

（案）

農薬評価書

メソトリオン （第2版）

2014年10月8日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
6	○ 要 約.....	8
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	10
9	1. 用途.....	10
10	2. 有効成分の一般名.....	10
11	3. 化学名.....	10
12	4. 分子式.....	10
13	5. 分子量.....	10
14	6. 構造式.....	10
15	7. 開発の経緯.....	10
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	11
18	1. 動物体内運命試験.....	11
19	(1) ラット.....	11
20	(2) マウス.....	16
21	2. 植物体内運命試験.....	20
22	(1) とうもろこし①.....	20
23	(2) とうもろこし②.....	21
24	(3) とうもろこし③.....	22
25	(4) らっかせい①.....	23
26	(5) らっかせい②.....	24
27	(6) 水稻.....	24
28	(7) メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず[2012年、GLP].....	25
29	3. 土壌中運命試験.....	27
30	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	27
31	(2) 好氣的土壌中運命試験①.....	28
32	(3) 好氣的土壌中運命試験②.....	28
33	(4) 好氣的土壌中運命試験③.....	29
34	(5) 好氣的土壌中運命試験（分解物 III）.....	29
35	(6) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①.....	29
36	(7) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②.....	30
37	(8) 土壌表面光分解試験.....	31
38	(9) 土壌吸脱着試験.....	31

1	(10) 土壌吸着試験(分解物II及びIII)	31
2	4. 水中運命試験	32
3	(1) 加水分解試験	32
4	(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)	32
5	(3) 水中光分解試験(滅菌自然水)	32
6	5. 土壌残留試験	33
7	6. 作物残留試験	33
8	7. 一般薬理試験	33
9	8. 急性毒性試験	35
10	(1) 急性毒性試験(原体)	35
11	(2) 急性毒性試験(代謝物)	35
12	(3) 急性神経毒性試験(ラット)	36
13	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
14	10. 亜急性毒性試験	36
15	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	36
16	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	37
17	(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	38
18	(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	39
19	(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	39
20	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
21	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	40
22	(2) 1年間慢性毒性試験(マウス)	41
23	(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	42
24	(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	43
25	12. 生殖発生毒性試験	44
26	(1) 3世代繁殖試験(ラット)	44
27	(2) 2世代繁殖試験(マウス)	47
28	(3) 発生毒性試験(ラット)	48
29	(4) 発生毒性試験(マウス)	48
30	(5) 発生毒性試験(ウサギ)	49
31	13. 遺伝毒性試験	49
32	14. その他の試験	50
33	(1) 90日間亜急性毒性及び回復試験(ラット)	50
34	(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)	51
35	(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	52
36	(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	52
37	(5) 血中チロシン濃度:90日間亜急性用量反応試験(マウス)	53
38	(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討(ラット)	54

1	(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）	54
2	(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験（ラット）	54
3	(9) 1世代繁殖試験（ラット）	55
4	(10) 発生毒性試験（ウサギ：追加試験）	55
5	(11) 代謝物 II の 4-HPPDase 活性に対する影響	56
6	(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定	56
7	(13) ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験	56
8	(14) 28日間免疫毒性試験（マウス）[2012年、GLP]	57
9		
10	Ⅲ. 食品健康影響評価	59
11		
12	・別紙 1：代謝物/分解物略称	65
13	・別紙 2：検査値等略称	66
14	・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	68
15	・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	69
16	・参照	74
17		
18		

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 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:水稲及びとうもろこし)
- 2007年 4月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第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)
- 2007年 8月 1日 第14回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 10月 15日 追加資料受理(参照81)
- 2008年 10月 17日 第24回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会(報告)
- 2009年 2月 12日から3月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照82)
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準値告示(参照83)

3

4 ー第2版関係ー

- 2014年 2月 28日 インポートトレランス設定の要請(だいず)
- 2014年 7月 1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0701第5号)
- 2014年 7月 2日 関係書類接受(参照84~88)
- 2014年 7月 8日 第521回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2014年 9月 11日 第113回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 10月 8日 第114回農薬専門調査会幹事会

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理*)	見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄

本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

村田容常

*: 2009年7月9日から

村田容常

*: 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森国敏 (委員長代理)

石井克枝

上安平冽子

村田容常

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

3 (2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

*: 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

4

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

石井康雄
 泉 啓介
 今井田克己
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 川合是彰
 小林裕子
 三枝順三***

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

本間正充
 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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

1

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 赤池昭紀
 浅野 哲
 上路雅子

小澤正吾
 三枝順三
 代田眞理子
 永田 清
 長野嘉介

林 真
 本間正充
 松本清司
 與語靖洋
 吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
 赤池昭紀 (座長代理)
 相磯成敏
 浅野 哲
 篠原厚子

清家伸康
 林 真
 平塚 明
 福井義浩

藤本成明
 堀本政夫
 山崎浩史
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
 松本清司 (座長代理)
 小澤正吾
 川口博明
 桑形麻樹子

腰岡政二
 佐藤 洋
 杉原数美
 根岸友恵

細川正清
 本間正充
 山本雅子
 吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
 納屋聖人 (座長代理)
 太田敏博

高木篤也
 田村廣人
 中島美紀

中山真義
 八田稔久
 増村健一

小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田真理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

1
2
3

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。

なお、今回、免疫毒性試験（マウス）、植物体内運命試験（だいず）及び作物残留試験（だいず）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びマウス）、植物体内運命（とうもろこし、らっかせい等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、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）、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、免疫毒性等の試験成績である。

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（重量増加等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性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、腫瘍の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90日間亜急性毒性試験①の試験より低く、無毒性量は90日間亜急性毒性試験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、90日間亜急性毒性試験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、90日間亜急性毒性試験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。

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。

また、メソトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する

- 1 無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の 500 mg/kg 体重であり、
- 2 カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）を
- 3 設定する必要がないと判断した。

4

5

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：メソトリオン

7 英名：mesotrione (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 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

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

14 **CAS (No.104206-82-8)**

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

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

18 **4. 分子式**

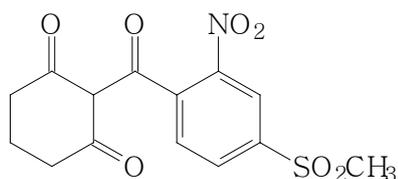
19 $C_{14}H_{13}NO_7S$

21 **5. 分子量**

22 339.31

24 **6. 構造式**

25



26

27

28 **7. 開発の経緯**

29 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
30 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。

31 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
32 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。
33 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。

34 2010年に初回農薬登録された。今回、インポートトレランス設定の要請（だい
35 ず）がなされている。

36

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（以下「[phe-¹⁴C]メソトリオン」という。）、シクロヘキサンジオン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[cyc-¹⁴C]メソトリオン」という。）、MNBA（代謝物II）のフェニル基炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-MNBA」という。）及びAMBA（代謝物III）のフェニル基炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-AMBA」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比放射能（質量放射能）からメソトリオンに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在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

Wistar ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表1に示されている。

表1 動物体内運命試験（ラット）における試験構成

試験群	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	一群当たりの 動物数	検討項目
I	単回経口投与	1 ²⁾	雌雄各5匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
II	単回経口投与	1	雌雄各1匹	呼気、尿及び糞中排泄
III	単回経口投与	1	雌雄各4匹	尿及び糞中排泄・体内分布
IV	単回経口投与	100 ³⁾	雌雄各5匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
V	単回静脈内投与	1	雌雄各5匹	尿及び糞中排泄・体内分布
VI	反復経口投与 ¹⁾	1	雌雄各5匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
VII	単回経口投与	1、100	雌雄各9匹	血中濃度推移
VIII	単回経口投与	1、100	雌雄各18匹	体内分布
IX	単回経口投与	50、100	雌雄各2匹	尿、糞及び胆汁中排泄

1)14日間非標識体投与+標識体単回投与

2)以下、[1.(1)]において低用量という。

3)以下、[1.(1)]において高用量という。

・試験群I~VIIIには[phe-¹⁴C]メソトリオン、IXには[cyc-¹⁴C]メソトリオン及び[phe-¹⁴C]メソトリオンが用いられた。

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群VIIにおいて、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。）又は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。

血中薬物動態学的パラメータは表2に示されている。吸収は速やかであり、

1 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。
 2 投与量にかかわらず、 $T_{1/2}$ は約10時間であったが、低用量群の雌でやや長かつ
 3 た。(参照3、4、84)

