

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：水稲及びとうもろこし）
- 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*）	代田真理子****	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
大澤貴寿	長尾哲二	與語靖洋

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

要 約

トリケトン系除草剤である「メソトリオン」(CAS No.104206-82-8)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞腺腫の軽度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の0.09 mg/kg 体重/日であったが、無毒性量と最小毒性量の比が100倍以上であった。一方、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が①の試験より低く、無毒性量は①より高い値であり、その比も1.5であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、①の試験より正確であり、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は、②の試験における値(0.21 mg/kg 体重/日)を用いることが妥当であると考えられた。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メソトリオン

英名：mesotrione (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.104206-82-8)

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

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

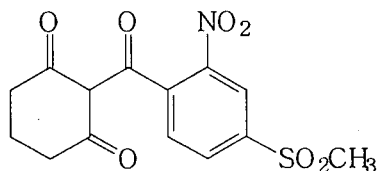
4. 分子式

$C_{14}H_{13}NO_7S$

5. 分子量

339.31

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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

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

また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 (II. 1~4) は、メソトリオンのフェニル基炭素を均一に ^{14}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]メソトリオン)、シクロヘキサンジオン環の炭素を ^{14}C で標識したもの ([cyc- ^{14}C]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 ^{14}C で標識したもの (^{14}C -MNBA) 及び代謝物III (AMBA) のフェニル基炭素を均一に ^{14}C で標識したもの (^{14}C -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- ^{14}C]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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.265	0.253	40.4	19.9
$T_{1/2}$ (時間)	10.8	17.9	9.1	10.6
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$)	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- ^{14}C]メソトリオンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 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った。

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

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