

農薬評価書

メタゾスルフロン

2012年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
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) イヌ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌吸脱着試験.....	17
(3) 土壌吸脱着試験(分解物K).....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	20
(1) 急性毒性試験(ラット).....	20
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	23

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	24
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 1年間慢性毒性/2年間発がん性併合試験(ラット)	25
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	27
1 2. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
1 3. 遺伝毒性試験	30
(1) 遺伝毒性試験(原体)	30
(2) 遺伝毒性試験(代謝物及び原体混在物)	31
1 4. その他の試験	31
(1) エストロゲン受容体結合能試験	31
(2) ラットを用いた子宮肥大試験(エストロゲン作用)	32
(3) ラットを用いた子宮肥大試験(抗エストロゲン作用)	32
(4) ラットを用いたハーシュバーガー試験(アンドロゲン作用)	32
(5) ラットを用いたハーシュバーガー試験(抗アンドロゲン作用)	32
(6) ラットを用いた28日間反復投与によるホルモン測定試験	32
III. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物略称	38
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績	41
・参照	42

<審議の経緯>

- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻）
- 2010年 12月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1210第3号）、関係書類の接受（参照1～53）
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 7月 6日 第8回農薬専門調査会評価第三部会
- 2011年 10月 21日 第77回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（報告）
- 2011年 11月 24日 から12月23日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 1月 23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
- 2012年 1月 26日 第416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>

- | (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
|---------------|---------------|
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 村田容常 | 村田容常 |
- *：2009年7月9日から *：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

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

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

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

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命(水稻)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタゾスルフロン

英名：metazosulfuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 868680-84-6)

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

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

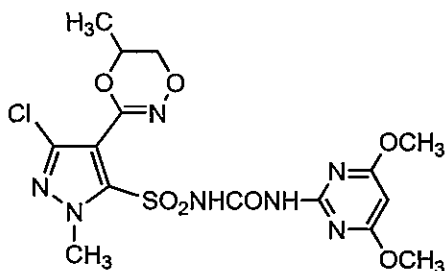
4. 分子式

C₁₅H₁₈ClN₇O₇S

5. 分子量

475.86

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

1) : T_{max} から投与後 24 時間までのデータに基づいて算出

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

b. 吸収率

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

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

② 分布

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

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

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C] メタゾス ルフロンの	10	雄	消化管(64.5)、肝臓(27.1)、精囊(12.5)、腎臓(5.92)、前立腺(5.30)、血漿(5.19)、全血(3.20)	腎臓(0.051)、骨(0.018)、肝臓(0.015)
		雌	消化管(82.8)、肝臓(42.3)、血漿(7.11)、腎臓(5.85)、全血(4.11)	腎臓(0.067)、肝臓(0.047)
	1,000	雄	消化管(5,650)、血漿(854)、全血(633)、肝臓(481)、肺(390)、副腎(375)、甲状腺(375)、腎臓(372)、心臓(362)、脳下垂体(349)、皮膚(324)	皮膚(2.03)、腎臓(1.65)、消化管(0.353)
		雌	消化管(7,120)、血漿(934)、全血(681)、肝臓(512)、腎臓(489)、肺(489)、甲状腺(425)、子宮(419)、心臓(417)、副腎(398)、脳下垂体(363)、卵巣(353)、脾臓(336)、皮膚(331)	消化管(3.40)、肝臓(3.38)、腎臓(2.66)
[pym- ¹⁴ C] メタゾス ルフロンの	10	雄		血球(0.205)、全血(0.097)、腎臓(0.093)、肝臓(0.060)、肺(0.032)、血漿(0.028)
		雌		血球(0.241)、腎臓(0.133)、全血(0.116)、甲状腺(0.098)、肝

¹組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

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

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

③ 代謝

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

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

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

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

血漿及び肝臓中では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

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

表3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

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

ND : 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

表4 投与後120時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

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

ND：検出されず

b. 胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

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

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

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

ND：検出されず

c. 腸肝循環試験

ラットにおける主排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。

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

腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物は表 6 に示されている。

十二指腸注入ラットにおける胆汁中排泄の結果から得られた胆汁中 (12% TAR)、尿中、肝臓中及びカーカス中残存率を合計して、メタゾスルフロンの胆汁中排泄物の消化管からの再吸収率は 23% と計算された。また、再吸収後の胆汁中代謝物はメタゾスルフロンの投与後の胆汁中代謝物と類似しており、主要代謝物はグルクロン酸抱合体 G であった。(参照 3)

表 6 腸肝循環試験時の胆汁、尿及び消化管中代謝物 (%TAR)

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

ND: 検出されず

(2) イヌ

① 吸収

a. 血中濃度推移

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

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

表 7 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

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

1): T_{max} から投与 24 時間までのデータに基づいて算出

b. 吸収率

尿中排泄率からは 45% 以上と推定された。また、糞中の代謝物分析の結果

[1. (2)④] から、検出された親化合物は未吸収分で、代謝物は胆汁中排泄由来であると仮定すると、体内吸収率は投与量の約 90%と推測された。(参照 4)

② 分布

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

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

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

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

③ 代謝

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

尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

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

血漿では、残留放射能の大部分が親化合物であった。

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

表 9 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

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

ND：検出されず

④ 排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロン又は[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

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

表 10 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

2. 植物体内運命試験

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

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

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

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

表 11 稲試料中の総残留放射能 (mg/kg) 及び代謝物 (%TRR)

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

ND：検出されず、NA：分析せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

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

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 12 に示されている。

メタゾスルフロ
ンは速やかに土壌相に移行して急速に消失し大部分は結合残
留物となった。同定された化合物から推定される主な分解経路はスルホニルウレ
ア結合の開裂による K の生成又はジオキサジン環の開裂による I の生成、さらに、
両者からの P の生成であった。一部は CO₂ まで無機化されたが、その量は微量
であった。