表2 血中薬物動態学的パラメータ

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

6 b. 吸収率

7 試験群 IX の胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿及び胆汁中排泄率の合
 8 計より、吸収率は少なくとも雄で58~65%、雌で51~66%であると考えられた。

10 ② 分布

11 試験群 I、III、IV、V、VI 及び VIII において、Wistar ラット(一群雌雄各5
 12 又は18匹)に[phe- ^{14}C]メソトリオンを低用量高用量で単回経口投与し、体内分
 13 布試験が実施された。

14 主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表3及び表4に示されている。

15 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。

16 また、試験群 VIII において、投与96時間後における残留放射能濃度は多くの
 17 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、
 18 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。

19 (参照3、4~9、84)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試験終了時 ¹⁾
試験群 I (単回経口投与)	1	雄	肝臓(1.85)、腎臓(0.28)、消化管(0.003)、カーカ ス ¹⁾ (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)
試験群 III (単回経口投与)	1	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。)

試験群 IV (単回経口投与)	100	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)
試験群 V (単回静脈内投与)	1	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)
試験群 VI (反復経口投与)	1	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) 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

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近	投与 96 時間後
試験群 VIII (単回経口投与)	1	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(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	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)

T_{max} 付近：投与 1 時間後

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における試験群 I、IV 及び VI で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における試験群 IX で得られた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 5 に示されている。

いずれの試料中も、主要成分は未変化のメソトリオンであり、代謝物は少量で

1 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
2 を超えなかった。

3 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、糞中に検
4 出される代謝物II及びIIIは、胆汁中に検出されないこと、糞中に未変化のメソ
5 トリオンがほとんど検出されなかったことから、メソトリオンが腸内微生物に
6 よって代謝されたものと考えられる。また、尿中に検出された代謝物II及びIII
7 は腸管から吸収された後に尿中に排泄されたものと考えられた。(参照3、10、
8 84)

表5 尿、糞及び胆汁中の代謝物(%TAR)

試験群	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	メソトリ オン	代謝物
試験群 I (単回経口 投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	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)
試験群 IV (単回経口 投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	100	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)
試験群 V (反復経口 投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	1	雄	尿	54	IV(4)、II(1)
				糞	1	III(6)、II(3)
			雌	尿	64	II(1)
				糞	1	III(7)、II(2)
試験群 IX (単回経口 投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	50	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	—
	[cyc- ¹⁴ C] メソトリ オン		雄	尿	43	IV(3)
				糞	1	—
			雌	胆汁	11	IV(1)
				尿	51	—
糞	—	V(1)				
胆汁	3	—				

11 —：痕跡量以下
12

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

試験群 I、II、III、IV、V 及び VI において、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量若しく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）又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 6 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 I、II 及び III）。試験 II では投与後 24 時間、試験 III 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、79.6～92.8%TAR が尿及び糞中に排泄された。また、メソトリオンは投与方法、投与量、性別にかかわらず、主に尿中に排泄された。

なお、試験群 II 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 3、5～9、84）

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与後時間(hr) ¹⁾	
				12	試験終了時まで
試験群 I (単回経口投与)	1	雄	尿	51.2	55.1*
			糞	12.1	24.5
		雌	尿	50.1	57.2*
			糞	8.9	23.8
試験群 II (単回経口投与)	1	雄	尿	41.7	46.1*
			糞	19.8	36.2
		雌	尿	56.1	72.8*
			糞	3.5	10.2
試験群 III (単回経口投与)	1	雄	尿	41.6	48.4*
			糞	23.3	37.0
		雌	尿	42.9	57.5*
			糞	15.6	31.1
試験群 IV (単回経口投与)	100	雄	尿	58.2	62.3*
			糞	8.8	30.5
		雌	尿	57.5	64.0*
			糞	8.9	28.8
試験群 V (単回静脈内投与)	1	雄	尿	76.5	79.9*
			糞	2.6	6.8
		雌	尿	79.8	84.7*
			糞	0.7	2.4
試験群 VI	1	雄	尿	59.1	61.1*

(反復経口投与)			糞	9.4	30.3
		雌	尿	61.9	67.7*
			糞	14.5	23.1

1) 試験群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

b. 胆汁中排泄

試験群 IX において、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]メソトリオン及び [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 7 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。（参照 3、10、84）

表 7 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

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

(2) マウス

ICR マウスを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 8 に示されている。

表 8 動物体内運命試験（マウス）における試験構成

試験群	用量 (mg/kg 体重)	一群当たりの動物数	検討項目
I	1	雌雄各 30 匹	血中濃度推移

II	100	雌雄各 27 匹	血中濃度推移
III	1	雌雄各 18 匹	分布
IV	100	雌雄各 18 匹	分布
V	1	雌雄各 1 匹	呼気、尿及び糞中排泄
VI	1	雌雄各 4 匹	分布・尿及び糞中排泄
VII	1	雌雄各 4 匹	分布・代謝
VIII	100	雌雄各 4 匹	分布・代謝

・全ての群において[phe-¹⁴C]メソトリオンが単回経口投与された。

① 吸収

試験群 I 及び II において、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。

薬物動態学的パラメータは表 9 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 3、11、84）

表 9 薬物動態学的パラメータ

投与量	試験群 I (1 mg/kg 体重)		試験群 II (100 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	1	1	1
C_{max} (µg/mL)	0.06	0.08	5.04	14.3
$T_{1/2}$ (hr)	4.18	4.22	1.00	0.921
AUC (µg·hr/g)	0.23	0.26	7.99	18.0

② 体内分布

試験群 III、IV、VII 及び VIII において、ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）に[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量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 10 及び表 11 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。

試験群 III 及び IV において、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。組織残留の可能性は低いと考えられた。試験群 VII 及び VIII において、投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放

1 射能濃度は肝臓及び腎臓で高かった。（参照 3、11、12、84）

2

3

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

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{\max} 付近	投与 168 時間後
試験群 III (単回経口投与)	1	雄	肝臓(1.59)、消化管(0.55)、腎臓(0.46)、脾臓(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)、脾臓(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)
試験群 IV (単回経口投与)	100	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)

4 T_{\max} 付近：投与 1 時間後

5

6

表 11 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
試験群 VII (単回経口投与)	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)
試験群 VIII (単回経口投与)	100	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)

7

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)④]における試験群 VII 及び VIII 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 12 に示されている。

いずれの試料中も、未変化のメソトリオンが主要成分であり、代謝物は少量であった。また、複数の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 3、12、84）

表 12 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	親化合物	代謝物
試験群 VII (単回経口投与)	1	雄	尿	39	II(<0.5)、III(<0.5)
			糞	10	III(4)、II(2)
		雌	尿	58	ND
			糞	7	III(2)、II(<0.5)
試験群 VIII (単回経口投与)	100	雄	尿	61	III(1)、IV/V(1)、II(<0.5)
			糞	9	III(1)、II(1)
		雌	尿	70	IV/V(<0.5)
			糞	8	III(2)、II(1)

ND：検出されず

④ 排泄

試験群 V、VI、VII 及び VIII において、ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量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 13 に示されている。なお、試験群 V では投与後 24 時間、試験群 VI 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。

試験群 V の雌を除き、79.0～94.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。試験群 V 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、試験群 V の雌及び試験群 VI の雄以外では、主に尿中に排泄された。

なお、試験群 V 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 3、11、12、84）

1

表 13 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

1) 試験群 V では投与後 24 時間、VI 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

2
3
4

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

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

それぞれの処理区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 14、とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

10
11
12
13

表 14 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
出芽前処理区 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
出芽後処理区 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

散布直後の土壌中放射能濃度は、出芽前処理区及び出芽後処理区で、それぞれ 0.374 及び 0.149 mg/kg であったが、出芽前処理区の散布 154 日後及び出芽後処理区の散布 127 日後では、それぞれ 0.034 及び 0.012 mg/kg に減少していた。土壌中に未変化のメソトリオン及び代謝物 II がそれぞれ、最大 89.6%TRR (0.335 mg/kg) 及び 20.5%TRR (0.049 mg/kg) 認められた。

