⅱ及びⅢの土壤吸着試験が実施された。

分解物Ⅱの、Freundlich の吸着係数 K^{ads} は<0.1～0.42、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は<7～14であった。

代謝物Ⅲの、Freundlich の吸着係数 K^{ads} は0.29～4.67、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は22.7～158であった。（参照29、30）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]メソトリオンまたは[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、pH 4、5 及び 7（いずれも酢酸緩衝液）、pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、0.98～1.02 mg/L となるように加えた後、25°C、暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。また、[phe-¹⁴C]メソトリオンのみ、50°Cで 5 日間インキュベートする試験を実施した。

いずれの試験区でも、メソトリオンは試験終了時に 91.7～97.2% TAR 存在し、本試験条件下では加水分解はほとんどないと考えられた。（参照 31）

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]メソトリオンまたは[cyc-¹⁴C]メソトリオンを、pH 7 の滅菌リン酸緩衝液にそれぞれ 2.24 または 2.15 mg/L となるように加えた後、24～25°Cでキセノン光（光強度：529 W/m²、測定波長：300～800 nm）を 16 日間（暗対照区については 19 日間）連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[phe-¹⁴C]メソトリオン及び[cyc-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、それぞれ 34.4 及び 31.2 日（東京春の太陽光下に換算してそれぞれ 184 及び 167 日）と算出された。

分解物として、[phe-¹⁴C]メソトリオン添加区ではⅡが検出されたが、緩衝液中の放射能の 4%を超えることはなかった。[cyc-¹⁴C]メソトリオン添加区では主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、試験終了時には 18.8% TAR 発生した。

暗対照区では、メソトリオンの分解は認められなかった。（参照 32）

(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

[phe-¹⁴C]メソトリオンを、滅菌自然水（池水：英国、pH 7.37）に約 8 mg/L となるように加えた後、25±2°Cでキセノン光（光強度：39.4 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を 25 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

メソトリオンの推定半減期は 12.1 日（東京春の太陽光下に換算して 61.2 日）と算出された。主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、試験終了時に 22.8% TAR であった。他に 8 種類以上の分解物が存在したが、いずれも 10% TAR 未満であり、そのうちⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤが同定された。

暗対照区ではメソトリオンの分解は認められなかった。（参照 33）

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（宮城）、腐植質火山灰土（熊本）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・砂質壤土（福島）を用いて、メソトリオン、分解物Ⅱ及びⅢを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 19 に示されている。（参照 34）

表 19 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）	
				メソトリオン	メソトリオン+ 分解物Ⅱ及びⅢ
容器内 試験	水田状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	1	2
			腐食質火山灰土	3	3
	畑地状態	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	2	3
			洪積土・砂質壤土	7	20
圃場 試験	水田状態	100 ^G g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	7
			腐食質火山灰土	4	6
	畑地状態	182 ^{WP} g ai/ha	火山灰土・軽埴土	5	7
			洪積土・砂質壤土	1	6

1) : 容器内試験では原体、圃場試験では G : 粒剤または WP : 水和剤を使用

6. 作物残留試験

水稻及びとうもろこしを用いて、メソトリオン及び代謝物Ⅱを分析対象化合物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。

全試験区において、メソトリオン及び代謝物Ⅱの残留値は、定量限界（0.002～0.01 mg/kg）未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。（参照 35、36）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 37)

表 20 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	Wistar ラット	雄 3 雌 3	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし	
	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群の雌で探索行動の亢進、姿勢及び歩行の異常、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で、身づくろい行動亢進、落ち着きのなさ、振戦及び痙攣、死亡 (2 例)
	自発運動量	ICR マウス	雄 18	0, 20, 100, 250, 500, 1,000, 2,000 (経口)	250	500	自発運動量の低下
	麻酔作用	ICR マウス	雄 8	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 10	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
自律神経系・平滑筋	炭末輸送能	Hartley モルモット 摘出回腸	雄 13	$10^6, 10^5, 10^4$ M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	投与による影響なし また、ACh、His、バリウムによる収縮反応に影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸 循環 器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0,500、 1,000、2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投 与群で平均血圧低 下、心拍数低下、死 亡 (2 例) 2,000 mg/kg 体重投 与群で平均血圧低 下、心拍数低下、心 電図波形の変化 (T 波平坦化)
骨格 筋系	神経筋 接合部	Wistar ラット 摘出横隔膜	雄 8	10 ⁶ 、10 ⁵ 、10 ⁴ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ M	—	投与による影響なし
消 化 管	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0,500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎 臓	尿量・比重・ 尿中電解質 排泄能	Wistar ラット	雄 6	0,500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投 与群でナトリウム、 クロール排泄量減 少傾向

注) 検体は、経口投与試験では注射用水に溶解し、*in vitro* 試験では DMSO に溶解して用いた

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

メソトリオン原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 38~40)

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.75	>4.75	

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

メソトリオンの代謝物Ⅱ及びⅢのラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 41、42)

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物Ⅱ及びⅢ)

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Ⅱ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物Ⅲ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 脱イオン水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡例は認められず、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動量、脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 43)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する軽度の刺激性が観察された。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 44、45)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 46)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、125、1,250 及び 12,500 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	125 ppm	1,250 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	11	112	1,110
	雌	0.1	13	126	1,210

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,250 ppm 以上投与群の雌雄で、受け皿の敷き紙に黄色または紫色あるいはその両方の着色が認められたが、これはチロシン分解産物であるフェノール類が排泄されたことに起因したものと考えられた。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄：0.09 mg/kg 体重/日、雌：0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC、PLT 減少 ・ CK 増加
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制 ・ 角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・ T.Bil 増加
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・ Cre 増加 ・ 肝及び腎補正重量増加 ・ 角膜炎 ・ 尿細管上皮硝子滴沈着増加 (125 及び 1,250 ppm 投与群) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG、Cre 増加 ・ 肝補正重量²増加 ・ 角膜炎
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、2.5、5.0、7.5 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 最終体重を共変量として補正した数値 (以下同じ)。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	5.0 ppm	7.5 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	0.41	0.63	12.5
	雌	0.23	0.47	0.71	14.5

