

#### 4. 消化器系に及ぼす影響 (腸管輸送能に及ぼす影響)

供試動物 : CD-1 (ICR) マウス雄、20.7~28.2 g、5 週齢、1 群各 8 匹

群構成 : 検体投与量は、500、1000 および 2000mg/kg とした。対照群には溶媒 (注射用水) を投与した。

試験方法 : 約 19~20 時間絶食した雄マウスを使用した。検体の経口投与後 1 時間に 5%アラビアゴム溶液に懸濁させた 5%炭末液を 1 匹当たり 0.2 mL 経口投与し、30 分後に頸椎脱臼屠殺し胃腸管を摘出した。胃腸管を直線上に伸ばし十二指腸起始部から炭末到達先端までの長さを測定した。腸管輸送能は、腸管移行率 (%) として算出した。

試験結果 : 検体投与群において、対照群と比較し炭素末の輸送率に差はなかった。

#### 5. 腎機能に及ぼす影響 (尿量、尿中電解質排泄能に及ぼす影響)

供試動物 : Wistar(Glx/BRL/Han) (IGS) ラット雄、116.3~139.4 g、5 週齢、1 群各 6 匹

群構成 : 検体投与量は、500、1000 および 2000mg/kg とした。対照群には溶媒 (注射用水) を投与した。

試験方法 : 溶媒および検体の経口投与直後に生理食塩液 20 mL/kg を経口投与し、採尿ケージに入れ、生理食塩液投与後 6 時間までの尿を採取した。採尿当日に尿比重屈折計を用いて比重を測定し、尿量を算出した。さらに、尿中電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) を電解質測定装置で測定し、体重 100 g 当りの 6 時間排出量 ( $\mu\text{mol}/100 \text{ g}/6 \text{ hr}$ ) を算出した。尿浸透圧は、浸透圧計を用いて測定した。

試験結果 : 500 および 1000 mg/kg 投与群では、対照群と比較して尿量、尿中電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) 排泄量および尿浸透圧に差はみられなかった。2000 mg/kg 投与群では、注射用水投与群と比較して尿量、尿中  $\text{K}^+$  排泄量および尿浸透圧に統計学的な有意差はみられなかったが、 $\text{Na}^+$  および  $\text{Cl}^-$  排泄量が減少傾向を示した。

#### 6. 骨格筋系に及ぼす影響 (摘出横隔膜神経筋標本に及ぼす影響)

供試動物 : Wistar(Glx/BRL/Han) (IGS) ラット雄、234.6~257.6 g、7~8 週齢、8 匹使用

群構成 : 検体は、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、および  $10^{-4} \text{ mol/L}$  (最終濃度) の 3 濃度を適用した。対照区には、DMSO を適用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

**試験方法** : ラットをジエチルエーテル麻酔後、放血致死させて横隔膜を横隔神経と共に摘出した。混合ガス (95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>) を通気し、20 mL の Krebs 液 (約 37°C) を含むマグナス槽内に横隔膜神経筋標本を懸垂した。収縮は摘出した横隔膜神経筋標本に静止張力 1 g を負荷し、神経ならびに筋肉を電気刺激し、等尺性トランスデューサーを介して記録した。神経および筋の電気刺激による収縮反応が安定して得られるようになってから 1 標本について溶媒、検体 10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup> および 10<sup>-4</sup> mol/L (最終濃度) の順に 5 分以上の間隔で累積処置した。例数は 1 群 4 標本とした。

**試験結果** : 全ての試験群において DMSO 適用群と比較して、横隔膜および横隔神経の電気刺激による横隔膜の収縮反応に影響はみられなかった。

以上のことから、メソトリオンの生体機能に及ぼす影響は、500 mg/kg 以上用量で自発運動量の減少、1000 mg/kg 以上で雌マウスでのみ一般状態および行動に影響がみられた。ウサギの十二指腸内に投与したところ 1000 mg/kg の用量で死亡がみられ、さらに、1000 mg/kg 以上の投与では平均血圧の低下および心拍数の減少、2000 mg/kg の投与で心電図波形の変化 (T 波の平坦化) およびラットでは 2000 mg/kg 投与で尿中への Na<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> 排泄量の減少が明らかになった。その他の自律神経系、平滑筋、骨格筋および消化器系に対しては 2000 mg/kg までの用量で影響を及ぼさないと考えられた。