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、処理 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未変化のメソトリオンの残留濃度は 0.4~2.2%TRR (0.001~0.008 mg/kg) であり、茎葉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 が認められ、このうち代謝物 III は、青刈り茎葉中で 12.2~13.2%TRR、茎葉中で 13.6~28.2%TRR 認められた。また、出芽前処理区の青刈り茎葉中では、代謝物 II が 19.7%TRR 認められたが、これは土壌中で生成された代謝物 II を吸収したものと考えられた。(参照 3、13、84)

表 15 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前処理区				出芽後処理区			
	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 (mg/kg)	0.356	0.795	0.013	0.020	0.244	1.07	0.014	0.027
メソトリオン	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) / : 分析せず

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

とうもろこし(品種:ハイブリッド 3183)の播種翌日又は播種 31 日後に [phe-¹⁴C]メソトリオンを 302 g ai/ha 又は 179 g ai/ha の用量で散布し、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

1 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。

2 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。

3 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
4 ないと考えられた。

5 未変化のメソトリオンは、いずれの試料でも検出限界未満であった。代謝物と
6 してII、III、IV並びに代謝物II及びIIIの抱合体が存在したが、いずれも0.01
7 mg/kg(5.4%TRR)以下であった。(参照3、14、84)

8
9 表16 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
メソトリオン		ND	ND	ND
代謝物	II	0.01(3.3)	0.01(2.2)	ND
	II抱合体	<0.01(2.2)	0.01(1.0)	ND
	III	0.01(1.7)	0.01(1.7)	ND
	III抱合体	0.01(2.3)	0.01(2.3)	ND
	IV	0.01(5.4)	ND	ND
	未同定	0.14(45.7)	0.27(47.7)	ND

10 ND: 検出されず、(): %TRR

11 1) 播種後日数(日)を示した。

12
13 (3) とうもろこし③

14 とうもろこし(品種:ハイブリッド3183)の播種直後又は播種28日後に[cyc-¹⁴C]
15 メソトリオンを307 g ai/haの用量又は161 g ai/haの用量で散布し、植物体内運
16 命試験が実施された。

17 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17に示されている。

18
19 表17 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
出芽前処理区 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)
出芽後処理区 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)

20 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表18に示されている。

21 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
22

1 は極めて少ないと考えられた。出芽後処理において青刈り茎葉よりも、散布 153
2 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 又は 28 日後以降も、
3 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。

4 青刈り茎葉における未変化のメソトリオンの残留放射能濃度は 0.001~0.002
5 mg/kg であった。代謝物として IV が認められた。また、炭水化物を含む成分に
6 放射能が認められ、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
7 $^{14}\text{CO}_2$ の固定によるものと考えられた。[phe- ^{14}C]メソトリオンを用いた試験と結
8 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
9 代謝されたことによると考えられた。(参照 3、13、84)

11 表 18 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前処理区			出芽後処理区		
	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 (mg/kg)	0.067	0.015	0.001	0.098	0.330	0.011
メソトリオン	3.0	/	/	1.0	ND	/
代謝物 IV	10.4	/	/	6.1	ND	/
炭水化物を含む成分	56.7	/	/	68.4	34.2	/

12 注) / : 分析せず ND : 検出されず。1) 散布後日数(日)を示した

14 (4) らっかせい①

15 らっかせい(品種:NCV11)の播種翌日に、[phe- ^{14}C]メソトリオンを 305 g ai/ha
16 又は 796 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に 50%成熟茎葉及び散布 153 日後
17 に乾燥植物体、さや及び子実を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、
18 796 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。

19 らっかせい試料中放射能分布及び代謝物は、表 19 に示されている。

20 散布直後の土壤中放射能濃度は 0.462 mg/kg であったが、散布 153 日後には
21 0.106 mg/kg に減少していた。散布直後の土壤中の未変化のメソトリオンの濃度
22 は 76.9%TRR (0.355 mg/kg) であったが、散布 90 日後には検出されなかった。
23 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 7.8%TRR
24 (0.008 mg/kg) 以下であった。

25 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
26 処理区で 0.037 mg/kg であった。

27 各試料中から未変化のメソトリオンは検出されず、代謝物 II、III、IV 及び VI
28 が認められた。(参照 3、16、84)

1 表19 らっかせい試料中放射能分布及び代謝物(%TRR)

処理区		305 g ai/ha				796 g ai/ha			
試料		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	90	90	153	153	153
総残留放射能濃度 (mg/kg)		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	ND	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	ND	ND	ND	6.9	ND	ND	ND	ND
	VII	ND	3.2	ND	6.7	0.6	2.8	ND	ND

2 ND: 検出されず

3 1) 散布後日数(日)を示した

4
5 (5) らっかせい②6 らっかせい(品種: NCV11)の播種直後に、[cyc-¹⁴C]メソトリオンを 327 g ai/ha
7 又は 836 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に 50%成熟茎葉、散布 154 日後に
8 乾燥植物体、さや及び子実を採取し、植物体内運命試験が実施された。9 327 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、
10 代謝物の分析は実施されなかった。11 836 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
12 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。13 50%成熟茎葉中には未変化のメソトリオンが痕跡程度存在した。また、代謝物
14 IV も認められたが、定量限界未満であった。その他の試料からは、親化合物は
15 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
16 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
17 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。
18 [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
19 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。

20 (参照 3、17、84)

21
22 (6) 水稻23 水稻(品種: きらら 397)の 2~3 葉期に[phe-¹⁴C]メソトリオンを 92.1 g ai/ha
24 又は 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
25 熟期)後に採取し、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
26 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
27 稲わらに分けて試験に供した。28 水稻試料中放射能分布は表 20 に示されている。成熟期穀粒中の放射能濃度は
29 0.010~0.019 mg/kg であった。

1 未変化のメソトリオンは、92.1 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部では、
2 15.0%TRR (0.0098 mg/kg) 存在したが、同処理区の処理 40 日後の茎部では
3 5.0%TRR (0.0010 mg/kg)、成熟期の稲わらでは 1.8%TRR (0.0006 mg/kg) で
4 あった。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 び II の合計が 14.1%TRR 存在したほかには、5%TRR を超える代謝物は存在し
10 なかった。(参照 3、18、84)

表 20 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
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

13 (7) メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず[2012年、GLP]

14 メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず(品種: Jack、イベント: SYHT04R)
15 に[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを処理し、植物体内運命試験
16 が実施された。各処理区の概要は表 21、各試料における残留放射能濃度及び代
17 謝物は表 22 に示されている。

18 未変化のメソトリオンは、出芽後処理区の乾燥子実を除く、いずれの試料から
19 も検出され、青刈り茎葉で 0.03 mg/kg 以下、茎葉で 0.178 mg/kg 以下及び子実
20 で 0.006 mg/kg 以下であった。主要代謝物として、II、III 及び IV/V が認められ、
21 それぞれの最大値は、代謝物 II は青刈り茎葉で 24.5%TRR (0.052 mg/kg) 代謝
22 物 III は茎葉で 2.7%TRR (0.055 mg/kg)、代謝物 IV/V は茎葉で 24.9%TRR (0.407
23 mg/kg) であったが、子実では 10%TRR 未満であった。(参照 84、85)

表 21 各処理区の概要

処理区	処理標識体	処理量 (g ai/ha)	試料採取時期		
			青刈り茎葉	茎葉	子実
出芽前	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	226	処理 28 日後	処理 42 日後	処理 123 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	218			

出芽前及び出芽後	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	226 及び 130	出芽前処理 28 日後	出芽前処理 42 日後 出芽後処理 9 日後	出芽前処理 123 日後 出芽後処理 90 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	218 及び 128			
出芽後	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	230	処理 22 日後	処理 40 日後	処理 110 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	224			処理 118 日後