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、5.0 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³の増加が、150 ppm 投与群の雌で眼球混濁、角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日）、雌で 7.5 ppm（0.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・ ALT、AST 増加	・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ PLT 減少 ・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 角膜炎
7.5 ppm 以上	・ 眼球混濁 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ 角膜炎 ・ 角膜上皮損傷（7.5 ppm 投与群のみ）	7.5 ppm 以下毒性所見なし
5.0 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	
2.5 ppm	毒性所見なし	

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.4	61.5	1,210
	雌	2.4	12.4	80.1	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び無機リン増加が、同群の雌で Ure 減少が、350 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたが、病理組織学的検査において、関連する変化が認められなかったため、これらの影響の毒性学的意義は小さいと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で RBC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：61.5 mg/kg 体重/日、雌：80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ひげ数減少、脱毛 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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、100、600 及び 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で耳の発赤、耳介肥厚、耳道開口部湿性びらんが、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿及び糞の変色（黄緑色）、被毛の黄色着色（四肢、胸部腹側）が認められたが、尿、糞及び被毛の着色はチロシン分解物が排泄されたことに起因し、耳の病変は排泄されたフェノール類（チロシン分解物）に動物が接触したことにより生じた変化と考えられた。

本試験において、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC 増加、MCH 及び MCV の減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 50）

表 29 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ Cre、Ure、Chol 減少 	
600 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ Alb、TP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ カリウム減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、100 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 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 30 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	8.25	403
	雌	0.23	9.29	467

100 ppm 投与群の雄 1 例が、一般状態が悪化したために切迫と殺されたが、検体投与に関連した死亡または切迫と殺例はなかった。

5,000 ppm 投与群の雌及び 100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁 (不透明～完全混濁) 及び角膜血管新生が、100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少が認められた。

FOB、自発運動量、神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌で、脳絶対重量の減少が認められたが、体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 ppm (雄 : 0.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0.23 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 51)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

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、100 及び 600 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、痙攣、体温低下、徐脈、急激な体重減少等を示したため、切迫と殺された。この個体は Neu の増加を伴う WBC 増加、Lym 及び Eos 減少、RBC、Hb 及び Ht 増加、角膜混濁等を示した。

血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群の雌雄でチロシン濃度の用量相関性の増加が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた角膜炎及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた肝、腎及び甲状腺重量増加は、血漿中チロシン濃度の増加に起因したものと考えられたが、臓器重量の増加は、投与に関連した病理所見が認められないことから、毒性所見とは考えられなかった。

尿中の遊離あるいは抱合フェノール類を分析したところ、検体の投与量と相関性は認められなかったものの、全投与群の雌雄で対照群に比べ尿中の遊離フェノール類が増加した。

一般症状観察、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、指間嚢胞、皮膚炎/毛包炎等の皮膚の変化が認められたが、これらの変化は、本剤の投与によって血漿中チロシン濃度が上昇し、チロシン分解物が尿中に排泄されることで尿中に増加した遊離フェノール類が、動物の皮膚に接触し、長期間皮膚が刺激された結果生じたものと考えられた。

また、一般症状観察において、被毛への着色、尿及び糞の着色が認められたが、これはチロシン分解物が排泄されたことに起因したものであり、毒性所見とは考えられなかった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌あるいは雄で、ALT 及び無機リンの増加が認められたが、一過性であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、600 mg/kg/日投与群の雌雄で MCH 及び MCV の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 52)

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

表 31 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水晶体混濁 ・ MCH、MCV 減少 ・ Ure、Chol、Cre、T.Bil 減少 ・ 角膜混濁 ・ 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺 (1 例) ・ 水晶体混濁 ・ 体重増加抑制 ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ T.Bil 減少 ・ 角膜炎
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、100 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	6.48	160
	雌	0.57	7.68	190

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 34 に示されている。

雄では、各投与群で生存率が 25～31%に低下したため、92～98 週で試験を終了した。しかし、生存率について、対照群と統計学的な有意差は認められなかった。雌は 104 週間投与を継続し、生存率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雌及び 7.5 ppm 以上投与群の雄で被毛の尿着色が、また 2,500 ppm 投与群の雌雄で受け皿の敷き紙に黄色あるいは紫色の着色が認められたが、これらは検体投与によってチロシン代謝物であるフェノール類が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

尿検査において、100 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) が排泄されたことに関連した変化と考えられた。

2,500 ppm 投与群の雌で、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。発生率は 6.5%であり、背景データ (0～4%) をわずかに上回った。これは、本剤投与により血漿チロシン濃度が増加し、甲状腺ろ胞細胞が持続的に刺激されたことが主たる原因と考えられた。

本試験において、7.5 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雄で 7.5 ppm (0.48 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 7.5 ppm (0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ ALP 減少 ・ 尿量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ T.Bil 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝蒼白化 ・ 肺炎 ・ 随意筋の退行性筋変性
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率減少 ・ PLT 減少 ・ 尿比重増加、尿 pH 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ MCH、MCV 増加、PLT 減少 ・ 腎蒼白化 ・ 角膜炎 ・ 腎間質単核細胞浸潤 ・ 甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う） ・ 坐骨神経脱髄
7.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 眼球混濁 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ TP、Alb 減少 ・ 腎淡明化 ・ 腎表面粗造及び腎嚢胞 ・ 副腎淡明化 ・ 肝淡明化 ・ 角膜炎 ・ 肝細胞脂肪空胞化 ・ 慢性糸球体腎症 ・ 甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う） ・ 坐骨神経脱髄 	7.5 ppm 毒性所見なし

表 34 甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64
投与群 (ppm)	0	7.5	100	2,500	0	7.5	100	2,500
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	3	1	0	1	1	4*

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05

(3) 1年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、350 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 年間発がん性試験が実施された。

表 35 1 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	7.8	56.2	1,110
	雌	2.1	10.3	72.4	1,490

検体投与に関連した死亡例はなかった。7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率減少、肝補正及び比重量増加が、同群の雌で腎補正及び比重量増加、胆嚢上皮の好酸性変化が認められた。