生体機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

試験項目 試験動物	投与経路 (溶媒)	投与量 mg/kg	動物数 /群	作用量 mg/kg	無作用量 mg/kg	試験結果
[一般状態および行動] マウス Irwin 多次元観察法	経口投与 (注射用水)	0、500、 1000、2000	雌雄 各3匹	1000	500	1000 mg/kg 群雌で投与 6 時間後に探索行動の軽度亢進および姿勢と歩行の軽度異常が、2000 mg/kg 群雌で投与 4 時間後に身づくろい行動の中等度亢進、中等度落ち着きのなさ、中等度振戦および軽度痙攣がみられた。投与 6 時間後には 2/3 匹が死亡し、生存した 1 匹では中等度立毛および探索行動の軽度抑制がみられた。
[一般状態および行動] ラット Irwin 多次元観察法	経口投与 (注射用水)	0、500、 1000、2000	雌雄 各3匹	-	2000	影響なし
[中枢神経系] マウス自発運動量	経口投与 (注射用水)	0、20、100、 250、500、 1000、2000	1群6例 (3匹を1例 とみなした)	500	250	100および2000 mg/kg群で投与 0.5~1.0時間後に有意な減少を示した。 500 mg/kg群で投与0.5~1.0および1.0~1.5時間後に有意な減少を示した。
麻酔作用		0、500、 1000、2000	雄 8匹	-	2000	影響なし
電撃痙攣		0、500、 1000、2000	雄 10匹	-	2000	影響なし
[自律神経系・平滑筋] モルモット摘出回腸 <i>in vitro</i>	マグヌス 槽内 (DMSO)	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ mol/L	雄13匹	-	$10^{-4}$ mol/L	影響なし
[呼吸・循環器系] ウサギ 呼吸、血圧、心拍数お よび心電図に及ぼす 影響	静脈内 投与 麻酔下 (注射用水)	0、500、 1000、2000	雄 4匹	1000	500	1000 mg/kg群で、投与0.5時間後より平均血圧が低下し、投与4時間後に心拍数が減少した。投与 3~4時間後に4匹中2匹が死亡した。2000 mg/kg群では、投与1時間より平均血圧が低下し、投与4時間に心拍数も低下した。心電図波形は4匹中1匹でT波が平坦化した。
[消化器系] マウス 腸管内輸送能	経口投与 (注射用水)	0、500、 1000、2000	雄 8匹	-	2000	影響なし
[腎機能] ラット 尿量・比重・尿中電解 質排泄能	経口投与 (注射用水)	0、500、 1000、2000	雄 6匹	2000	1000	2000 mg/kg群で、 $\text{Na}^+$ および $\text{Cl}^-$ 排泄量が減少傾向を示した。
[骨格筋系に及ぼす影 響] ラット 摘出横隔膜神経筋	マグヌス 槽内 (DMSO)	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ mol/L	雄 8匹	-	$10^{-4}$ mol/L	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

### 3. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

#### 4. 製剤

##### (1) 9.1%水和剤の製剤毒性

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-01)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：2005年 (859376) [GLP 対応]

検体：9.1%水和剤  
[組成]

試験動物：Wistar 雌ラット (HanRcc : WIST)、1群雌1匹で計5匹使用  
投与時週齢；11～12週齢、開始時体重；170.1～201.3 g

観察期間：14日間

試験方法：未希釈の検体を、胃管を用いて一晚絶食させた動物に1回強制経口投与した。検体の毒性は弱いと予想されたため、毒性ガイドライン「上げ下げ法」の変法を用いて投与量を2000mg/kgとし、投与液量は1.82 mL/kgとした。

試験項目：中毒症状および生死を、投与当日は投与30分、1、2、3および5時間後に、その後は1日2回観察した。  
体重は投与前日、投与直前、投与後7および14日に測定し、肉眼的病理検査を観察終了時の全動物について実施した。

結果：

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	投与後1時間から発現 投与後1日までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

死亡例はなかった。臨床徴候として、2例で粗毛（投与後2時間から5時間）、別の1例で粗毛および円背位（投与後1時間から5時間）が観察された。

体重変化および剖検所見に特記すべき変化はみられなかった。

2)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.F-02)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：2005年(859377) [GLP 対応]

検体：9.1%水和剤  
[組成]

試験動物：Wistar系ラット (HanBrl: WIST)、1群雌雄各5匹  
投与時週齢；雄 8週齢、雌 12~13週齢  
試験開始時体重；雄 247.2~261.7g、雌 189.5~199.2g

観察期間：14日間

試験方法：未希釈の検体を剃毛した動物の背部皮膚(雄：約7cm<sup>2</sup>、雌：約5cm<sup>2</sup>)に24時間貼付した。貼付終了後、投与部位を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を、投与当日は投与後30分、1、2、3および5時間に、その後は、1日2回観察した。  
体重は投与直前、投与後7および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時期	投与後2日から発現 投与後12日までに消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。全例で紅斑(軽度)が投与後2日から観察され、5日までに消失した。鱗屑が全例に投与後3日から観察され、12日までに消失した。痂皮(軽度)が6例に投与後4日または5日から観察され、10日までに消失した。