1
2

表 22 各試料における残留放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

標識体	試料	処理区	PHI (日)	総残留 放射能	抽出 性	メソ トリ オン	代謝物			残渣
							II	III	IV/V	
[cyc- ¹⁴ C] メソトリ オン	青刈り 茎葉	出芽前	28	0.077	0.056 (72.7)	0.013 (16.9)	ND	ND	0.011 (14.3)	0.021 (27.3)
		出芽前 及び 出芽後	28	0.055	0.039 (70.9)	0.010 (18.2)	ND	ND	0.007 (12.7)	0.016 (29.1)
		出芽後	22	0.260	0.205 (78.9)	0.022 (8.5)	ND	ND	0.050 (19.2)	0.055 (21.2)
	茎葉	出芽前	42	0.076	0.053 (69.7)	0.005 (6.6)	ND	ND	0.012 (15.8)	0.023 (30.3)
		出芽前 及び 出芽後	42/9	1.63	1.47 (89.7)	0.134 (8.2)	ND	ND	0.407 (24.9)	0.167 (10.2)
		出芽後	40	0.082	0.057 (69.6)	0.006 (7.3)	ND	ND	0.016 (19.5)	0.025 (30.5)
	子実	出芽前	123	0.039	0.036 (92.3)	0.002 (5.1)	ND	ND	0.001 (2.6)	0.003 (7.7)
		出芽前 及び 出芽後	123/90	0.093	0.087 (93.6)	0.003 (3.2)	ND	ND	0.003 (3.2)	0.006 (6.5)
		出芽後	118	0.015	0.007 (46.6)	ND	ND	ND	ND	0.008 (53.3)
[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	青刈り 茎葉	出芽前	28	0.212	0.150 (70.8)	0.030 (14.2)	0.052 (24.5)	0.003 (1.4)	0.017 (8.0)	0.062 (29.2)
		出芽前 及び 出芽後	28	0.162	0.109 (67.3)	0.021 (13.0)	0.039 (24.1)	0.001 (0.6)	0.011 (6.8)	0.053 (32.7)
		出芽後	22	0.499	0.313 (62.7)	0.028 (5.6)	0.065 (13.0)	0.004 (0.8)	0.073 (14.6)	0.187 (37.5)
	茎葉	出芽前	42	0.142	0.090	0.009	0.015	0.000	0.013	0.052

				(63.4)	(6.3)	(10.6)	(0.0)	(9.2)	(36.6)
	出芽前 及び 出芽後	42/9	2.02	1.57 (77.8)	0.178 (8.8)	0.410 (20.3)	0.055 (2.7)	0.331 (16.4)	0.447 (22.2)
	出芽後	40	0.370	0.224 (60.5)	0.023 (6.2)	0.042 (11.4)	0.000 (0.0)	0.054 (14.6)	0.146 (39.5)
子実	出芽前	123	0.063	0.048 (76.1)	0.006 (9.5)	0.001 (1.6)	0.000 (0.0)	0.003 (4.8)	0.015 (23.8)
	出芽前 及び 出芽後	123/90	0.104	0.078 (75.0)	0.003 (2.9)	0.005 (4.8)	0.002 (1.9)	0.007 (6.7)	0.026 (25.0)
	出芽後	110	0.052	0.040 (76.9)	0.002 (3.8)	0.000 (0.0)	0.000 (0.0)	0.004 (7.7)	0.013 (25.0)

() : %TRR、ND : 検出されず

植物におけるメソトリオンの主要代謝経路は、4位又は5位の水酸化、シクロヘキサンジオン環の開裂による代謝物IIの生成、ニトロ基のアミノ基への還元による代謝物IIIの生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水(自然水、土壌と同時に採取)と混和した砂壤土若しくは砂土(英国)に [phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを185~189 g ai/ha相当量で添加し、20±2℃の暗所条件下で最長101日間インキュベートし、好氣的湛水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87.5~100%TARであったが、試験終了時には、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、砂壤土で63.8~73.7%TAR、砂土で44.7~64.5%TARであり、抽出性放射能は、砂壤土で7.6~16.6、砂土で22.9~25.1%TARであった。試験終了時までの¹⁴CO₂は、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区の砂壤土及び砂土で5.5及び15.6%TAR、[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区の砂壤土及び砂土で27.8及び26.8%TARであった。

水相及び底質中の未変化のメソトリオンは、処理直後より減少し、砂壤土では処理28日後、砂土では処理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]メソトリオン処理区では分解物は同定されず、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理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。分解物IIIは、水相/底質中で、砂壤土で最大17.5%TAR、砂土で最大19.2%TAR認められたが、試験終了時には砂壤土で13.8%TAR、砂土で3.1%TARであった。分解物IIは、水相/底質中で、最大7.9%TAR認められたが、処理56日以降は検

1 出されなかった。

2 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
3 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
4 ぼ同程度であると考えられた。

5 メソトリオンの好氣的湛水土壌における主要分解経路はシクロヘキサンジオン
6 環の開裂による分解物 II の生成、ニトロ基のアミノ基への還元による分解物 III
7 の生成であると考えられた。(参照3、19、84)

9 (2) 好氣的土壌中運命試験①

10 シルト質壤土(米国)に[phe-¹⁴C]メソトリオンを0.313 mg/kg 乾土となるよう
11 に添加し、25°Cの暗所条件下で最長121日間インキュベートし、好氣的土壌中運
12 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。

13 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、
14 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
15 存在した。¹⁴CO₂は試験終了時に37.6%TAR認められた。

16 未変化のメソトリオンは、試験開始直後には97.9%TARであったが、試験終
17 了時には2.2%TARであった。分解物としてII及びIIIが認められたが、最大で
18 それぞれ7.6及び9.7%TARであり、試験終了時には両分解物とも1%TAR未満
19 であった。

20 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
21 出性放射能は12.0%TARであった。未変化のメソトリオンは試験開始16日後に
22 84.2%TAR、試験終了時に77.8%TAR認められた。分解物II及びIIIが検出さ
23 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
24 分解はほとんど起こらないと考えられた。

25 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
26 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3、20、84)

28 (3) 好氣的土壌中運命試験②

29 シルト質壤土(米国)に[phe-¹⁴C]メソトリオンを0.22 mg/kg 乾土となるよう
30 に添加し、20°Cの暗所条件下で最長56日間インキュベートし、好氣的土壌中運
31 命試験が実施された。

32 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
33 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
34 在した。¹⁴CO₂は試験終了時に24.5%TAR認められた。

35 未変化のメソトリオンは、試験開始直後には94.6%TARであったが、試験終
36 了時には11.9%TARであった。分解物はII及びIIIが、最大でそれぞれ5.8及
37 び7.9%TAR認められ、試験終了時には分解物IIは検出されず、分解物IIIは
38 7.9%TARであった。

1 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。
2 (参照3、21、84)

3 4 (4) 好氣的土壤中運命試験③

5 シルト質壤土（米国）に[cyc-¹⁴C]メソトリオンを0.348 mg/kg 乾土となるよう
6 に添加し、25±1℃の暗所条件下で最長180日間インキュベートし、好氣的土壤
7 中運命試験が実施された。

8 土壤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
9 験終了時（180日後）には2.34% TARに減少した。非抽出性放射能は試験開始3
10 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が
11 82.6% TAR認められた。

12 未変化のメソトリオンは、試験開始直後には81.3% TARであったが、試験開
13 始58日後には5.04% TARに減少した。また、抽出された放射能の73%を占めて
14 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。

15 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。
16 (参照3、22、84)

17
18 メソトリオンの好氣的土壤中運命試験における主要分解経路は、シクロヘキサ
19 ンジオン環の開裂（分解物II）及びニトロ基のアミノ基への還元（分解物III）
20 及びCO₂への無機化であると考えられた。

21 22 (5) 好氣的土壤中運命試験（分解物III）

23 埴土（英国）、シルト質壤土（米国）及び砂壤土（英国）に¹⁴C-AMBAを0.187
24 ～0.213 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃の暗所条件下で最長56日間イ
25 ンキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

26 土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には84.0～96.4% TARであつた
27 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
28 37.2～53.4% TAR認められた。¹⁴CO₂量は試験終了時に13.9～42.7% TARであつ
29 た。¹⁴CO₂以外に10% TARを超える分解物は存在しなかった。

30 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
31 でそれぞれ3、6及び2日と算出された。（参照3、23、84）

32 33 (6) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

34 水を加えたシルト質壤土（米国）に[phe-¹⁴C]メソトリオンを0.34 mg/kg 乾土
35 となるように添加し、25±1℃の暗所条件下で最長365日間インキュベートし、
36 嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壤を用いた試験
37 も実施された。

38 非滅菌処理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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 16.9%**TAR**であった。¹⁴CO₂は、試験開始275日後に最大11.2%**TAR**認められた。

6 水相中の未変化のメソトリオンは、試験開始直後には90%**TAR**であったが、試
7 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。
8 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**認められたが、
9 その後減少し、試験開始30日後には検出されなくなった。

10 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
11 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
12 最大38%**TAR**認められた。