尿中ケトン体は、雌雄とも用量相関性に増加が認められたが、これはチロシン代謝物の 4-HPPA が尿中に排泄されたことに関連した影響であり、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 350 ppm (雄 : 56.2 mg/kg 体重/日、雌 : 72.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 54)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、350 及び 3,500/7,000 ppm⁴ : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

⁴ 試験開始後 7 週間までは 3,500 ppm で投与、その後 7,000 ppm として試験終了時まで投与。

表 36 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	350 ppm	3,500/7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	49.7	898
	雌	1.8	63.5	1,100

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

生存率に検体投与の影響は認められなかった。

350 ppm 投与群の雄で肝絶対、補正及び比重量増加が、同群の雌で腎絶対、補正及び比重量増加が認められたが、同群の雌雄で関連する病理所見が認められなかったため、350 ppm 投与群の雌雄における肝及び腎重量変化は、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3,500/7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、350 ppm 以上投与群の雌で胆嚢上皮の好酸性変化が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm (49.7 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (1.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 55)

表 37 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 唾液腺萎縮 ・ 肝絶対、補正及び比重量増加 ・ 脾臓リンパ球増生 ・ 包皮腺炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎絶対、補正及び比重量増加
350 ppm 以上	350 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胆嚢上皮の好酸性変化
10 ppm		毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、10、100 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 38 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.3	1.1	11.6	278
		雌	0.3	1.2	12.4	307
	F ₁ 世代	雄	0.3	1.1	11.7	297
		雌	0.3	1.2	12.3	316

注) F₂ 世代は、離乳後 14 週間検体投与後、各投与群を、そのまま投与を継続した群（継続群）と、投与を中止して対照飼料を与えた群（回復群）の二群に分けた。

親動物及び児動物における各投与群（継続群）で認められた毒性所見は、それぞれ表 39 に示されている。

また、児動物の血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群で高チロシン血症が認められた。全体的に、雌より雄でチロシン濃度が高値であった。回復群では、F₂ 及び F₃ 児動物のいずれも対照群と同等の値に回復した。

本試験において、親動物では、10 ppm 以上投与群の雄で腎絶対、補正及び比重増加等が、雌で摂餌量減少が、児動物では、10 ppm 以上投与群で腎盂拡張等が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 2.5 ppm（P 雄：0.3 mg/kg 体重/日、P 雌：0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.3 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 2.5 ppm（F₁ 雄：0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：0.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：0.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 56）

（児動物生存率の低下とチロシンの関連に関しては、[14. (9)] を参照）

表 39 3 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		親：F ₂ 、児：F ₃	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・体重増加抑制	・眼球混濁 ・腎補正重量増加	・水腎症	・腎盂拡張	・腎盂拡張 ・水腎症	・摂餌量減少（哺育期間中） ・水腎症
	100 ppm 以上	・眼球混濁 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・角膜炎（血管新生を伴う）	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・角膜混濁、角膜血管新生 ・角膜炎（血管新生を伴う）	・眼球混濁 ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・角膜混濁 ・角膜血管新生	・眼球混濁 ・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・角膜炎（血管新生を伴う） ・水腎症	・眼球混濁 ・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生	・眼球混濁 ・角膜混濁 ・角膜血管新生

	10 ppm 以上	・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし	・腎盂拡張 ・腎絶対、補正及び比重量増加 ・角膜炎（血管新生を伴う）	摂餌量減少（哺育期間中）	・食餌効率減少 ・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし
	2.5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	2,500 ppm	・眼瞼閉鎖 ・眼脂発現 ・生後 22 日生存率低下		・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・腎絶対、補正及び比重量増加（雌雄） ・水腎症（雌雄）		・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・水腎症（雄）	
	100 ppm 以上	・眼球混濁 ・腎盂拡張（雌） ・角膜炎（血管新生を伴う、雌雄） ・水腎症（雌雄）		・眼球混濁、眼脂発現 ・腎盂拡張（雌） ・角膜炎（血管新生を伴う、雌雄）		・眼球混濁 ・水腎症（雌）	
	10 ppm 以上	・腎盂拡張（雄）		・生存児数減少 ・腎盂拡張（雄）		10 ppm 以下毒性所見なし	
	2.5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし			

注) ・児動物の所見は、雌雄が区別できるものは雌雄を示した

・F₂ 親動物及び F₃ 児動物の所見は、いずれも継続群の所見を示した

(2) 2 世代繁殖試験 (マウス)

Alpl:AP_rCD-1 マウス (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体:0、10、50、350、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40 2 世代繁殖試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.1	10.2	71.4	312	1,470
		雌	2.4	12.0	84.4	372	1,630
	F ₁ 世代	雄	2.1	10.0	71.3	302	1,440
		雌	2.4	11.4	80.5	354	1,670

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 41 に示されている。

また、児動物の血漿チロシン濃度を測定した。血漿中チロシン濃度は用量相関性に増加し、投与によりチロシン血症が誘起されたことが示唆された。

全投与群の児動物で眼脂が認められ、7,000 ppm 投与群において眼脂の観察された腹の頻度が有意に増加した。

本試験において、親動物では、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、

児動物では 1,500 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 350 ppm (P 雄 : 71.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 84.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 71.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 80.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 57)

表 41 2 世代繁殖試験 (マウス) 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	7,000 ppm	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	・体重増加抑制	・眼球混濁 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・眼球白内障性変化	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・摂餌量減少	1,500ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制、 摂餌量減少
	350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	7,000 ppm	・包皮分離遅延 ・眼球白内障性変化		・包皮分離遅延	
	1,500 ppm 以上	・低体重		・低体重 ・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	
	350 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群において摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められた。また、尿による被毛の着色及び糞の着色 (ピンク色あるいは紫色) も認められたが、これは検体投与により、チロシン分解産物である 4-HPPA 等が尿中に排泄されたことに起因した変化と考えられ、毒性所見と考えられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。全投与群において、頸椎体未骨化、歯突起未骨化などの骨化遅延及び短小過剰肋骨の発生が増加し、骨格異常あるいは骨格変異を有する胎児の発生頻度が上昇し、手足骨格の骨化進行度が低下した。しかし、検体投与に起因する奇形は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 58)

