

表 29 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

### (5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、100 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

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

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

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 ppm (雄 : 0.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0.23 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 51)

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、100 及び 600 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、痙攣、体温低下、徐脈、急激な体重減少等

を示したため、切迫と殺された。この個体は Neu の増加を伴う WBC 増加、Lym 及び Eos 減少、RBC、Hb 及び Ht 増加、角膜混濁等を示した。

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

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

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

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

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

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

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

表 31 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 34 甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05

### (3) 1年間発がん性試験 (マウス)

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

表 35 1 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

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

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

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

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

### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、350 及び 3,500/7,000 ppm<sup>4</sup> : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

<sup>4</sup> 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

生存率に検体投与の影響は認められなかった。

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

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

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

表 37 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群             | 雄  | 雌  |
|-----------------|--|--|
| 3,500/7,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・ 唾液腺萎縮</li> <li>・ 肝絶対、補正及び比重量増加</li> <li>・ 脾臓リンパ球増生</li> <li>・ 包皮腺炎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎絶対、補正及び比重量増加</li> </ul> |
| 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   |

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

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

表 38 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 2.5 ppm | 10 ppm | 100 ppm | 2,500 ppm |     |
|-------------------------|-------------------|---------|--------|---------|-----------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(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 <sub>1</sub> 世代 | 雄       | 0.3    | 1.1     | 11.7      | 297 |
|                         |                   | 雌       | 0.3    | 1.2     | 12.3      | 316 |

注) F<sub>2</sub> 世代は、離乳後 14 週間検体投与後、各投与群を、そのまま投与を継続した群 (継続群) と、投与を中止して対照飼料を与えた群 (回復群) の二群に分けた。

親動物及び児動物における各投与群 (継続群) で認められた毒性所見は、それぞれ

れ表 39 に示されている。

また、児動物の血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群で高チロシン血症が認められた。全体的に、雌より雄でチロシン濃度が高値であった。回復群では、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> 児動物のいずれも対照群と同等の値に回復した。

本試験において、親動物では、10 ppm 以上投与群の雄で腎絶対、補正及び比重量増加等が、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等が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 2.5 ppm (P 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 2.5 ppm (F<sub>1</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 0.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 0.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 56)

(児動物生存率の低下とチロシンの関連に関しては、[14. (9)]を参照)

表 39 3 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

|     | 投与群        | 親 P、児 : F <sub>1</sub>                      |   | 親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>                 |  | 親 : F <sub>2</sub> 、児 : F <sub>3</sub> |                           |
|-----|------------|---|---|--|--|--|---------------------------|
|     |            | 雄   | 雌   | 雄  | 雌  | 雄                                      | 雌                         |
| 親動物 | 2,500 ppm  | ・体重増加抑制                                     | ・眼球混濁<br>・腎補正重量増加                                     | ・水腎症   | ・腎盂拡張  | ・腎盂拡張<br>・水腎症                          | ・摂餌量減少 (哺育期間中)<br>・水腎症    |
|     | 100 ppm 以上 | ・眼球混濁<br>・角膜混濁<br>・角膜血管新生<br>・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<br>・角膜混濁、角膜血管新生<br>・角膜炎 (血管新生を伴う) | ・眼球混濁<br>・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少<br>・角膜混濁<br>・角膜血管新生       | ・眼球混濁<br>・体重増加抑制<br>・角膜混濁<br>・角膜血管新生<br>・角膜炎 (血管新生を伴う)<br>・水腎症 | ・眼球混濁<br>・体重増加抑制<br>・角膜混濁<br>・角膜血管新生   | ・眼球混濁<br>・角膜混濁<br>・角膜血管新生 |
|     | 10 ppm 以上  | ・腎絶対、補正及び比重量増加                              | 10 ppm 以下<br>毒性所見なし                                   | ・腎盂拡張<br>・腎絶対、補正及び比重量増加<br>・角膜炎 (血管新生を伴う)              | 摂餌量減少 (哺育期間中)  | ・食餌効率減少<br>・腎絶対、補正及び比重量増加              | 10 ppm 以下<br>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<br>・眼脂発現<br>・生後 22 日生存率低下             |   | ・出生時及び生後 22 日生存率低下<br>・腎絶対、補正及び比重量増加 (雌雄)<br>・水腎症 (雌雄) |  | ・出生時及び生後 22 日生存率低下<br>・水腎症 (雄)         |                           |