体重変化および剖検所見に特記すべき変化はみられなかった。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. F-03)

試験機関：RCC(スイス国)

報告書作成年：2005年(859380) [GLP 対応]

検体：9.1%水和剤  
[組成]

試験動物：New Zealand White 種ウサギ、雄 1 匹、雌 2 匹、適用時の週齢；11～12 週齢  
開始時体重；雄 2403 g、雌 2385～2395 g

観察期間：21 日間観察

試験方法：検体 0.1 mL を左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。

観察項目：検体適用の約 1、24、48 および 72 時間後、7、10、14、17 および 21 日後または 6、9、13、16 および 20 日後に角膜、虹彩および結膜の刺激変化を Commission Directive 2004/73/EC (2004 年 4 月 29 日) に従って観察した。

観察期間をとおして毎日、一般状態を観察し、体重を馴化開始日、投与日および観察終了日に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

適用後 1 時間から、角膜混濁、結膜の発赤および浮腫、分泌物がみられ、さらに 24 時間後からは強膜発赤がみられた。これらの影響は 24 時間で最大となり次第に軽減し、角膜および結膜の変化は適用後 9/10 日までに、強膜発赤も適用後 20/21 日までに消失した。また、1 例では適用後 24～48 時間目に虹彩の変化がみられた。

いずれの観察時期でも角膜の腐食、検体の着色は認められなかった。

一般状態および体重についてはいずれの動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して軽度から中等度の刺激性ありと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 非洗眼群の結果

処置	動物番号	項目	最高 評点	適用後時間および評点									
				1時間	24時間	48時間	72時間	6/7日	9/10日	13/14日	16/17日	20/21日	
非洗眼群	22	角膜	混濁程度	4	0	1	1	1	0	0	0	0	0
			混濁範囲	4	0	2	1	1	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	2	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0
			浮腫	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0
			分泌物 <sup>a)</sup>	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
		総合評点 <sup>b)</sup>		110	14	32	27	11	2	0	0	0	0
		その他 の変化	強膜発赤	3	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	1	1	0	0	0
			検体の着色	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		23	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	混濁範囲			4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0
			浮腫	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物 <sup>a)</sup>	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	総合評点 <sup>b)</sup>		110	12	8	4	4	2	0	0	0	0	
	その他 の変化		強膜発赤	3	NA <sup>c)</sup>	2	2	2	1	0	0	0	0
			検体の着色	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	24		角膜	混濁程度	4	1	1	1	1	0	0	0	0
		混濁範囲		4	4	2	1	1	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0
			分泌物 <sup>a)</sup>	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
総合評点 <sup>b)</sup>		110	34	22	17	9	2	0	0	0	0		
その他 の変化		強膜発赤	3	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	NA <sup>c)</sup>	2	1	1	1	0	
		検体の着色	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
合計		330	60	62	48	24	6	0	0	0	0		
平均		110	20	21	16	8	2	0	0	0	0		

a) 申請者が個表から算出した

b) [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点 (発赤+浮腫+分泌物) ×2]

c) 結膜の浮腫により観察不可能



4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. F-04)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：2005年 (859379) [GLP 対応]

検体：9.1%水和剤  
[組成]

試験動物：New Zealand White 種ウサギ、雄1匹、雌2匹、  
雄13週齢、雌10～11週齢、開始時体重；雄2488g、雌2171～2290g

観察期間：7日間観察

試験方法：検体0.5mLを剃毛した動物の左側腹部の皮膚(2.5×2.5cm)に、4時間の半閉塞貼付した。検体を除去し、適用部位を微温水で洗い流した。

観察項目：検体除去後1時間、24、48、72時間および7日後に、適用部位の刺激性変化(紅斑と浮腫)を観察し、Commission Directive 2004/73/EC (2004年4月29日)に従って観察した。

試験期間をとおして毎日、一般状態を観察し、体重を投与日および観察終了日に測定した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

検体除去後1時間から軽微ないし境界明瞭な紅斑、軽微な浮腫がみられたが、適用後7日までに消失した。48時間の観察時に1例で鱗屑がみられた。

Draize の分類基準に従うと、一次刺激指数は1.0であった。

一般状態および体重に特記すべき変化はなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 皮膚刺激性試験の結果

動物番号	項目	最高評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
19	紅斑	4	2	2	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0
20	紅斑	4	2	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
21	紅斑	4	2	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0
合計	紅斑	12	6	4	2	2	0
	浮腫	12	2	1	0	0	0
平均	紅斑	4	2	1.33	0.67	0.67	0
	浮腫	4	0.67	0.33	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No. F-05)