(4) 発生毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 23~26 匹) の妊娠 4~17 日に、強制経口 (原体 : 0、10、60、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒 : 水) 投与して、発生毒性試験が実施された。本試験における対照群 (0 mg/kg 体重/日投与群) は、マウス胎児の骨格発達におけるばらつきの程度を検討する目的で二群が設定された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、600 mg/kg 体重/日投与群で、頸椎体未骨化、歯突起未骨化、胸骨分節不完全裂等の骨化遅延が認められたが、検体投与に起因する奇形は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 600 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 59)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15~20 匹) の妊娠 8~20 日に強制経口 (原体 : 0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で体重減少及び一般状態の悪化が認められたので、切迫と殺した。500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、100 mg/kg 体重/日投与群の発生率は背景データの範囲内にあり、追加試験[14. (10)]では、500 mg/kg 体重/日単独投与では流産の発生を再現できなかったことから、検体投与による毒性影響と考えられなかった。

胎児では、外表、内臓及び骨格に検体投与に起因した奇形は認められず、内臓異常あるいは変異の増加も認められなかった。骨格については、検体投与に起因する異常の増加は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群において、骨格変異の認められた胎児の発生率が増加した。認められた変化のうち、椎骨数過剰及び完全過剰肋骨の発生率増加は、腹単位での解析及び背景データとの比較から検体投与による影響と考えられた。これらの他に、歯突起不完全骨化等の骨化遅延が全投与群で認められ、これらの骨格変異あるいは骨化遅延は、検体投与による血中チロシン濃度の上昇との関連性が示唆されている ([14. (10)]参照)。

本試験における無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 60)

13. 遺伝毒性試験

メソトリオンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。結果は表 42 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、メソトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 61~65)

表 42 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> (WP2P、WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	125~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	250~2,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

メソトリオンの代謝物Ⅱ及びⅢの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 43 に示されており、いずれも陰性であったので、代謝物Ⅱ及びⅢに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 66、67)

表 43 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物Ⅱ及びⅢ)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物Ⅱ	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2、WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物Ⅲ				陰性

注) +/-S9 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 90日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[10. (1) 及び(2)]で認められた、肝及び腎の重量増加について回復性を検討するため、Wistar ラット（一群雄8匹）を用いた混餌（原体：0、5、100及び2,500 ppm：平均検体摂取量は表44参照）投与による90日間亜急性毒性及び回復試験が実施された。

2,500 ppm 投与群には、それぞれ4群を設け、投与終了後、回復期間をそれぞれ1、2、4、及び9週間とした。5.0及び100 ppm 投与群にはそれぞれ3群を設け、回復期間をそれぞれ2、6及び9週間とした。

表44 90日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.37	7.52	192

検体投与に関連した死亡はなく、2,500 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の減少、100 ppm 以上投与群で眼球混濁及び角膜混濁、全投与群で肝及び腎重量（絶対、補正及び比重量）増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

回復期間中には、眼への影響は回復し、体重、肝及び腎重量の変化には軽減が認められた。

血漿中チロシン濃度については、投与前約130 μM であったが、投与後14週で用量相関的に10~20倍に増加した。回復4週間で対照値の範囲に戻ったが、回復速度は2,500 ppm 群では他の群より遅かった。肝臓4-HPPDase活性は対照で約0.8~1.0 $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ 蛋白であったが、本剤投与により用量相関的に著しく減少し100 ppm 群以上で対照の4%程度のレベルとなった。回復性がみられたが、回復9週でなお対照の約70%のレベルであった。チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性は、対照で約2 $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ 蛋白であったが、投与により約2倍程度に増加し、回復期間に対照群と同等の値に戻った。（参照68）

(2) 90日間亜急性毒性試験（体重等の変化の用量相関性：ラット）

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[10. (1) 及び(2)]で認められた、体重の変化、肝及び腎の重量増加について用量相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雄12匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、50及び125 ppm：平均検体摂取量は表45参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	20 ppm	50 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.9	1.7	4.3	10.7

125 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少が認められた。眼球混濁は全投与群で認められた。

本試験において、全投与群で肝及び腎絶対、補正及び比重量の増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

90 日間亜急性毒性及び回復試験[14. (1)]及び血中チロシン濃度測定[14. (3)]より、肝臓及び腎臓の重量増加は血漿中チロシン濃度と相関が認められたが、投与量が一定量（雄：7.5 ppm）を超えると反応が横ばい状態となった。肝臓及び腎臓の病理組織学的所見では、毒性を示唆する所見はなく、肝臓では血漿中の高濃度アミノ酸処理により誘発された機能亢進性の肥大を反映していると考えられた。したがって、肝臓及び腎臓で認められた重量増加は、投与の影響ではあるが、毒性所見とは考えられなかった。（参照 69）

（3）血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）①

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度の上昇と、眼、体重及び臓器重量の変化の相関関係を検討するため、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1、3、4、5、7.5、10 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性用量反応試験（雄ラット）の平均検体摂取量

投与群	0.5 ppm	1 ppm	3 ppm	4 ppm	5 ppm	7.5 ppm	10 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.04	0.09	0.27	0.35	0.44	0.67	0.89	8.96

本試験の結果、100 ppm 投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少、7.5 ppm 以上投与群で角膜混濁、5 ppm 以上投与群で腎補正重量増加が、4 ppm 以上投与群で肝補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は、対照群約 110 μM に対し、0.5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 群では約 30 倍に達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 0.3 $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ 蛋白であったが、投与群では 0.5 ppm 以上で用量相関的に抑制され、100 ppm 群では対照比 3%に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/分/mg 蛋白に対し 3 ppm 以上投与群で約 1.5 倍のレベルでプラトーに達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合

型フェノールが低くなった。(参照 70)

(4) 血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）②

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雌 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、10、50、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性用量反応試験（雌ラット）の平均検体摂取量

投与群	1 ppm	5 ppm	10 ppm	50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.09	0.48	0.95	4.82	9.54	94.8	237