|               |   |  |  |
|---------------|---|--|--|
| 100 ppm<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・腎盂拡張（雌）</li> <li>・角膜炎（血管新生を伴う、雌雄）</li> <li>・水腎症（雌雄）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、眼脂発現</li> <li>・腎盂拡張（雌）</li> <li>・角膜炎（血管新生を伴う、雌雄）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・水腎症（雌）</li> </ul> |
| 10 ppm<br>以上  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎盂拡張（雄）</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存児数減少</li> <li>・腎盂拡張（雄）</li> </ul>                              | 10 ppm 以下毒性所見なし  |
| 2.5 ppm       | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |  |

注) ・ 児動物の所見は、雌雄が区別できるものは雌雄を示した

・ F<sub>2</sub> 親動物及び F<sub>3</sub> 児動物の所見は、いずれも継続群の所見を示した

## (2) 2 世代繁殖試験 (マウス)

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

表 40 2 世代繁殖試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 10 ppm | 50 ppm | 350 ppm | 1,500 ppm | 7,000 ppm |       |
|-------------------------|-------------------|--------|--------|---------|-----------|-----------|-------|
| 平均検体摂取量<br>(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 <sub>1</sub> 世代 | 雄      | 2.1    | 10.0    | 71.3      | 302       | 1,440 |
|                         |                   | 雌      | 2.4    | 11.4    | 80.5      | 354       | 1,670 |

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

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

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

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



表 41 2 世代繁殖試験（マウス）で認められた毒性所見

|     | 投与群          | 親：P、児：F <sub>1</sub> |         | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>      |                    |
|-----|--------------|----------------------|---------|---|--------------------|
|     |              | 雄                    | 雌       | 雄                                       | 雌                  |
| 親動物 | 7,000 ppm    | ・眼球混濁<br>・眼球白内障性変化   | ・体重増加抑制 | ・眼球混濁<br>・体重増加抑制、<br>摂餌量減少<br>・眼球白内障性変化 | ・眼球混濁<br>・眼球白内障性変化 |
|     | 1,500 ppm 以上 | ・体重増加抑制              | ・摂餌量減少  | 1,500ppm 以下<br>毒性所見なし                   | ・体重増加抑制、<br>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<br>・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<br>・眼球混濁<br>・眼球白内障性変化              |                    |
|     | 350 ppm 以下   | 毒性所見なし               |         | 毒性所見なし                                  |                    |

### （3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

### （4）発生毒性試験（マウス）

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

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

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

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

### （5）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

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

## 1 3. 遺伝毒性試験

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

表 42 遺伝毒性試験結果概要（原体）

| 試験              |           | 対象   | 処理濃度・投与量                     | 結果 |
|-----------------|-----------|--|------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験  | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2P、WP2 <u>uvrA</u> 株) | 100～5,000 µg/プレート<br>(+/-S9) | 陰性 |
|                 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y TK <sup>+</sup> )   | 125～1,000 µg/mL<br>(+/-S9)   | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球   | 250～2,000 µg/mL<br>(+/-S9)   | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験      | ICR マウス（骨髄細胞）<br>(一群雌雄各 5 匹)   | 500 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)     | 陰性 |
|                 | UDS 試験    | Wistar ラット（肝細胞）<br>(一群雄 3 匹)   | 2,000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)   | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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