試験機関： Product Safety Laboratories (米国)

報告書作成年： 2005 年 (17232) [GLP 対応]

検 体 : 9.1%水和剤  
[組成]

試験動物 : Hartley 系白色モルモット、若齢成獣、感作群 雌 20 匹、非感作群 雌 10 匹、  
開始時体重 ; 323~374 g

観察期間 : 48 時間観察

試験方法 : Buehler 法を用いた。

感 作 : 未希釈の検体 0.4mL を Hill Top Chamber を用いて各動物の左腹側部に 6 時間閉塞貼付した。6 時間の暴露期間後、チャンバーおよび検体の残余を取り除いた。非感作群には、Hill Top Chamber のみを同様に適用した。感作は週 3 回、計 9 回行った。

惹 起 : 初回感作の 28 日後に検体の 75%溶液 0.4mL を感作時と同様にして、各動物の右腹側部に 6 時間閉塞貼付した。非感作群の動物も同様に検体を閉塞貼付した。

観察項目 : 感作および惹起曝露の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。

結 果 :

	群		供試 動物数	平均皮膚反応評点		陽性反応動物数 <sup>c</sup>		陽性率 (%)
	感作	惹起		24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	
試験群	100% 検体	75% 検体	20	0.18	0.00	0	0	0
	非感作 <sup>a</sup>	75% 検体	10	0.20	0.00	0	0	0
陽性 対照 <sup>b</sup>	100% HCA	75% HCA	9	0.67	0.67	4	4	44
	非感作	75% HCA	5	0.30	0.10	0	0	0

a) Hill Top Chamber を適用した。

b) 陽性対照群(HCA:  $\alpha$ -ヘキシルシンナムアルデヒド)のデータは、試験実施施設で 2005 年 3 月 4 日に試験終了した結果を示す。

c) 皮膚刺激反応評点 1 以上を示した動物を陽性とした。

感作後の皮膚刺激反応については、試験群では 100%検体で感作した場合、感作中期以降適用部位に非常に軽度ないし軽度の紅斑 (0.5~1) が、非感作群では、9 回目の感作後 24 時間に 2 例にのみ非常に軽度の紅斑 (0.5) が観察された。

陽性対照感作群では、感作後半で全ての動物の適用部位に非常に軽度ないし軽度の紅斑 (0.5~1) が認められた。

惹起後の皮膚反応については、試験群では、感作群 (75%溶液で惹起) で惹起適用 24 時間後に 7/20 例で非常に軽度の紅斑 (0.5) が観察されたが、48 時間後の観察では刺激反応は認められなかった。非感作群では、惹起適用 24 時間後に 4/10 例で非常に軽度の紅斑 (0.5) が観察されたが、48 時間後では刺激反応は認められなかった。陽性対照群では、惹起 24 時間および 48 時間後に 4/9 例で感作反応の徴候 (軽度紅斑) がみられた。また、他の 4 例では非常に軽度の紅斑 (0.5) が観察された。非感作群では、惹起 24 時間後に 3/5 例で非常に軽度の紅斑 (0.5) が、48 時間後に 1/5 例で非常に軽度の紅斑 (0.5) がみられた。

従って、検体の感作群、非感作群ともに感作陽性率は 0%であった。

一方、陽性対照群では明らかな陽性反応がみられた。

以上の結果より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 1.5%ピリフリトド+4.5%ブレチラクロール+0.75%ベンズルフロンメチル+0.50%メトリアン粒剤の製剤毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-06)

試験機関：ボゾリサーチセンター [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年 (B-5597)

検 体：1.5%ピリフリトド+4.5%ブレチラクロール+0.75%ベンズルフロンメチル+0.50%メトリアン粒剤  
[組成]

試験動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)]、8 週齢、1 群雌 3 匹

試験開始時体重；雌 178~184g

観察期間：14 日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、約 16 時間絶食させた動物に胃ゾンテを用いて 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。検体の急性毒性が極めて低いと予想されたため、2000mg/kg を開始投与量とし、毒性ガイドライン「毒性等級法」に従い、第 2 回目の投与量も 2000mg/kg とした。

試験項目：一般状態および生死を投与後 6 時間までは頻繁（投与直後から 5、15、30 分後、1、2、4、6 時間後）に、その後は投与 14 日後まで 1 日 1 回観察した。

体重は投与直前、投与後 1、3、7 および 14 日に測定した。

肉眼的病理検査を観察期間終了時の全動物について実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡例はなく、一般状態、体重変化および剖検結果に投与の影響は認められなかった。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.F-07)

試験機関：ボゾリサーチセンター [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年 (B-5598)