13 滅菌処理区の水相中の放射能は、添加30日後に51.1%**TAR**、365日後に
14 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
15 及び48.3%**TAR**であった。¹⁴CO₂発生量は、1%**TAR**未満であった。

16 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
17 日と算出された。(参照3、24、84)

18 19 (7) 嫌気的湛水土壌中運命試験②

20 水を加えたシルト質壤土(米国)に[cyc-¹⁴C]メソトリオンを0.32 mg/kg 乾土
21 となるように添加し、25±2°Cの暗所条件下で最長30日間インキュベートし、嫌
22 気的湛水土壌中運命試験が実施された。

23 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
24 30日後)には、6.49%**TAR**に減少した。土壌抽出物中の放射能は、試験開始直後
25 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
26 8.70%**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
27 4.26%**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
28 9.75%**TAR**認められた。

29 水相及び抽出物中の未変化のメソトリオンは、試験開始直後には102%**TAR**で
30 あったが、試験開始14日後には9.32%**TAR**となった。

31 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、
32 同定されなかった。

33 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
34 日と算出された。(参照3、25、84)

35
36 メソトリオンの嫌気的湛水土壌中における主要分解経路は、シクロヘキサンジ
37 オン環の開裂(分解物II)、ニトロ基のアミノ基への還元(分解物III)及びCO₂
38 への無機化であると考えられた。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

（8） 土壤表面光分解試験

シルト質壤土（米国）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオン又は[$\text{cyc-}^{14}\text{C}$]メソトリオンを64.4 mg/kg 乾土となるように添加した後、20～24℃で14～15日間キセノンランプ（光強度：455～508 W/m²、波長：290nm未満をフィルターでカット）を照射し、土壤表面光分解試験が実施された。[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]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、メソトリオンは急速に分解を受け、推定半減期は[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオンで9.63又は15.2日（東京春の太陽光下に換算して45.0又は77.9日）、[$\text{cyc-}^{14}\text{C}$]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、[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオン処理区では試験終了時に5.9～14.4% TAR、[$\text{cyc-}^{14}\text{C}$]メソトリオン処理区では44.4% TAR認められた。[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオン処理区では、そのほかに分解物II及びIIIがそれぞれ最大で11.5及び8.3% TAR認められた。

メソトリオンの土壤表面光分解における主要分解経路は、シクロヘキサンジオン環の開裂（分解物II）、ニトロ基のアミノ基への還元（分解物III）及びCO₂への無機化であると考えられた。（参照3、26、84）

（9） 土壤吸脱着試験

[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メソトリオンを用いた、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（フランス）、シルト質壤土（米国）及び埴壤土（英国）]における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 $K^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ 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 $K^{\text{des}}_{\text{oc}}$ は33～130であった。脱着段階後の値は全て吸着段階後の値より高く、メソトリオンの吸着が完全には可逆性ではないことが示された。（参照3、27、28、84）

（10） 土壤吸着試験（分解物II及びIII）

¹⁴C-MNBA及び¹⁴C-AMBAを用いた、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）]における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未満～0.42、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は7未満～14であった。

分解物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3、29、30、84）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを pH 4（酢酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（酢酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 1.01 又は 1.02 mg/L となるように添加し、25°Cの暗所条件下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。また、[phe-¹⁴C]メソトリオンを 0.98 mg/L 添加し、50°Cの暗所条件下で最長 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの試験区でも、メソトリオンは試験終了時に 91.7～98.3% 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 3、31、84）

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを pH 7（滅菌リン酸緩衝液）にそれぞれ 2.24 又は 2.15 mg/L となるように加えた後、24～25°Cでキセノンランプ（光強度：529 W/m²、波長：290 nm 未満をフィルターでカット）を最長 19 日間照射し、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。

未変化のメソトリオンは[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区において、照射開始時で 98.4%TRR、照射 18.7 日後に 67.2%TRR に減少した。[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区においては、照射開始時に 98.5%TRR、照射 16.2 日後に 91.9%TRR であった。

分解物として、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区では分解物 II が検出されたが、4%TRR を超えることはなかった。[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区では、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 3、32、84）

(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 となるように添加し、25±2°Cで 25 日間キセノンランプ（光強度：39.4 W/m²、波長：300～400 nm）を照射し、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。未変化のメソトリオンは、101% TAR から 25.1% TAR に減少した。主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、試験終了時に 22.8% TAR であった。ほかに 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、分解物 II、III、IV 及び V がそれぞれ最大 5.2、1.9、2.2 及び 2.7% TAR 認められた。

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 3、33、84）

1
2
3
4
5
6
7
8

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（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は表23に示されている。（参照3、34、84）

表23 土壌残留試験成績

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
ほ場 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) : 容器内試験では純品、ほ場試験では G : 粒剤又は WP : 水和剤を使用

9
10

6. 作物残留試験

国内において、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。

また、海外において、メソトリオン耐性遺伝子組換えだいずを用いて、メソトリオン及び代謝物Ⅱ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4に示されている。

メソトリオンの最大残留値は、海外だいずの成熟種実の 0.025 mg/kg であった。代謝物Ⅱはいずれの試料においても定量限界 [0.003 mg/kg（国内）、0.01 mg/kg（海外）] 未満であった。

国内におけるいずれの試料においても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3、35、36、84、86）

21
22
23
24
25
26
27

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24に示されている。（参照3、37、84）

1

表24 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、毛づくろい行動亢進、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	自発運動量の統計学的に有意な低下
	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
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)

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	
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 25 に示されている。(参照 3、38~40、84)

表 25 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 26 に示されている。(参照 3、41、42、84)

表 26 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）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、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。急性神経毒性は認められなかった。（参照 3、43、84）

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 3、44、45、84）

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 3、46、84）

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 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 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 28 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若しくは紫色又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 3、47、84）

1 表 28 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（1週以降） ・尿細管上皮硝子滴沈着増加 ・RBC減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（1週以降） ・RBC、PLT減少 ・CK増加
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（12,500 ppm 投与群：2週以降、1,250 ppm 投与群：3週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・T.Bil増加
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（125及び12,500 ppm 投与群：2週以降、1,250 ppm 投与群：9週以降）、食餌効率減少 ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・Cre増加 ・肝及び腎補正重量増加 ・角膜炎 	<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

3

（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）②

4

5

6

7

8

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29参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 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

9

10

各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

11

12

13

14

15

16

17

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増加が、150 ppm 投与群の雌で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3、48、84）

² 最終体重を共変量として補正した数値（以下同じ。）。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

1 表 30 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	・ 体重増加抑制（5 週以降） ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁） [§] （眼科学的検査） ・ PLT 減少 ・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 角膜炎 [§]
7.5 ppm 以上	・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）及 び角膜血管新生 [§] （眼科学的検査） ・ 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	

2 § : 7.5 ppm 投与群では統計学的有意差なし。

3 § : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

4

5 (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

6 Alpk ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350
7 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性
8 試験が実施された。

9

10 表 31 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

11

12 各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

13 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、
14 350 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
15 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
16 さいと考えられた。17 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
18 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：
19 80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、49、84）

20

21 表 32 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	・ ひげ数減少 [§] 及び脱毛 [§]	・ RBC 減少

	・体重増加抑制（2週以降）、食餌効率減少	
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（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33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3、50、84）

表33 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	・PLT増加 ・Cre、Ure及びChol減少	
600 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（2週以降） ・RBC増加、MCH及びMCV減少 ・Alb及びTP増加	・RBC増加、MCH及び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34参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表34 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又は切迫と殺例はなかった。

1 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
2 全混濁）及び角膜血管新生が眼科学的検査において認められ、100 ppm 以上投与
3 群の雌で体重増加抑制（2週以降）、摂餌量及び食餌効率減少が認められた。

4 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
5 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
6 抑制に起因した変化と考えられた。

7 本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁等が、雌で体重増加抑制
8 （2週以降）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2.5 ppm（雄：0.20 mg/kg
9 体重/日、雌：0.23 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認め
10 られなかった。（参照3、51、84）

11 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

12 (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

13 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
14 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。

15 各投与群で認められた毒性所見は表35に示されている。

16 600 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
17 少等（47週）を示したため、47週目に切迫と殺された。この個体はNeuの増加
18 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
19 示した。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 なかった。

26 尿中の遊離又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
27 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
28 類が増加した。

29 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
30 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
31 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
32 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
33 結果生じたものと考えられた。