表 43 遺伝毒性試験結果概要（代謝物Ⅱ及びⅢ）

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

注) +/-S9 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）

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

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

回復期間をそれぞれ 2、6 及び 9 週間とした。

表 44 90 日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（体重等の変化の用量相関性：ラット）

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

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

### （3）血中チロシン濃度測定：90日間亜急性用量反応試験（ラット）①

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

表 46 90 日間亜急性用量反応試験（雄ラット）の平均検体摂取量

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

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

血中チロシン濃度は、対照群約 110  $\mu\text{M}$  に対し、0.5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 群では約 30 倍に達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 0.3  $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$  蛋白であったが、投与群では 0.5 ppm 以上で用量相関的に抑制され、100 ppm 群では対照比 3% に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/分/mg 蛋白に対し 3 ppm 以上投与群で約 1.5 倍のレベルでプラトーに達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。（参照 70）

### （4）血中チロシン濃度測定：90日間亜急性用量反応試験（ラット）②

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

表 47 90 日間亜急性用量反応試験（雌ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

#### （5）血中チロシン濃度：90 日間亜急性用量反応試験（マウス）

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

表 48 90 日間亜急性用量反応試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

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

## (6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討（ラット）

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

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

## (7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討（ラット）

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

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

## (8) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験（ラット）

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

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

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

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

## (9) 1 世代繁殖試験（ラット）

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

を混餌投与する 1 世代繁殖試験が実施された。

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

表 50 1 世代繁殖試験（ラット）における児動物生存率

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

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

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

#### (10) 発生毒性試験（ウサギ：追加試験）

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

表 51 発生毒性試験（ウサギ：追加試験）の試験群

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

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



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

#### （1 1）代謝物Ⅱの 4-HPPDase 活性に対する影響

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

代謝物Ⅱの 20  $\mu$ M の濃度において、4-HPPDase 活性の弱い阻害が認められたが、0.02  $\mu$ M の濃度においては 4-HPPDase 活性阻害は全く観察されなかった。（参照 77）

#### （1 2）ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定

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

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

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

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

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

#### （1 3）ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験

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

試験の結果、投与前の血漿中チロシン濃度は平均約 100  $\mu$ M、1 回目投与後の最高濃度は、1,200  $\mu$ M であったが、14 日間の回復期間後（2 回目投与前）には

約 800  $\mu\text{M}$  であり、毒性学的な影響は認められなかった。このことから、NTBC はメソトリオンと異なり、不可逆的に 4-HPPDase 活性を阻害すると考えられ、ヒトの血漿チロシン濃度は、約 800  $\mu\text{M}$  で安定状態が維持されると考えられた。

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

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

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

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

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

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メソトリオン」の食品健康影響評価を実施した。

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

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

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

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

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

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 52 に示されている。

表 52 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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

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

—：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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