検 体：1.5%ピリフラド+4.5%ブチフラコール+0.75%ベンズルフロニチル+0.50%メトリオン粒剤  
[組成]

試験動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD) ]、8 週齢、1 群雌雄各 5 匹  
投与時の体重；雄 277~283g、雌 200~204g

観察期間：14 日間観察

試験方法：所定量の検体を 0.2mL の蒸留水で湿らせて、リント布 (約 20cm<sup>2</sup> = 4×5cm) に塗布し、  
剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。リント布除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：一般状態および生死を投与後 6 時間までは頻繁 (投与直後から 5、15、30 分後、1、2、  
4、6 時間後) に、その後は投与 14 日後まで 1 日 1 回観察した。  
体重は投与直前、投与後 3、7 および 14 日に測定した。  
肉眼的病理検査を観察期間終了時の全動物について実施した。

結 果：

投与方法	経 皮	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期および消失時期	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。投与部位の皮膚に変化は観察されな  
かった。体重変化および剖検結果に投与の影響は認められなかった。

3) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.F-08)

試験機関：ボゾリサーチセンター [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年 (I-2424)

検 体：1.5%ピリフライト<sup>®</sup>+4.5%ブレチラクロール+0.75%ベンスルフロンメチル+0.50%メトリオン粒剤  
[組成]

試験動物：日本白色種ウサギ、15 週齢、非洗眼群 雌 3 匹、洗眼群 雌 3 匹  
投与時の体重；2.32～2.91kg

観察期間：3 日間観察

試験方法：検体は乳鉢を用いて微粉末とし、0.1g を左眼の結膜嚢内に投与した。右眼は無処置対照眼とした。

洗眼群は検体投与 30 秒後に注射用水 100mL で 30 秒間洗眼した。右眼は 30 秒間の洗眼のみを行い洗眼対照眼とした。

観察項目：眼刺激性の観察は検体投与 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩および結膜について行い、Draize の基準に従って採点した。投与 24 時間後には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を用いて角膜の染色斑の有無を観察した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。

一般状態は投与直後、投与 6 時間後までは 1 時間毎に、投与翌日以降は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。

体重は投与日および観察終了日（投与 3 日後）に測定した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を表 1 および 2 に示した。

非洗眼群では、投与 1 時間後の観察において結膜発赤、結膜浮腫および分泌物が認められたが、投与 48 時間後には刺激反応はすべて消失した。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に認められた。各観察時期における平均総合評点の最大値 (MMTS) は投与 1 時間後の 8.0 であった。

洗眼群では、投与 1 時間後の観察において結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、投与 48 時間後には刺激反応はすべて消失した。眼のその他の変化はいずれの動物にも認められなかった。洗眼群における平均総合評点の最大値 (MMTS) は投与 1 時間後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

の4.0であり、非洗眼群と比較して明らかな低値を示した。

一般状態および体重については、非洗眼群および洗眼群のいずれの動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対してごく軽度の刺激性ありと判断され、また、洗眼を行うことにより刺激性が明らかに軽減された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 非洗眼群の結果

処置	動物番号	項 目		最高 評点	投与後時間および評点			
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群	1101	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
		総合評点*		110	6	2	0	0
	1102	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
		総合評点*		110	8	2	0	0
	1103	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0
			浮 腫	4	2	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0
		総合評点*		110	10	4	0	0
	合計		330	24	8	0	0	
	平均		110	8	2.7	0	0	

\*総合評点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

個体値＝角膜混濁程度×混濁範囲×5＋虹彩異常×5＋（発赤＋浮腫＋分泌物）×2

a) フルオレセイン染色斑がみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 洗眼群の結果

処置	動物番号	項 目		最高 評点	投与後時間および評点			
					1時間	24時間	48時間	72時間
洗眼群	2101	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		総合評点*		110	4	0	0	0
	2102	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		総合評点*		110	4	0	0	0
	2103	角膜	混濁程度	4	0	0 <sup>a)</sup>	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0
			浮 腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
		総合評点*		110	4	2	0	0
	合計		330	12	2	0	0	
	平均		110	4	0.7	0	0	

\*総合評点：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

個体値＝角膜混濁程度×混濁範囲×5＋虹彩異常×5＋（発赤＋浮腫＋分泌物）×2

a) フルオレセイン染色斑がみられなかった。

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.F-09)

試験機関：ボゾリサーチセンター [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年 (i-2423)

検 体：1.5%ピリフラリド+4.5%ブ レチラクロール+0.75%ベンスルフロメチル+0.50%メソトリオン粒剤  
[組成]

