

農薬評価書

メソトリオン

2009年3月

食品安全委員会

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) ラット	8
(2) マウス	12
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	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	20
(2) 好氣的土壌中運命試験①	21
(3) 好氣的土壌中運命試験②	21
(4) 好氣的土壌中運命試験③	22
(5) 好氣的土壌中運命試験（分解物Ⅲ）	22
(6) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①	22
(7) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②	23
(8) 土壌表面光分解試験	23
(9) 土壌吸脱着試験	24
(10) 土壌吸着試験（分解物Ⅱ及びⅢ）	24

4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験	24
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	24
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	25
5. 土壌残留試験	25
6. 作物残留試験	25
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験 (原体)	27
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	28
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	28
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	34
(3) 1年間発がん性試験 (マウス)	36
(4) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 2世代繁殖試験 (マウス)	39
(3) 発生毒性試験 (ラット)	40
(4) 発生毒性試験 (マウス)	40
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	41
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	42
(1) 90日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)	42
(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)	43
(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	44
(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	44
(5) 血中チロシン濃度: 90日間亜急性用量反応試験 (マウス)	45
(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)	46
(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)	46

(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット)	46
(9) 1世代繁殖試験 (ラット)	46
(10) 発生毒性試験 (ウサギ: 追加試験)	47
(11) 代謝物Ⅱの4-HPPDase活性に対する影響	48
(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定	48
(13) ヒトを用いたNTBCの単回投与薬物動態試験	48
Ⅲ. 食品健康影響評価	50
・別紙1: 代謝物/分解物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	55
・別紙3: 作物残留試験成績	57
・参照	58

<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農薬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）
- 2009年 2月 12日 第 273 回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 より 3月 13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 3月 25日 農薬専門調査会座長より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）

<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

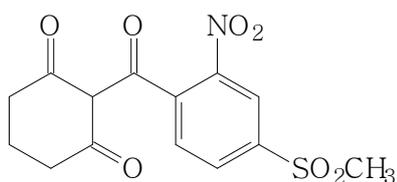
4. 分子式

$C_{14}H_{13}NO_7S$

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關与する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、白化症状を發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農薬登録申請（新規：水稻及びとうもろこし）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) ラット

① 吸収

a. 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

b. 吸収率

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計より、吸収率は雄で58~65%、雌で51~66%であると考えられた。

② 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 2 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)④a.]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 3 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 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/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 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/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)
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 組織・臓器を取り除いた残渣をカーカスという（以下、同じ）。

1 mg/kg 体重 (反復経口)	雄	肝臓(0.795)、腎(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

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1) ④a.] 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) ④b.] 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 4 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、合計で総投与放射能 (TAR) の 10% 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 4 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	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)

[phe- ¹⁴ C] メソトリオン	雌	尿	60	II(1)、III(1)
		糞	—	III(10)、IV(2)、II(1)
		胆汁	2	—
胆汁中 排泄試験	雄	尿	43	IV(3)
		糞	1	—
		胆汁	11	IV(1)
[cyc- ¹⁴ C] メソトリオン	雌	尿	51	—
		糞	—	V(1)
		胆汁	3	—

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

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 5 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、79.6～92.8% TAR 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つた。

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 未満であつた。（参照 5～9）

表 5 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	
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)			
試験	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

b. 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 6 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 10）

表 6 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					
	50 mg/kg 体重											
投与量												
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

(2) マウス

① 吸収

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 体内分布

ICR マウス（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 8 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)④]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 9 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 8 主要組織における残留放射能濃度 (µg/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 9 主要組織における残留放射能濃度 (µg/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)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)④]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 10 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 10 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)

④ 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 11 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 11 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	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		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	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

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、これは土壤中で生成されたⅡを吸収したのと考えられた。(参照 13)

表 13 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

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 (mg/kg)	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

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、シクロヘキサジオン環由来の ¹⁴CO₂ の固定によるものと考えられ、[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 13)

表 16 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 (mg/kg)	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
1) 散布後日数(日)を示した

(4) らっかせい①

[phe-¹⁴C]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 (%TRR)

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 (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	—	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

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、同条件で滅菌土壤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。土壤中の放射能（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 日後の土壤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。土壤中では、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、[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_{desoc} 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

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

水稲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）