34 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、
35 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
36 えられなかった。

37 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌又は雄で、ALT及び無機リンの増加が認め
38

1 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ので、
2 毒性所見とは考えられなかった。

3 本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び MCV の減少等
4 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。

5 （参照 3、52、84）

6
7 （眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照）
8

9 表 35 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[#]（眼科学的検査） ・MCH 及び 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[#]（眼科学的検査） ・体重増加抑制（52週以降） ・RBC 増加、MCH 及び 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

10 #：統計学的検定は実施されていない。
11

12 **（2）1 年間慢性毒性試験（マウス）**

13 Alpk ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350
14 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 1 年間発がん性試験
15 が実施された。
16

17 表 36 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

18 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
19 制（雄：2 週以降、雌：5 週以降）、食餌効率減少、肝補正及び比重量増加が、
20 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。
21

22 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
23 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
24 考えられなかった。

25 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。

26 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、
27 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

1 /日) であると考えられた。(参照3、54、84)

3 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

4 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
5 ppm:平均検体摂取量は表37参照)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試
6 験が実施された。

8 表37 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

9
10 各投与群で認められた毒性所見は表38に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は
11 表39に示されている。

12 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
13 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つ
14 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。

15 100 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
16 た2,500 ppm投与群の雌雄で受け皿の敷き紙に黄色又は紫色の着色が認められ
17 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
18 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。

19 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、
20 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
21 (4-HPPA)が排泄されたことに関連した変化と考えられた。

22 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。
23 発生率は6.5%であり、背景データ(0~4%)を僅かに上回った。これは、本剤
24 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
25 とが主たる原因と考えられた。

26 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
27 重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雄で7.5 ppm未満(0.48 mg/kg
28 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
29 照3、53、84)

31 表38 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
32 (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(13週以降) ・ ALP減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(1週以降) ・ 角膜混濁(不透明~完全混濁)及び

	<ul style="list-style-type: none"> ・尿量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 角膜血管新生（眼科学的検査） ・T.Bil 増加 ・尿 pH 低下 ・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"> ・体重増加抑制（3 週以降）、食餌効率減少 ・MCH、MCV 増加、PLT 減少 ・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（7.5 ppm 投与群：7 週以降、100 ppm 投与群：3 週以降、2,500 ppm 投与群：2 週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・TP、Alb 減少 ・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

- 1 # : 100 ppm 投与群では、統計学的有意差なし。
 2 & : 2,500 ppm 投与群では、統計学的有意差なし。
 3 § : 統計学的な有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

表 39 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

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

Alpk 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 40 参照) 投与による 18 か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40 18か月間発がん性試験(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41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3、55、84)

表41 18か月間発がん性試験(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(2及び13週以降)、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	・胆嚢上皮の好酸性変化
10 ppm		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

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42参照)投与による3世代繁殖試験が実施された。

表42 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

1 注) F₂世代は、離乳後14週間検体投与後そのまま投与を継続した群（継続群）と、投与を中止し
2 て対照飼料を与えた群（回復群）のそれぞれ二群に分けた。

3
4 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
5 ぞれ表43に示されている。

6 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
7 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
8 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。

9 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
10 重量増加等が、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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 れた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照3、56、84）

16
17 （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）

18

1

表 43 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（4～9 週）	・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 ・水腎症
	100 ppm 以上	・角膜混濁 ・角膜血管新生（眼科学的検査） ・角膜炎（血管新生を伴う）	・体重増加抑制（2,500 ppm：生育期 6～11 週以降、100 ppm：授乳期 5 日～15 日）、摂餌量（授乳期：1～4 週）及び食餌効率減少 ・角膜混濁、角膜血管新生（眼科学的検査） ・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（眼科学的検査）	・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生（眼科学的検査） ・角膜炎（血管新生を伴う） ・水腎症	・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生（眼科学的検査）	・角膜混濁 ・角膜血管新生（眼科学的検査）
	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	・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 ・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 ・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
	2.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	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)

Alpk ICR 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44参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

表44 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45に示されている。

また、児動物の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3、57、84)

1 表45 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(授乳期:5~15日)	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制(7,000 ppm 投与群:1~4週、1,500 ppm 投与群:1~2週)	・摂餌量減少(7,000 ppm:授乳期:1~4週、1,500 ppm:授乳期:4週)	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	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

2

3 (3) 発生毒性試験(ラット)

4 Wistar ラット(一群雌24匹)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、100、
5 300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
6 実施された。

7 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。
8 また、尿による被毛の着色及び糞の着色(ピンク色又は紫色)も認められたが、
9 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
10 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。

11 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
12 て、頸椎体未骨化、歯突起未骨化等の骨化遅延及び短小過剰肋骨の発生が増加し、
13 骨格異常又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
14 が低下した。

15 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも100 mg/kg 体重/日未満と考
16 えられた。催奇形性は認められなかった。(参照3、58、84)

17

18 (4) 発生毒性試験(マウス)

19 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、
20 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
21 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
22 達におけるばらつきの程度を検討する目的で2群設定された。

1 母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

2 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
3 分節不完全裂等の骨化遅延が認められた。

4 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、
5 胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
6 (参照 3、59、84)

7 8 (5) 発生毒性試験(ウサギ)

9 NZW ウサギ(一群雌 15~20 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体:0、100、
10 250 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
11 施された。

12 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
13 (妊娠 22 日)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
14 重増加抑制(妊娠 17 日)が認められた。

15 500 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
16 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
17 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
18 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
19 えられなかった。

20 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
21 異常又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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 遅延が全投与群で認められ、これらの骨格変異又は骨化遅延は、検体投与による
27 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)。

28 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
29 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、60、
30 84)

31 32 13. 遺伝毒性試験

33 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
34 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
35 核試験及びラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成(UDS)試験が実施された。
36 結果は表 46 に示されている。試験結果は全て陰性であったので、メソトリオン
37 に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、61~65、84)

1 表 46 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

2 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3
4 主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 II 及び III の細菌を用いた復
5 帰突然変異試験が実施された。結果は表 47 に示されており、いずれも陰性であっ
6 た。（参照 3、66、67、84）

8 表 47 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

9 注) +/-S9 代謝活性化系存在下及び非存在下

11 14. その他の試験

12 (1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）

13 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
14 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
15 用いた混餌（原体：0、5、100 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）
16 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。

17 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
18 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
19 設け、回復期間をそれぞれ 2、6 及び 9 週間とした。

表48 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、体重並びに肝及び腎重量の変化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 投与群では他の群より遅かった。肝臓 4-HPPDase 活性は対照群で約 0.8~1.0 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 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 以上投与群で対照の 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 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 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 3、68、84)

(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 49 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表49 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 が、毒性所見とは考えられなかった。（参照 3、69、84）

7 (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

8 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
9 重量の変化との相関関係を検討するため、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用い
10 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
11 表 50 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。

13 表 50 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 (ppm)	0.5	1	3	4	5	7.5	10	100
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

14
15 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、
16 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
17 以上投与群で肝補正重量増加が認められた。

18 血中チロシン濃度は、対照群約 110 μ M に対し、0.5 ppm 以上投与群で有意に
19 増加し、100 ppm 投与群では約 30 倍に達し、投与終了時までそのレベルを維持
20 した。4-HPPDase 活性は対照で約 0.3 μ L/min/mg 蛋白であったが、投与群では
21 0.5 ppm 以上で用量相関的に抑制され、100 ppm 投与群では対照群比 3%に低下
22 した。TAT 活性は対照群で約 1.7 nmol/min/mg 蛋白に対し 3 ppm 以上投与群で
23 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
24 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 3、70、84）

26 (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

27 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
28 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
29 体：0、1、5、10、50、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 51 参
30 照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

1 表51 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 (ppm)	1	5	10	50	100	1,000	2,500
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

2
3 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
4 混濁、50 ppm 以上投与群で肝絶対重量及び補正重量増加が認められた。

5 血中チロシン濃度は対照群約 120 μM に対し、5 ppm 以上投与群で有意に増加
6 し、100 ppm 投与群では約 10 倍、2,500 ppm 投与群では約 15 倍に達し、その
7 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 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$
8 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、1,000 ppm 以上
9 投与群では、対照比 1%に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/min/mg 蛋白に
10 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
11 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
12 た。(参照 3、71、84)

13
14 (5) 血中チロシン濃度：90日間亜急性用量反応試験(マウス)