試験動物：日本白色種ウサギ、18 週齢、雌 3 匹  
投与時の体重；2.92～3.12kg

観察期間：72 時間観察

試験方法：検体は乳鉢を用いて微粉末とし、0.5g を注射用水で湿らせてリント布 (2.5×2.5cm) にのせ、剃毛した左側背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。右側背部皮膚を対照部位とし、注射用水で湿らせたリント布を同様に貼付した。リント布除去後、投与部位を清拭した。

試験項目：検体除去 1、24、48 および 72 時間後に、皮膚刺激性（紅斑、痂皮形成および浮腫の形成）を観察した。Draize の基準に従って採点し、皮膚一次刺激指数を算出した。  
一般状態は投与直後、投与 1、4 および 5 時間後に、投与翌日以降は 3 日後まで 1 日 1 回観察した。  
体重は投与日および投与 3 日後（観察終了日）に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

いずれの観察時点でも、皮膚刺激反応は認められず、一次刺激性指数は 0 であった。  
一般状態および体重に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 皮膚刺激性試験の結果

動物番号	観察項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料 No.F-10)

試験機関：ボゾリサーチセンター [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年 (I-2425)

検 体：1.5%ピリフリト<sup>®</sup>+4.5%アセチラコロール+0.75%ベンズルフロニチル+0.50%メトリオン粒剤  
[組成]

試験動物：ハートレー系白色モルモット、雌 30 匹 (感作群：20 匹、非感作群：10 匹)  
感作誘導開始日；6 週齢、感作誘導開始時の体重；296～381g

観察期間：48 時間観察

試験方法：Buehler 法を用いた。

[投与量設定根拠]

感 作；検体は乳鉢を用いて粉碎後、注射用水に懸濁して試験液とした。動物の剃毛した皮膚に、感作群の動物に対しては 50%試験液 0.2mL をリント布 (直径 2.5cm) に塗布し、左側胴部に 6 時間閉塞貼付した。  
非感作群には感作群と同様の方法で注射用水 0.2mL を閉塞貼付した。  
これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹 起；最終感作の 14 日後に右側胴部を剃毛し、25%試験液 0.2ml. をリント布 (直径 2.5cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

観察項目：

皮膚反応の観察；惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応 (紅斑および浮腫の程度) を観察し、Magusson & Kligman の基準 (1969 年、1970 年) に従って判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

一般状態；感作開始日から惹起後の皮膚観察終了日（30日後）まで、1日1回観察した。

体重；感作開始日、最終感作日（14日後）、惹起日（28日後）および観察終了日（30日後）に測定した。

結果；各観察時間における平均皮膚反応評点および感作陽性率を表1に示した。

表1 皮膚反応評点および感作陽性率

	試験群		供試動物数	皮膚反応評点（平均）		陽性動物数	陽性率（%）
	感作	惹起		24時間後	48時間後		
検体	50%試験液	25%試験液	20	0	0	0	0
	注射用水	25%試験液	10	0	0	0	0
陽性* 対照	1%DNCB	0.25%DNCB	10	2.8	2.8	10	100
	エタノール	0.25%DNCB	5	0	0	0	0

\*陽性対照群（DNCB：2,4-ジニトロクロベンゼン）のデータは、2005年1月11日から3月31日に実施した結果を記載した。

感作群および非感作群ともに惹起貼付除去24時間および48時間後観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

一般状態および体重では、投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下においてモルモットに対して皮膚感作性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