本試験の結果、2,500 ppm 投与群で摂餌量減少、1,000 ppm 以上投与群で角膜混濁、50 ppm 以上投与群で肝実重量及び補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は対照群約 120 μ M に対し、5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 群では約 10 倍、2,500 ppm 群では約 15 倍に達し、その後 14 週までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 1.4 μ L/分/mg 蛋白であったが、1 ppm 以上の投与群では用量相関的に抑制され、1,000 ppm 以上投与群では、対照比 1 %に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/分/mg 蛋白に対し 5 ppm 以上投与群で約 2 倍のレベルでプラトーに達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。(参照 71)

(5) 血中チロシン濃度：90 日間亜急性用量反応試験（マウス）

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との用量相関関係を検討するため、ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、50、100、350、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性用量反応試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	50 ppm	100 ppm	350 ppm	1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.16	1.69	8.49	18.0	58.5	179	600	1,220
	雌	0.19	1.94	10.8	20.5	72.7	215	715	1,440

本試験の結果、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で食餌効率減少が認められた。

血中チロシン濃度は対照約 170 μM に対し 1 ppm 群以上で用量相関的に有意に増加し 100 ppm 以上投与群で約 800 μM のレベルでプラトーに達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は、対照群で約 0.2 $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ 蛋白であったが、1 ppm 以上投与群では用量相関的に抑制され、7,000 ppm 投与群では対照比 9% に低下した。TAT 活性は、対照群で約 10 $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ 蛋白に対し、100 ppm 以上投与群で約 1.2~1.5 倍のレベルに、有意に増加した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールの比率が低くなった。（参照 72）

（6）眼毒性病変の発現及び回復性の検討（ラット）

メソトリオン投与により誘発される眼病変の、投与中止による回復性を明らかにするため、Wistar ラット（対照群：雄 16 匹、投与群：雄 40 匹）に 90 日間混餌（原体：0、2,500 ppm）投与して、眼毒性病変の発現及び回復性が検討された。

投与群で認められた角膜混濁については、病理組織学的には角膜上皮損傷、角膜炎、虹彩前癒着であった。8 週間の回復期間をおくと角膜炎は消失したが眼科検査で癒痕化した血管新生が認められた個体では、角膜に血管残存が認められた。（参照 73）

（7）チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討（ラット）

L-チロシン投与によりラットで誘発される眼病変の発現を経時的に検討するため、Wistar ラット（一群雄 8 匹）に 21 日間混餌（L-チロシン：0、0.5、1.0、2.5 及び 5.0%）投与して、眼毒性病変の形態及び病理組織学的な検討がなされた。

本試験において 2.5% 以上の L-チロシン添加低蛋白飼料投与により投与後 3~4 日で高頻度に角膜病変（眼科検査では混濁、病理検査では角膜炎）が誘発されることが確認された。（参照 74）

（8）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験（ラット）

検体の低用量、長期投与時の眼に対する慢性毒性を検討するために、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験時に、Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：1 及び 2.5 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 年間の補足試験が実施された。

表 49 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	2.5 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.16
	雌	0.08	0.19

全投与群の雄で、体重増加抑制、副腎淡明化、腎表面粗造及び腎嚢胞、肝淡明化が認められたが、眼以外の病理組織学的検査を実施していないことから、投与との関連性は不明である。雌では検体投与の影響は認められなかった。また、全投与群雌雄で、眼に対する検体投与の影響は認められなかった。（参照 53）

（9）1 世代繁殖試験（ラット）

3 世代繁殖試験 [12. (1)] における児動物生存率の低下とチロシンの関連を調べるため、Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠確認日から分娩 5 日後まで（約 4 週間）、メソトリオン（原体：0、2,500 ppm）及びチロシン（0、0.5、1 及び 2%、w/w）を混餌投与する 1 世代繁殖試験が実施された。

児動物の生存率については表 50 に示されている。メソトリオン 2,500 ppm 投与群において、3 世代繁殖試験と同様に児動物の生存率が低下し、チロシン併用投与により児動物の生存率はさらに低下した。血漿中チロシン濃度と比較して、生存率低下はチロシン濃度増加に関連した変化であることが示唆された。（参照 75）

表 50 1 世代繁殖試験（ラット）における児動物生存率

メソトリオン (ppm)	0				2,500			
	0	0.5	1	2	0	0.5	1	2
チロシン (%)								
血漿中チロシン濃度 (μM)	182	200	209	293	2,050	2,640	2,010	3,480
生後 5 日一腹平均 生存児総数	11.1	10.7	10.7	10.9	9.67	8.54*	5.20**	— ¹⁾
総死亡率 (%)	6.9	7.3	3.0	8.7	14.5	22.5*	43.2**	—

1) 2,500 ppm（チロシン 2%添加）群については、母動物の体重増加抑制及び眼球混濁等の一般状態が重篤であったため、試験を中止した。

* : <0.05、** : <0.001 (Student の t 検定)

（10）発生毒性試験（ウサギ：追加試験）

発生毒性試験（ウサギ） [12. (5)] で、母動物で観察された流産及び胎児で観察された骨化遅延がメソトリオン投与によるものか、血漿中過剰チロシンによるものか検討するため、NZW ウサギ（一群雌 17～18 匹）の妊娠 8～20 日にメソトリオンを強制経口（原体：0、500 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与及びチロシン混餌（1%）投与して、発生毒性試験が実施された。試験群の設定は表 51 に示されている。

表 51 発生毒性試験（ウサギ：追加試験）の試験群

試験群	メソトリオン（強制経口）	チロシン（混餌）
I：対照群	0 mg/kg 体重/日	0 %
II：チロシン単独投与群	0	1
III：検体単独投与群	500	0
IV：検体+チロシン併用投与群	500	1

母動物では、IV群で流産が1例認められたが、流産はこの1例であり、メソトリオン投与による流産は再現されなかった。IV群で、体重増加抑制が認められた。血漿中チロシン濃度は、II、III及びIV群の順に増加し、いずれもI群より高値であった。

胎児では、椎骨数過剰、完全過剰肋骨突起不完全骨化に関して、母動物の血漿中チロシン濃度と正の相関が認められたので、これらの変化は検体投与により、血漿中チロシン濃度が上昇したことに起因すると考えられた。（参照 76）