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

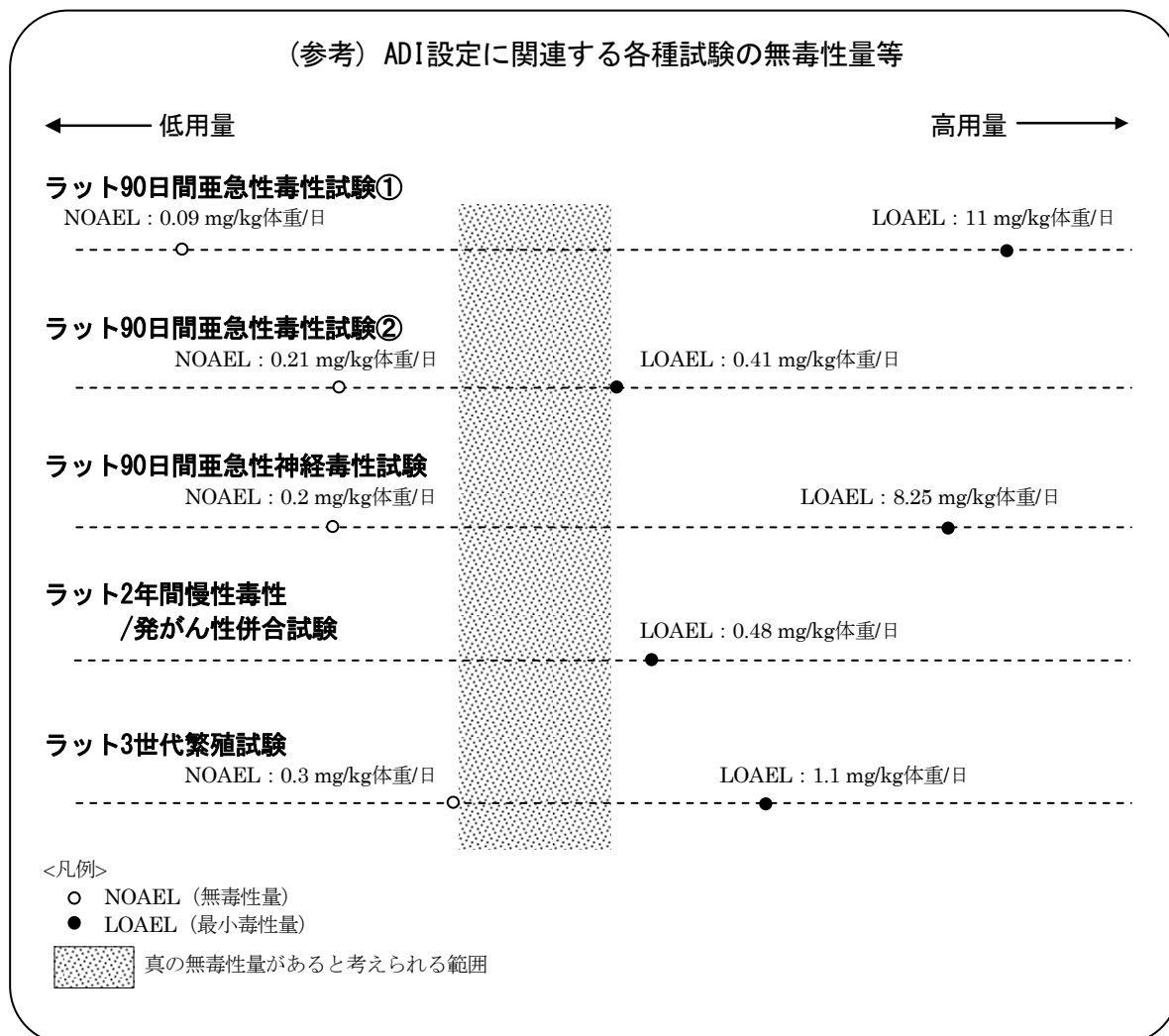
一方、ラットを用いた 3 世代繁殖試験における無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であり、90 日間亜急性毒性試験における最小毒性量 (0.41 mg/kg 体重/日) 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量 (0.48 mg/kg 体重/日) を下回っていた。し

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

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

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

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



<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

<別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| 4-HPAA           | 4-ヒドロキシフェニル酢酸  |
| 4-HPPA           | 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸                                       |
| 4-HPPDase        | 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ                               |
| ACh              | アセチルコリン  |
| ai               | 有効成分量  |
| Alb              | アルブミン  |
| ALP              | アルカリホスファターゼ  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=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<br>(=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 <sub>max</sub> | 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 <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 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 <sub>1/2</sub> | 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 <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間         |
| TP               | 総蛋白質             |
| TRR              | 総残留放射能           |
| Ure              | 尿素               |
| WBC              | 白血球数             |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年       | 使用量<br>(g ai/ha)            | 試験<br>圃場<br>数 | 回数<br>(回) | PHI<br>(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<br>(玄米)<br>2004年        | 100 <sup>G</sup>            | 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<br>(生食用子実)<br>2004年 | 182 <sup>WP</sup><br>(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 <sup>WP</sup><br>(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<br>(乾燥子実)<br>2004年  | 182 <sup>WP</sup><br>(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 <sup>WP</sup><br>(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<br>(青刈り)<br>2004年   | 182 <sup>WP</sup><br>(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 |
|                            |                             | 1             | 1         | 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 <sup>WP</sup><br>(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 |
|                            |                             | 1             | 1         | 78         | <0.002     | <0.002 | <0.002 | <0.002 | <0.003 | <0.003 | <0.003 | <0.003 |
|                            |                             |               |           | 72         | <0.002     | <0.002 | <0.002 | <0.002 | <0.003 | <0.003 | <0.003 | <0.003 |
| 86                         | <0.002                      | <0.002        | <0.002    | <0.002     | <0.003     | <0.003 | <0.003 | <0.003 |        |        |        |        |
| 100                        | <0.002                      | <0.002        | <0.002    | <0.002     | <0.003     | <0.003 | <0.003 | <0.003 |        |        |        |        |