15 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
16 化との用量相関関係を検討するため、AP/Alpk ICR マウス(一群雌雄各 10 匹)
17 を用いた混餌(原体：0、1、10、50、100、350、1,000、3,500 及び 7,000 ppm :
18 平均検体摂取量は表 52 参照)投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施され
19 た。

20
21 表52 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 (ppm)		1	10	50	100	350	1,000	3,500	7,000
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

22
23 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
24 認められた。

25 血中チロシン濃度は対照約 170 μM に対し 1 ppm 以上投与群で用量相関的に
26 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
27 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
28 0.2 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 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、
29 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
30 10 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 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 3、72、84）

（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 3、73、84）

（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 3、74、84）

（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 53 参照）投与による 2 年間の補
足試験が実施された。

表 53 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 3、53、
84）

1 (9) 1世代繁殖試験(ラット)

2 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
3 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
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
5 2%、w/w)を混餌投与する1世代繁殖試験が実施された。

6 児動物の生存率については表54に示されている。メソトリオン2,500 ppm投
7 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
8 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、
9 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
10 3、75、84)

11
12 表54 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 (%)	0	0.5	1	2	0	0.5	1	2
血漿中チロシン濃度 (μ M)	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**	—

13 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
14 態が重篤であったため、試験を中止した。

15 *: <0.05, **: <0.001 (Studentのt検定)

16
17 (10) 発生毒性試験(ウサギ:追加試験)

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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55に示さ
23 れている。

24
25 表55 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) (mg/kg体重/日)	チロシン(混餌) (%)
I: 対照群	0	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

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
2 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
3 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
4 り高値であった。

5 胎児では、椎骨数過剰、完全過剰肋骨歯突起不完全骨化に関して、母動物の血
6 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、
7 血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3、76、84)

9 (11) 代謝物IIの4-HPPDase活性に対する影響

10 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
11 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
12 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-
13 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
14 実施された。

15 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
16 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つた。
17 (参照3、77、84)

19 (12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定

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

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 時間までに回復すると考えられた。

29 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
30 が、投与後12時間以内に尿中に排泄された。

31 メソトリオン投与による毒性学的な影響は、4mg/kg体重においても認められ
32 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
33 かった。

34 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
35 を利用することが可能であることが示された。(参照3、78、84)

37 (13) ヒトを用いたNTBCの単回投与薬物動態試験

38 ヒト志願者(男性10名、体重、年齢不明)に、NTBC1mg/kg体重を、液剤

1 又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
2 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
3 を測定した。

4 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
5 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
6 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
7 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、
8 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。

9 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
10 れた(Brammer,A.,1997)。(参照3、79、84)

11
12 [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
13 が上昇し、体重増加抑制、肝及び腎重量増加並びに眼毒性が誘発されると考えら
14 れた。

15 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
16 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。

17 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
18 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
19 生じて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。
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 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、食
25 品安全委員会農薬専門調査会では、ラットが本剤に対して高い感受性であること
26 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
27 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
28 こととした。

29 30 (14) 28日間免疫毒性試験(マウス)

31 ICRマウス(一群雌10匹)を用いた混餌(原体:0、500、1,500及び5,000 ppm:
32 平均検体摂取量は表56参照)投与による28日間混餌投与免疫毒性試験が実施さ
33 れた。陽性対照群(一群雌10匹)としてシクロホスファミド腹腔内(50 mg/kg
34 体重/日)投与群が設定された。

1
2
3
4
5
6
7
8

表 56 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	110	332	1,170

陽性対照群では、免疫毒性として、脾臓細胞数の減少、脾臓及び脾臓細胞数当たりの IgM 抗体産生細胞数の減少、脾臓及び胸腺の絶対及び補正重量の有意な低下が認められたが、検体投与群ではこれらの指標に影響は認められなかった。本試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照 84、87）

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「メソトリオン」の食品健康影響評価を実施した。
3 なお、今回、免疫毒性試験（マウス）、植物体内運命試験（だいず）及び作物残留
4 試験（だいず）の成績等が新たに提出された。

5 ¹⁴Cで標識されたメソトリオンを用いた動物体内運命試験の結果、いずれも投与
6 0.5～1.5時間後にC_{max}に達し、投与後72～168時間に79～95%TARが尿及び糞
7 中に排泄され、主に尿中に排泄された。放射能は主に肝臓及び腎臓に分布した。代
8 謝物は尿及び糞中にII、III、IV及びVが検出された。

9 ¹⁴Cで標識されたメソトリオンを用いた植物体内運命試験が実施された。主要代
10 謝物は、II、III、IV、V及びVIであり、II及びIIIの抱合体も存在した。

11 国内において、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
12 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
13 あった。

14 海外において、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
15 実施され、メソトリオンの最大残留値は、だいずの成熟種実の0.025 mg/kgであっ
16 た。代謝物IIの最大残留値は、定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

17 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（角膜混濁等）及
18 び肝臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、
19 免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

20 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
21 たが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性とは考え難く、評価に当たり閾値を設定すること
22 は可能であると考えられた。

23 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
24 及びマウスで差があると考えられた。

25 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）
26 と設定した。

27 各試験における無毒性量等は表57に、単回経口投与により惹起されると考えら
28 れる毒性影響等は表58に示されている。

29 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
30 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
31 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
32 性毒性試験②では、雄の最小毒性量が亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒性試験よ
33 り低く、無毒性量は亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒性試験より高い値であるた
34 め、亜急性毒性試験における無毒性量として、亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒
35 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
36 は、亜急性毒性試験②の試験における値（0.21 mg/kg 体重/日）を用いることが妥
37 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
38 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

1 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
2 た。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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。

8 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
9 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
10 た。

11 以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた 3 世代繁殖試験の無毒性量である
12 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
13 日摂取許容量（ADI）と設定した。

14 また、メソトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す
15 る無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の 500 mg/kg 体重であり、
16 カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）
17 を設定する必要がないと判断した。

18

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

19

ARfD	設定の必要なし
------	---------

20

21

1

表57 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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①	0、1、125、1,250、 12,500 ppm 雄：0、0.09、11、 112、1,110 雌：0、0.1、13、 126、1,210	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	0、2.5、5.0、7.5、 150 ppm 雄：0、0.21、0.41、 0.63、12.5 雌：0、0.23、0.47、 0.71、14.5	雄：0.21 雌：0.71	雄：0.41 雌：14.5	雄：肝絶対及び比重 量増加 雌：角膜混濁等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、2.5、100、5,000 ppm 雄：0、0.20、8.25、 403 雌：0、0.23、9.29、 467	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	0、7.5、100、2,500 ppm 雄：0、0.48、6.48、 160 雌：0、0.57、7.68、 190	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	0、2.5、10、100、 2,500 ppm	親動物 P雄：0.3	親動物 P雄：1.1	親動物 雄：腎絶対、補正及	

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
		P 雄:0、0.3、1.1、 11.6、278 P 雌:0、0.3、1.2、 12.4、307 F ₁ 雄:0、0.3、1.1、 11.7、297 F ₁ 雌:0、0.3、1.2、 12.3、316	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	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	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	0、100、300、 1,000	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	0、10、50、350、 7,000 ppm 雄:0、1.7、8.4、 61.5、1,210 雌:0、2.4、12.4、 80.1、1,540	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	0、10、50、350、 7,000 ppm 雄:0、1.5、7.8、 56.2、1,110 雌:0、2.1、10.3、 72.4、1,490	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)
	18か月間 発がん性 試験	0、10、350、 3,500/7,000 ppm 雄:0、1.4、49.7、 898 雌:0、1.8、63.5、 1,100	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	0、10、50、350、 1,500、7,000 ppm	親動物及び児動 物	親動物及び児動 物	親動物:体重増加抑 制等

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
	試験	P 雄:0、2.1、10.2、 71.4、312、1,470 P 雌:0、2.4、12.0、 84.4、372、1,630 F ₁ 雄:0、2.1、 10.0、71.3、302、 1,440 F ₁ 雌:0、2.4、 11.4、80.5、354、 1,670	P 雄:71.4 P 雌:84.4 F ₁ 雄:71.3 F ₁ 雌:80.5	P 雄:312 P 雌:372 F ₁ 雄:302 F ₁ 雌:354	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	0、10、60、150、 600	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	0、100、250、500	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	0、100、600、1,000	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	0、10、100、600	雌雄:100	雌雄:600	雌雄:MCH 及び MCV 減少等
ADI			NOAEL:0.3 mg/kg 体重/日 SF:100 ADI:0.003 mg/kg 体重/日		
ADI 設定根拠			ラット3世代繁殖試験		