（1 1）代謝物IIの4-HPPDase 活性に対する影響

代謝物IIの4-HPPDase 活性に対する影響を調べるため、Wistar ラット由来の肝サイトゾルを用いた *in vitro* 4-HPPDase 活性測定試験（代謝物II：0、0.02 及び 20 μ M）が、メソトリオン及び4-HPPDase 阻害剤 NTBC（2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン）を陽性対照として実施された。

代謝物IIの20 μ M の濃度において、4-HPPDase 活性の弱い阻害が認められたが、0.02 μ M の濃度においては4-HPPDase 活性阻害は全く観察されなかった。

（参照 77）

（1 2）ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定

ヒト志願者（一群男性3名、年齢18～55歳、体重60～90 kg）に、メソトリオンを単回カプセル経口（原体：0.1、0.5 及び 4 mg/kg 体重）投与して、血漿中チロシン濃度及び尿中のマーカーについて検討された。

本試験の結果、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度は投与前の109 μ M と比較して309 μ M と高値を示し、尿中にチロシン代謝物である4-ヒドロキシフェニル酢酸（4-HPAA）及び4-HPPA が認められたが、血漿中チロシン濃度及び尿中代謝物は、ともに投与後24時間で投与前の値に回復した。このことから、メソトリオン投与による、ヒトにおける4-HPPDase 活性阻害は、投与後24時間までに回復すると考えられた。

メソトリオンの、ヒトにおける半減期は約1時間と推定され、投与量の大部分が、投与後12時間以内に尿中に排泄された。

メソトリオン投与による毒性学的な影響は、4 mg/kg 体重においても認められず、投与前後の眼科検査においても、被験者の眼に検体投与の影響は認められなかった。

また、メソトリオン暴露のマーカーとして、メソトリオンの尿中排泄の測定値を利用することが可能であることが示された。（参照 78）

（13）ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験

ヒト志願者（男性 10 名、体重、年齢不明）に、NTBC 1 mg/kg 体重を、液剤またはカプセルで単回経口投与し、投与 14 日後に液剤を投与した被験者にはカプセル剤を、カプセル剤を投与した被験者には液剤を投与し、血漿中チロシン濃度を測定した。

試験の結果、投与前の血漿中チロシン濃度は平均約 100 μM 、1 回目投与後の最高濃度は、1,200 μM であったが、14 日間の回復期間後（2 回目投与前）には約 800 μM であり、毒性学的な影響は認められなかった。このことから、NTBC はメソトリオンと異なり、不可逆的に 4-HPPDase 活性を阻害すると考えられ、ヒトの血漿チロシン濃度は、約 800 μM で安定状態が維持されると考えられた。

また、血漿中チロシン濃度の上昇パターンは、マウスに類似していると考えられた（Brammer,A.,1997）。（参照 79）

[14. (1)～(13)]の試験結果より、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、体重増加抑制、肝及び腎重量増加、眼毒性が誘発されると考えられた。

メソトリオンは肝酵素 4-HPPDase を阻害するが、その場合は第 2 の代謝酵素である TAT がチロシン代謝を律速することが知られている。

マウスでは TAT 基礎活性がラットよりも高いことが知られており、ヒトにおいても[14. (12)]の試験結果より、メソトリオンにより 4-HPPDase 活性阻害が生じても TAT により血漿中過剰チロシンは速やかに代謝されると考えられた。また、[14. (13)]の試験結果より不可逆的に 4-HPPDase 活性が阻害された場合には、血漿中チロシン濃度の上昇パターンはマウスに類似していると考えられた。

しかし、ヒトにおいても TAT 欠損などチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されている（参照 80）。したがって、本調査会では、ラットが本剤に対して高い感受性であることは理解できるものの、マウスのみでヒト健康評価を行うことは適切ではないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果をもとに評価を行うこととした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メソトリオン」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスを用いた体内運命試験の結果、いずれも投与 0.5～1.5 時間後に C_{max} に達し、投与 72～168 時間後までに 79～95%TAR が尿及び糞中に排泄された。動物種、性別、投与量にかかわらず、主要排泄経路は尿中であつた。放射能は主に肝臓及び腎臓に分布した。代謝物は尿及び糞中にⅡ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤが検出された。

とうもろこし、らっかせい及び水稻を用いた植物体内運命試験が実施された。主要代謝物は、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及びⅥであり、またⅡ及びⅢの抱合体も存在した。

水稻及びとうもろこしを用いて、メソトリオン及び代謝物Ⅱを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの試験区においてもメソトリオン及び代謝物Ⅱは定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼及び肝臓に認められた。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つた。発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の軽度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性とは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において、ラット及びウサギでは骨格変異及び骨化遅延、マウスでは骨化遅延の増加が認められたが、いずれの動物種でも奇形の増加は認められなかつたことから、メソトリオンに催奇形性はないと考えられた。

メソトリオンの毒性発現は、血漿中チロシン濃度上昇によると考えられ、ラット及びマウスで差があると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメソトリオン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 52 に示されている。

表 52 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	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①	雄：0.09 雌：0.1	雄：11 雌：13	雌雄：角膜炎等
	90 日間 亜急性毒性 試験②	雄：0.21 雌：0.71	雄：0.41 雌：14.5	雄：肝絶対及び比重量増加 雌：眼球混濁、角膜混濁等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：0.2 雌：0.23	雄：8.25 雌：9.29	雄：角膜混濁 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：－ 雌：0.57	雄：0.48 雌：7.68	雌雄：体重増加抑制等 (2,500 ppm 投与群の雌で甲 状腺ろ胞腺腫増加)
	3 世代 繁殖試験	親動物 P 雄：0.3 P 雌：0.3 F ₁ 雄：0.3 F ₁ 雌：0.3 児動物 P 雄：0.3 P 雌：0.3 F ₁ 雄：0.3 F ₁ 雌：0.3	親動物 P 雄：1.1 P 雌：1.2 F ₁ 雄：1.1 F ₁ 雌：1.2 児動物 P 雄：1.1 P 雌：1.2 F ₁ 雄：1.1 F ₁ 雌：1.2	親動物 雄：腎絶対、補正及び比重量 増加等 雌：摂餌量減少 児動物：腎盂拡張等 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	母動物及び胎児：－	母動物及び胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延等
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：61.5 雌：80.1	雄：1,210 雌：1,540	雄：体重増加抑制等 雌：RBC 減少
	1 年間 発がん性 試験	雄：56.2 雌：72.4	雄：1,110 雌：1,490	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：49.7 雌：1.8	雄：898 雌：49.7	雄：体重増加抑制等 雌：胆嚢上皮の好酸性変化 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖毒性 試験	親動物及び児動物 P 雄：71.4 P 雌：84.4 F ₁ 雄：71.3 F ₁ 雌：80.5	親動物及び児動物 P 雄：312 P 雌：372 F ₁ 雄：302 F ₁ 雌：354	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：600 胎児：150	母動物：－ 胎児：600	母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：250 胎児：－	母動物：500 胎児：100	母動物：体重減少 胎児：骨化遅延
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：100	雌雄：600	雌雄：RBC 増加、MCH 及び MCV 減少等
	1 年間 慢性毒性 試験	雌雄：100	雌雄：600	雌雄：MCH 及び MCV 減少等