注) G：粒剤 WP：水和剤

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

<参照>

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

- プ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
- 17 らっかせいにおける代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
  - 18 水稻における代謝試験 ( $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識) (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 19 自然水-底質土壌系における運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Centre, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 20  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 21 好氣性条件下での土壌分解経路および分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 22  $^{14}\text{C}$ -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 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 23 代謝物 AMBA の好氣的条件下における土壌中での分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
  - 24  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 25  $^{14}\text{C}$ -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 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
  - 26  $^{14}\text{C}$ -フェニル環および  $^{14}\text{C}$ -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1999年、未公表
  - 27  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの火山灰土壌を用いた土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 28  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1997年、未公表
  - 29 MNBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 30 AMBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
  - 31 pH 4、5、7 および 9、温度 25 および 50°C における加水分解運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1995年、未公表
  - 32 緩衝液における水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1995年、未公表
  - 33  $^{14}\text{C}$ -フェニル環標識メソトリオンの滅菌自然水中光分解 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
  - 34 メソトリオンの土壌残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2003、2004年、未公表
  - 35 メソトリオンの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004年、未公表

- 36 メソトリオンの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2004年、未公表
- 37 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、2005年、未公表
- 38 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 39 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 40 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995年、未公表
- 41 代謝物 MNBA のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 42 代謝物 AMBA のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1996年、未公表
- 43 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 44 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 45 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1994年、未公表
- 47 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1995年、未公表
- 48 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 49 マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 50 ビーグル犬を用いた90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 52 ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 53 ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 54 マウスを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表
- 55 マウスを用いた混餌投与による80週間発がん試験（GLP 対応）：Zeneca Central Toxicology Laboratory（英国）、1997年、未公表

- 56 ラットを用いた混餌投与による多世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 57 マウスを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 58 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 59 マウスを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 60 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1999年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1993年、未公表
- 62 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 63 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 64 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994年、未公表
- 65 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国) 、2002年、未公表
- 66 代謝物 MNBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996年、未公表
- 67 代謝物 AMBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996年、未公表
- 68 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与および9週間回復試験 肝・腎重量回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 69 眼病変以外のエンドポイントの検討のための雄ラットを用いた90日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995年、未公表
- 70 雄ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 71 雌ラットを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 72 マウスを用いた90日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 73 雄ラットを用いた眼毒性病変の発現および回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 74 チロシン添加の低蛋白飼料を投与した雄ラットに対する眼毒性病変の形態及び病理組織学的検討 (21日間) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995年、未公表

- 75 ラットを用いた混餌投与による1世代繁殖毒性試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997年、未公表
- 76 ウサギの流産及び催奇形性へのチロシンの影響に関する確認試験 (一部 GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、2000年、未公表
- 77 代謝物 MNBA の4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 活性に対する影響 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 78 ヒト男性志願者に対するメソトリオン単回経口投与後の尿中曝露マーカーの検討及び血漿中チロシン濃度の測定 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 79 ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1998年、未公表
- 80 Scriver et al. eds "The metabolic & molecular basis of inherited disease " 8<sup>th</sup> ed. Vol. II, McGrawHill, 2001
- 81 第186回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>)
- 82 第14回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai14/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai14/index.html))
- 83 メソトリオンの食品健康影響評価資料の追加提出について : シンジェンタジャパン株式会社、2008年、未公表
- 84 第24回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2\\_dai24/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai24/index.html))
- 85 第45回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai45/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html))