メタゾスルフロ
ンの好氣的湛水土壌における推定半減期は、39.3 日と算出され
た。(参照 7、8、9)

メタゾスルフロ
ン及び代謝物 K について処理 35 日後にそれらの光学異性体比
率 (R/S) を計測し、それぞれ 55.2 : 44.8 及び 46.5 : 53.5 を得た。光学異性体
間の変換はなかったと判断した。

表 12 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]メタゾスルフロ ン				[pym- ¹⁴ C]メタゾスルフロ ン			
処理後日数		0	7	28	182	0	7	28	182
メタゾスル フロ ン	水相	103.4	12.2	2.1	NA	106.6	10.6	1.1	NA
	土壌	NA	65.1	18.9	2.3	1.9	68.1	23.7	5.3
I	水相	ND	ND	ND	NA	ND	0.1	ND	NA
	土壌	NA	1.2	7.4	0.8	ND	3.1	7.3	2.5
K 又は Q*	水相	2.7	0.2	3.5	NA	0.9	ND	ND	NA
	土壌	NA	7.1	7.1	1.9	ND	2.2	1.3	ND
P	水相	ND	ND	0.5	NA	—	—	—	—
	土壌	NA	ND	0.2	6.1	—	—	—	—
その他	水相	0.1	ND	2.0	NA	0.3	ND	4.6	NA

	土壌	NA	0.2	3.0	4.0	ND	0.2	1.2	0.6
極性画分	水相	0.1	0.2	0.8	NA	0.3	0.3	0.6	NA
	土壌	NA	1.0	5.1	5.9	ND	1.6	6.4	6.5
揮発性物質 (¹⁴ CO ₂)	気相	NA	ND	ND	ND	NA	<0.05	0.9	4.0
土壌残渣	土壌	ND	16.9	51.2	76.5	ND	19.6	53.3	84.9
合計	全体	106.3	105.1	101.8	97.5	110.0	106.9	100.4	103.8

* : [pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの場合はK、[pym-¹⁴C]メタゾスルフロンの場合はQが生成する。

— : 該当なし

(2) 土壌吸脱着試験

[pyr-¹⁴C]メタゾスルフロンの場合、3種類の欧州土壌 [砂壌土 (イギリス)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂質埴壌土 (イギリス)] 及び1種類の国内土壌 [壤土 (埼玉)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は0.053~0.584であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は3.11~29.6であった。また、脱着係数 K_{des} は0.042~0.630であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は2.46~25.1であった。

(参照 10)

(3) 土壌吸脱着試験 (分解物 K)

分解物 K のピラゾール環の4位の炭素を ¹⁴C で標識したものをを用いて、3種類の欧州土壌 [砂壌土 (イギリス)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂質埴壌土 (イギリス)] 及び1種類の国内土壌 [壤土 (埼玉)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は0.073~0.752であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は9.06~22.1であった。また、脱着係数 K_{des} は0.130~0.886であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は16.3~24.5であった。

(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

各緩衝液中における分解物は表 13 に示されている。

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

加水分解試験の30日後の pH4、7 及び 9 の緩衝液中のメタゾスルフロンの場合及び

K の R/S の比率は変化しなかった。

主要分解経路はスルホニルウレア結合の開裂であると考えられた。

分解速度は pH 依存性であり酸性条件下で速やかに分解した。

メタゾスルフロンの推定半減期は、pH4 で 17.0 日、pH7 で 196 日、pH9 で 209 日であった。(参照 12)

表 13 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

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

(2) 水中光分解試験

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

各試験水中における分解物は表 14 に示されている。

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

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

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

(参照 13)

表 14 各試験水中における分解物 (%TAR)

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

NA：分析せず、ND：検出されず

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

5. 土壌残留試験

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

結果は表 15 に示されている。（参照 14）

表 15 土壌残留試験成績

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

1)：容器内試験では標準品、圃場試験では粒剤を使用

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

6. 作物残留試験

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

た。(参照 15)

7. 一般薬理試験

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

表 16 一般薬理試験

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

注) ラットの試験は溶媒に 1% MC 水溶液を用い、ビーグル犬にはカプセルで投与された。
-: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

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

表 17 急性毒性試験概要

投与経路*	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット雌 3 匹	/	> 2,000	流涎、呼吸数増加及び円背位 死亡例なし
経皮*	SD ラット 雌雄各 5 匹	> 2,000	> 2,000	塗布部位に軽度の紅斑 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数増加、円背位、立毛及び 被毛湿潤 死亡例なし
		> 5.05	> 5.05	

*: 1%MC 懸濁水溶液として用いた。/: 試験を実施せず

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

表 18 急性毒性試験概要

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

*：1%MC 懸濁水溶液として用いた。**：コーン油懸濁液として用いた。

/：試験を実施せず

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

結果は表 19 に示されている。

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

表 19 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

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。メタゾスルフロンは眼に対して軽微な刺激性を示したが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 24、25)

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

表 20 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌で Neu の減少が認められたが、個体値がすべて背景データの範囲内 ($0.42 \sim 1.47 \times 10^9/L$, 213 例) であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

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

表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 増加、Eos 減少 ・ ALP の増加、T.Chol、TG 及びカルシウム低下 ・ 尿比重増加及び暗調化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 増加、Neu 及び Eos 減少 ・ ALP の増加 ・ 尿蛋白の低下 ・ 髄質尿管好塩基性化
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Neu 減少 ・ ALT、AST、Glu、Cre、カリウム及び A/G 比増加、TP 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 増加 ・ ALT、Glu 及びカリウム増加、T.Chol、カルシウム、TP 及び Alb 低下