－：最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①の 0.09 mg/kg 体重/日であった。また、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の無毒性量は 0.2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が①及び亜急性神経毒性試験より低く、無毒性量は①及び亜急性神経毒性試験より高い値であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、①及び亜急性神経毒性試験より正確であり、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は、②の試験における値 (0.21 mg/kg 体重/日) を用いることが妥当であると考えられた。

また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量の雄において認められた毒性所見は軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。

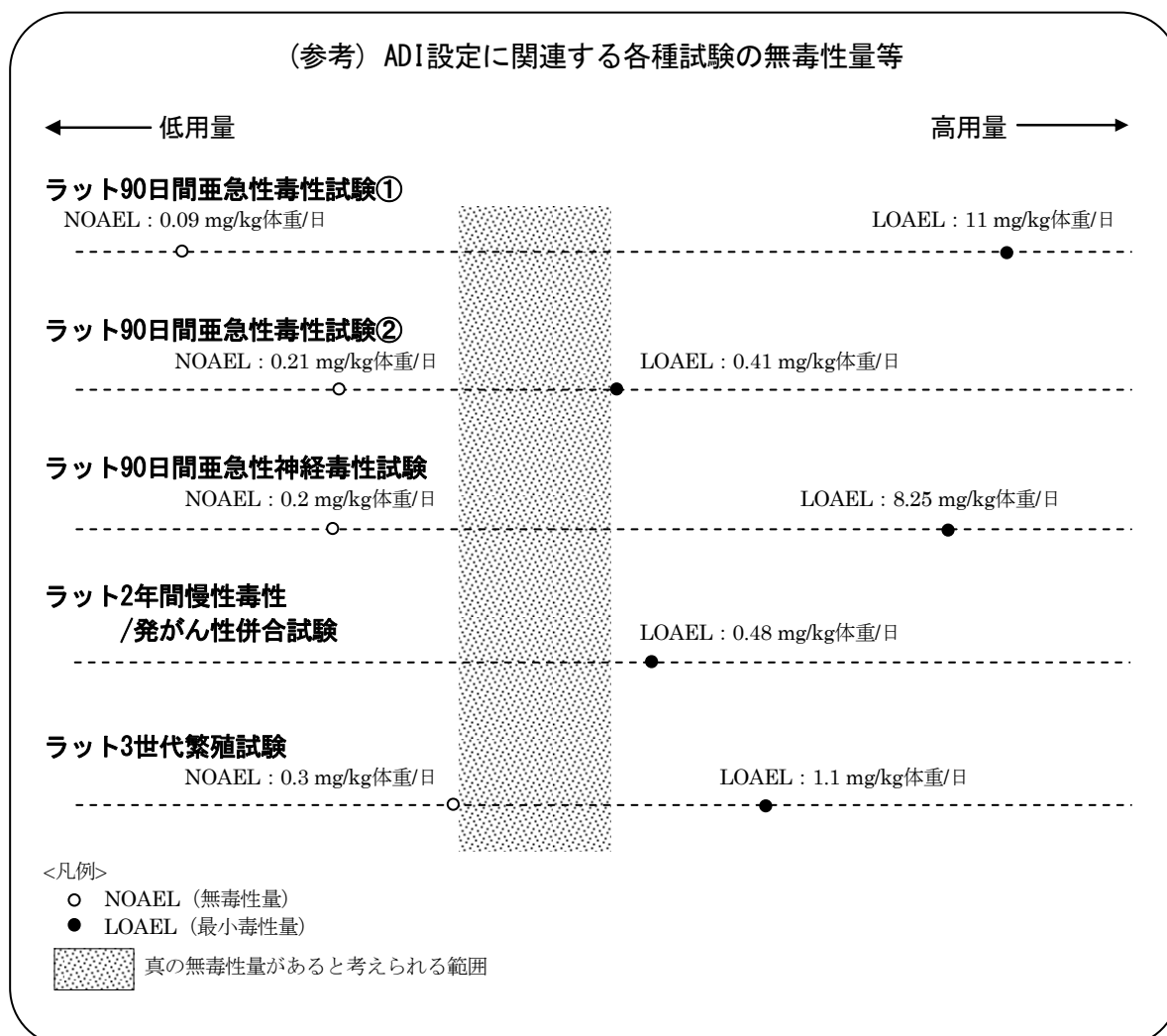
一方、ラットを用いた 3 世代繁殖試験における無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であり、90 日間亜急性毒性試験における最小毒性量 (0.41 mg/kg 体重/日) 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量 (0.48 mg/kg 体重/日) を下回っていた。し

たがって、3世代繁殖試験における無毒性量 0.3 mg/kg 体重/日をラットにおける無毒性量としても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

ラット及びウサギの発生毒性試験において、胎児の無毒性量が設定できなかったが、これらの試験は他の試験に比べ高用量で実施されていることが原因と考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.003 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	3 世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100