#### IX 動植物および土壌等における代謝分解

メソトリオンの代謝試験には以下の標識位置の化合物を用いた。

名称	構造式および標識位置

代謝分解試験一覧表

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-01 (GLP)	動物代謝	ラット (低用量)	排泄および組織分布 単回経口投与 1 mg/kg	1mg/kgをラットに単回経口投与した結果、雌雄とも尿および糞中に速やかに排泄された。72時間の排泄量は性差がなく雌雄ともに約80%であった。投与72時間後の組織中濃度は、肝および腎で比較的高値を示し、肝は投与量の約9~12%、腎は雄で約0.3%、雌で約0.9%であった。	CTL* (英国) 1996年	m-12
M-02 (GLP)	動物代謝	ラット (低用量)	排泄および組織分布 単回経口投与 1 mg/kg	1 mg/kgをラットに単回経口投与した結果、速やかに排泄され、放射能の大部分は24時間以内に排泄された。呼気中の放射能はごくわずかであり、排泄速度および排泄経路は雌雄で同様であった。肝を除き、組織内残留量は非常に低く、放射能の組織分布は雌雄で同様であった。	CTL** (英国) 2005年	m-15
M-03 (GLP)	動物代謝	ラット (高用量)	排泄および組織分布 単回経口投与 100 mg/kg	100 mg/kgをラットに単回経口投与した結果、雌雄とも尿および糞中に速やかに排泄された。72時間後の組織中の残留量はごくわずかであった(1.2%以下)。投与72時間後の組織中濃度は、肝および腎で比較的高値を示した。	CTL* (英国) 1996年	m-18
M-04 (GLP)	動物代謝	ラット (低用量)	排泄および組織分布 単回静脈内投与 1 mg/kg	1 mg/kgをラットに単回静脈内投与した結果、尿および糞中に速やかに排泄され、雌では雄より尿中排泄率がやや高かった。72時間の排泄量は性差がなく雌雄ともに約87%であった。投与72時間後の組織中濃度は、肝および腎で比較的高値を示し、肝は投与量の約9~10%、腎は雄で約0.3%、雌で約0.8%であった。	CTL* (英国) 1996年	m-21
M-05 (GLP)	動物代謝	ラット (低用量)	排泄および組織分布 反復経口投与 1 mg/kg	非標識検体1 mg/kgをラットに14日間前投与した後、標識体を単回経口投与した結果、雌雄とも尿および糞中に速やかに排泄された。72時間の排泄量は雌雄ともに約90%であった。雌が雄より尿中排泄率が高かった。投与72時間後の組織中濃度は、肝および腎で比較的高値を示し、腎は雌が雄よりやや高かった。	CTL* (英国) 1996年	m-24

CTL\*: Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社

CTL\*\*: Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁																													
M-06 (GLP)	動物代謝	ラット	血中濃度および経時的組織内分布 1 および 100mg/kg	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">100 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC*</td> <td>0.777</td> <td>0.614</td> <td>80.9</td> <td>49.9</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>**</td> <td>0.265</td> <td>0.253</td> <td>40.4</td> <td>19.9</td> </tr> <tr> <td>T<sub>max</sub>***</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>T<sub>1/2</sub>***</td> <td>10.8</td> <td>17.9</td> <td>9.1</td> <td>10.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：*時間・<math>\mu\text{g eq/g}</math>、**<math>\mu\text{g eq/g}</math>、***時間</p> <p>1 または 100 mg/kg を単回経口投与時の薬物動態プロファイルは雌雄で類似していた。最も高い残留量は肝および腎で認められ、試験期間を通して減少した。両用量とも投与 96 時間後までに全組織の約半数で組織内残留量は検出限界以下となった。</p>		1 mg/kg		100 mg/kg		雄	雌	雄	雌	AUC*	0.777	0.614	80.9	49.9	C <sub>max</sub> **	0.265	0.253	40.4	19.9	T <sub>max</sub> ***	0.5	0.5	1.5	1.5	T <sub>1/2</sub> ***	10.8	17.9	9.1	10.6	CTL** (英国) 2005 年	m-27
	1 mg/kg		100 mg/kg																																
	雄	雌	雄	雌																															
AUC*	0.777	0.614	80.9	49.9																															
C <sub>max</sub> **	0.265	0.253	40.4	19.9																															
T <sub>max</sub> ***	0.5	0.5	1.5	1.5																															
T <sub>1/2</sub> ***	10.8	17.9	9.1	10.6																															
M-07 (GLP)	動物代謝	ラット	胆管排泄・代謝物同定 単回経口投与 50 および 100mg/kg  代謝物同定 (資料 M-01、03、05) 尿および糞試料 1 および 100mg/kg	胆管カニューレを装着したラットでは、尿中排泄が主要な排泄経路であり、投与した放射能の 44~64% が尿中に排泄された。胆汁中への排泄は、雄で約 10~14%、雌で約 2~4% であった。	CTL* (英国) 1996 年	m-32																													
M-08 (GLP)	動物代謝	マウス	排泄、血中濃度および経時的組織内分布 1 および 100mg/kg	マウスに 1 または 100 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能は急速に吸収され、組織内に広く分布し、性別、用量に関わらず投与後約 1 時間で最高組織内濃度に達した。大部分の組織で残存量は急速に低下し、投与後 24 時間以内に検出限界以下に達した。呼気中の放射能はごくわずかであった。	CTL** (英国) 2005 年	m-38																													

CTL\*: Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社

CTL\*\*: Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-09 (GLP)	動物 代謝	マウス	単回経口投与  代謝物同定 1および100mg/kg	マウスに1または100 mg/kgを単回経口投与した場合、いずれの用量でも雌雄ともに速やかに排泄され、尿排泄が主要排泄経路であった。メントリオンは尿および糞中にほとんど未変化体で排泄された。組織内残留放射能は、肝および腎で比較的高かった。	CTL* (英国) 1997年	m-44
M-10 (GLP)	植物 代謝	とうもろこし	出芽前処理 280 g ai/ha 出芽後散布 164 g ai/ha	子実；出芽前および出芽後散布試験区の子実中の総残留濃度は、それぞれ0.013 ppm、0.014 ppmであった。メントリオンあるいははいずれの試験区の試料からも検出されなかった (<0.0003 ppm)。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1997年	m-48
M-11 (GLP)	植物 代謝	とうもろこし	出芽前処理 302 g ai/ha 出芽後散布 179 g ai/ha	子実；子実中の総残留濃度は0.03 ppmで、抽出された残留物濃度は0.02 ppmと極めて低く、0.01 ppm以上の代謝物は存在しなかった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1999年	m-54