1 —:無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。
2 備考:最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

3
4
5
6

1 表 58 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	500、1,000、2,000	2,000 雌雄：影響なし
	急性神経毒性 試験	0、20、200、2,000	雌雄：2,000 雌雄：毒性所見なし
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	500、1,000、2,000	500 雌：姿勢と歩行の異常等
ARfD			設定の必要なし カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

5

1 <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

2

1 <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	平均赤血球血色素量
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

1

1 <別紙3:作物残留試験成績(国内)>

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	
		115		<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	
		1		86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	
				100	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	

- 2 注) G: 粒剤 WP: 水和剤
- 3 ・全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。
- 4 ・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

5
6
7

1 <別紙4:作物残留試験成績(海外)>

2 米国

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいで (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1 ^D 種実) 2009年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟7日前種実) 2009年度	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟7日後種実) 2009年度	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟14日後種実) 2009年度	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1/成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}		1	2	0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (45DAR1種実)	350 ^{SC}		1	2	0.02	<0.01
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいで (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}	2		0.02	<0.01	
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1) 2009年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)	
				メソトリオン	代謝物 II
				最高値	最高値
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟 7 日前種実) 2009 年度	226 ^{SC}	1	1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいず (成熟7日後種実) 2009年度	226 ^{SC}	1	1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟14日後種実) 2009年度	226 ^{SC}	1	1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1種実) 2009年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1種実) 2009年度	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年度	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年度	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}	2		<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}	2		<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年度	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年度	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2012 年度	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	350 ^{SC}		1	2	0.025	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)	
				メソトリオン	代謝物 II
				最高値	最高値
だいで (成熟種実) 2012年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2012年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2012年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2012年度	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01

1 SC:フロアブル剤

2 ・45DAR1:成長ステージR1の45日後に収穫されたもの。

3 ・2009年の試験はメソトリオン耐性だいで SYHT04R、2012年の試験は SYHT02H が用いられた。

4
5

1 <参照>

- 2 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
3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
4 2 食品健康影響評価について（平成 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第
5 0409002 号）
6 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
7 改訂）、2008 年、一部公表
8 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
9 Toxicology Laboratory,シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
10 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
11 及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英
12 国）、1996 年、未公表
13 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
14 識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,
15 シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
16 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、
17 排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ
18 社（英国）、1996 年、未公表
19 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
20 組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、
21 1996 年、未公表
22 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
23 織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、
24 1996 年、未公表
25 10 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（¹⁴C-シクロヘキサンジオン環標識
26 および ¹⁴C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology
27 Laboratory,ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
28 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
29 ル環標識）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,シンジェンタ社（英
30 国）、2005 年、未公表
31 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
32 定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory,ゼネカ社（英国）、1997
33 年、未公表
34 13 ど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
35 Research Center,ゼネカ社（米国）、1997 年、未公表
36 14 ど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）
37 （GLP 対応）：Western Research Center,ゼネカ社（米国）、1999 年、未公
38 表

- 1 15 とうもろこしにおける代謝試験 (^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対
2 応) : Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1997年、未公表
- 3 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
4 ンタ クロップ プロテクション社(米国)、2003年、未公表
- 5 17 らっかせいにおける代謝試験 (^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対応) :
6 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
- 7 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
8 International Research Centre,シンジェンタ社(英国)、2005年、未公表
- 9 19 自然水-底質土壌系における運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research
10 Centre,ゼネカ社(英国)、1999年、未公表
- 11 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) :
12 Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1996年、未公表
- 13 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
14 Center,ゼネカ社(米国)、1997年、未公表
- 15 22 ^{14}C -シクロヘキ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
16 対応) : Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1997年、未公表
- 17 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) :
18 Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1997年、未公表
- 19 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) :
20 Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1996年、未公表
- 21 25 ^{14}C -シクロヘキ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
22 応) : Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1996年、未公表
- 23 26 ^{14}C -フェニル環および ^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの土壌表
24 面光分解 (GLP 対応) : Western Research Center,ゼネカ社(米国)、1999
25 年、未公表
- 26 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
27 対応) : Jealott's Hill International Research Centre,シンジェンタ社(英国)、
28 2005年、未公表
- 29 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
30 Research Station,ゼネカ社(英国)、1997年、未公表
- 31 29 MNBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社
32 (英国)、1999年、未公表
- 33 30 AMBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社
34 (英国)、1999年、未公表
- 35 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
36 応) : Jealott's Hill Research Station,ゼネカ社(英国)、1995年、未公表
- 37 32 緩衝液における水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center,
38 ゼネカ社(米国)、1995年、未公表

- 1 33 ¹⁴C-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
- 2 Hill International Research Centre,シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公
- 3 表
- 4 34 メソトリオンの土壌残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2003、2004
- 5 年、未公表
- 6 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
- 7 36 メソトリオンの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2004 年、未
- 8 公表
- 9 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
- 10 年、未公表
- 11 38 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 12 Laboratory（英国）、1994 年、未公表
- 13 39 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 14 Laboratory（英国）、1994 年、未公表
- 15 40 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 16 Laboratory（英国）、1995 年、未公表
- 17 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
- 18 Toxicology Laboratory（英国）、1996 年、未公表
- 19 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
- 20 Toxicology Laboratory（英国）、1996 年、未公表
- 21 43 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 22 Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 23 44 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 24 Laboratory（英国）、1994 年、未公表
- 25 45 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 26 Laboratory（英国）、1994 年、未公表
- 27 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology
- 28 Laboratory（英国）、1994 年、未公表
- 29 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）：
- 30 Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995 年、未公表
- 31 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）：
- 32 Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 33 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）：
- 34 Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 35 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
- 36 Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 37 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
- 38 応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表

- 1 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
2 Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 3 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
4 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 5 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
6 Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 7 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
8 Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 9 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
10 Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 11 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
12 Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 13 58 ラットを用いた催奇形性試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory
14 （英国）、1999年、未公表
- 15 59 マウスを用いた催奇形性試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory
16 （英国）、1999年、未公表
- 17 60 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory
18 （英国）、1999年、未公表
- 19 61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology
20 Laboratory（英国）、1993年、未公表
- 21 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
22 Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 23 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
24 Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 25 64 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology
26 Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 27 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
28 Toxicology Laboratory（英国）、2002年、未公表
- 29 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
30 Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 31 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
32 Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 33 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
34 肝・腎重量回復性の検討（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英
35 国）、1997年、未公表
- 36 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
37 与試験（GLP対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995年、
38 未公表

- 1 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
2 Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 3 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
4 Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 5 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
6 Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 7 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
8 Central Toxicology Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 9 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
10 組織学的検討（21 日間）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995
11 年、未公表
- 12 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
13 Laboratory（英国）、1997 年、未公表
- 14 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
15 応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、2000 年、未公表
- 16 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
17 性に対する影響：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1998 年、未公
18 表
- 19 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
20 び血漿中チロシン濃度の測定：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1998
21 年、未公表
- 22 79 ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験：Zeneca Central Toxicology
23 Laboratory（英国）、1998 年、未公表
- 24 80 Scriver et al. eds”The metabolic & molecular basis of inherited disease “ 8th ed.
25 Vol.II,McGrawHill, 2001
- 26 81 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
27 パン株式会社、2008 年、未公表
- 28 82 食品健康影響評価の通知について（平成 21 年 3 月 26 日付け府食第 281 号）
- 29 83 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
30 件（平成 22 年 5 月 19 日付け厚生労働省告示食安発 0519 第 1 号）
- 31 84 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（2014 年 2
32 月 18 日改訂）、2014 年、一部公表
- 33 85 メソトリオン耐性作物における植物代謝試験：シンジェンタジャパン株式会社、
34 2014 年、未公表
- 35 86 メソトリオンの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2012 年、未
36 公表
- 37 87 メソトリオン-CD-1 雌マウスを用いた 28 日間混餌投与免疫毒性試験：WIL
38 Research Laboratories LLC（米国）、2012 年、未公表

- 1 88 食品健康影響評価について（平成 26 年 7 月 1 日付け厚生労働省食安 0701 第 5
- 2 号）
- 3