<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	MNBA	2-メタンスルホニル-4-ニトロ安息香酸
III	AMBA	2-アミノ-4-メタンスルホニル安息香酸
IV	4-OH メソトリオン	4-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
V	5-OH メソトリオン	5-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
VI	MBA	4-メタンスルホニル安息香酸
VII	4-グルコオキシ メソトリオン	4-グルコシルオキシ-2-(4-メタンスルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
4-HPAA	4-ヒドロキシフェニル酢酸
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
ACh	アセチルコリン
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))
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
Chol	コレステロール
C _{max}	最高血中薬物濃度
CK	クレアチンキナーゼ
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
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
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
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
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					メソトリオン				代謝物Ⅱ			
					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 (玄米) 2004年	100 ^G	1	1	91	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				89	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				63	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
とうもろこし (生食用子実) 2004年	182 ^{WP} (土壌処理)	1	1	83	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	182 ^{WP} (茎葉散布)	1	1	55	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				71	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
とうもろこし (乾燥子実) 2004年	182 ^{WP} (土壌処理)	1	1	112	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	182 ^{WP} (茎葉散布)	1	1	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
とうもろこし (青刈り) 2004年	182 ^{WP} (土壌処理)	1	1	77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				90	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				87	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				101	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	182 ^{WP} (茎葉散布)	1	1	51	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				64	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
				86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
100	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003				

注) G：粒剤 WP：水和剤

- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・代謝物Ⅱの残留値はメソトリオンに換算して記載した。換算係数は、メソトリオン/代謝物Ⅱ=1.38

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-k-mesotrione-190410.pdf>)
- 3 農薬抄録メソトリオン（除草剤）：シンジェンタ ジャパン株式会社、2008 年改訂、一部公表予定
- 4 ラットにおける血中濃度及び経時的組織内分布代謝試験（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 5 ラットにおける単回投与による代謝試験（低用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 6 ラットにおける単回経口投与後の排泄および分布（低用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 7 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（高用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 8 ラットにおける単回静脈内投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 9 ラットにおける反復経口投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 10 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（¹⁴C-シクロヘキササンジオン環標識および ¹⁴C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 11 マウスにおける単回経口投与後の排泄、血中濃度および組織内分布（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 12 マウスにおける単回経口投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1997 年、未公表
- 13 とうもろこしにおける代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center,ゼネカ社（米国）、1997 年、未公表
- 14 とうもろこしにおける出芽前後 2 回散布による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center,ゼネカ社（米国）、1999 年、未公表
- 15 とうもろこしにおける代謝試験（¹⁴C-シクロヘキササンジオン環標識）（GLP 対応）：

- Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
- 16 らっかせいにおける代謝試験 (^{14}C -フェニル環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
 - 17 らっかせいにおける代謝試験 (^{14}C -シクロヘキササンジオン環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
 - 18 水稻における代謝試験 (^{14}C -フェニル環標識) (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre,シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
 - 19 自然水-底質土壌系における運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Centre,ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
 - 20 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
 - 21 好気性条件下での土壌分解経路および分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
 - 22 ^{14}C -シクロヘキササンジオン環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
 - 23 代謝物 AMBA の好氣的条件下における土壌中での分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
 - 24 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
 - 25 ^{14}C -シクロヘキササンジオン環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
 - 26 ^{14}C -フェニル環および ^{14}C -シクロヘキササンジオン環標識メソトリオンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1999年、未公表
 - 27 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの火山灰土壌を用いた土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre,シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
 - 28 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社 (英国)、1997年、未公表
 - 29 MNBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
 - 30 AMBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
 - 31 pH 4、5、7 および 9、温度 25 および 50°Cにおける加水分解運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社 (英国)、1995年、未公表
 - 32 緩衝液における水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社 (米国)、1995年、未公表
 - 33 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの滅菌自然水中光分解 (GLP 対応) : Jealott's Hill

- International Research Centre,シンジエンタ社 (英国) 、2005 年、未公表
- 34 メソトリオンの土壌残留試験成績：シンジエンタジャパン株式会社、2003、2004 年、未公表
- 35 メソトリオンの作物残留試験成績：(財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 36 メソトリオンの作物残留試験成績：シンジエンタジャパン株式会社、2004 年、未公表
- 37 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応)：三菱化学安全科学研究所、2005 年、未公表
- 38 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 39 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 40 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995 年、未公表
- 41 代謝物 MNBA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996 年、未公表
- 42 代謝物 AMBA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996 年、未公表
- 43 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 44 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 45 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 47 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995 年、未公表
- 48 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 49 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 50 ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 52 ビーグル犬を用いた 1 年間反復経口投与試験 (GLP 対応)：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表

- 53 ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 54 マウスを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 55 マウスを用いた混餌投与による80週間発がん試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 56 ラットを用いた混餌投与による多世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 57 マウスを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 58 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999年、未公表
- 59 マウスを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999年、未公表
- 60 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1993年、未公表
- 62 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994年、未公表
- 63 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994年、未公表
- 64 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994年、未公表
- 65 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期DNA合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2002年、未公表
- 66 代謝物 MNBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996年、未公表
- 67 代謝物 AMBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996年、未公表
- 68 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与および9週間回復試験 肝・腎重量回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 69 眼病変以外のエンドポイントの検討のための雄ラットを用いた90日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995年、未公表
- 70 雄ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 71 雌ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central

- Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 72 マウスを用いた 90 日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 73 雄ラットを用いた眼毒性病変の発現および回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 74 チロシン添加の低蛋白飼料を投与した雄ラットに対する眼毒性病変の形態及び病理組織学的検討 (21 日間) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995年、未公表
- 75 ラットを用いた混餌投与による 1 世代繁殖毒性試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997年、未公表
- 76 ウサギの流産及び催奇形性へのチロシンの影響に関する確認試験 (一部 GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、2000年、未公表
- 77 代謝物 MNBA の 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 活性に対する影響 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998年、未公表
- 78 ヒト男性志願者に対するメソトリオン単回経口投与後の尿中曝露マーカーの検討及び血漿中チロシン濃度の測定 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998年、未公表
- 79 ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998年、未公表
- 80 Scriver et al. eds "The metabolic & molecular basis of inherited disease" 8th ed. Vol. II, McGrawHill, 2001
- 81 第 186 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>)
- 82 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai14/index.html)
- 83 メソトリオンの食品健康影響評価資料の追加提出について : シンジェンタジャパン株式会社、2008年、未公表
- 84 第 24 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai24/index.html)
- 85 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html)