CTL\*; Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 番号	試験 種類	供試 生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験 機関 報告年	頁
M-12 (GLP)	植物 代謝	とうもろこし	出芽前処理 307 g ai/ha 出芽後散布 161 g ai/ha	子実；出芽前散布および出芽後散布試験区ともに、子実中の総残留濃度は 0.001 および 0.011 ppm と低く、詳細な同定は行わなかった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1997 年	m-58
M-13 (GLP)	植物 代謝	らっかせい	処理量 1 倍処理 (305 g ai/ha) および 3 倍処理 (796 g ai/ha)	子実；子実中の総残留濃度は、それぞれ 1 倍処理区では 0.013 ppm、3 倍処理区では 0.037 ppm であった および が検出された。	シンジェンタ グループ プロテクション 社 (米国) 2003 年	m-63
M-14 (GLP)	植物 代謝	らっかせい	処理量 1 倍処理 (326.6g ai/ha) および 3 倍処理 (835.7 g ai/ha)  培養細胞 50 ppm 処理	作物中の残留および同定 (3 倍処理試験料)；メントリオンは痕跡程度しか検出されなかった。  その他、成熟茎葉、乾草および莢から抽出されたものは、同定できなかった。	シンジェンタ グループ プロテクション 社 (米国) 2003 年	m-67

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 番号	試験 種類	供試 生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験 機関 報告年	頁
M-15 (GLP)	植物 代謝	水稻	処理量 1倍処理 (92.1g ai/ha) および 過剰処理 (230.2 g ai/ha)	92.1gai/ha 処理区の稲わら中の総残留濃度は 0.0321mg/kg であった。  穀粒中の総残留濃度は非常に少なく (0.0099mg/kg)、代謝物の同定・定量はおこなえなかった。	Jcalotti's Hill Inter- national Research Centre シンジェンタ 社 (英国) 2005年	m-72

資料番号	試験種類	投与方法 処理量、検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁		
M-16 (GLP)	自然水 底質土壌 代謝試験	砂質ローム土 砂上  還元状態確認後に、185 および 189g ai/ha 処理 20°C 遮光条件	メソトリオンは、急速に分解した。全ての測定時点でも、底質土壌中メソトリオンは4%未満であり、水-底質土壌系全体のDT <sub>50</sub> およびDT <sub>90</sub> は、水相と同程度と考えられた。	Jealott's Hill Research Station ゼネカ社 (英国) 1999年	m-78		
			表面水半減期			DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>
			砂質ローム土			3日	10日
		砂土	6日	20日			
M-17 (GLP)	好氣的土壌 代謝試験	シルトローム土壌 処理濃度 313 g ai/ha 25°C 遮光条件 滅菌試験区も用意した	メソトリオンおよび一次代謝物のDT <sub>50</sub> は、各々12.14日および1.1日であった。  滅菌土壌区で、土壌中に細菌等が存在しない状態では、分解が起こらなかった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1996年	m-86		
M-18 (GLP)	好氣的土壌 代謝試験	シルトローム土壌 処理量 220 g ai/ha 20°C 遮光条件	メソトリオンのDT <sub>50</sub> は14日、DT <sub>90</sub> は47日であった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1997年	m-91		
M-19 (GLP)	好氣的土壌 代謝試験	シルトローム土壌 処理量 348 g ai/ha 25°C 遮光条件	メソトリオンのDT <sub>50</sub> は13.5日であった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1997年	m-95		
M-20 (GLP)	嫌氣的土壌 代謝試験	シルトローム土壌 処理量 340 g ai/ha 25°C 遮光条件	メソトリオンのDT <sub>50</sub> は約3.6日であった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1996年	m-99		
M-21 (GLP)	嫌氣的土壌 代謝試験	シルトローム土壌 処理量 322 g ai/ha 25°C 遮光条件	メソトリオンのDT <sub>50</sub> は4.1日であった。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1996年	m-103		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	試験種類	投与方法 処理量、検体	試験概要および結果			試験機関 報告年	頁	
M-22 (GLP)	土壌表面 光分解試験	シルトローム土壌 処理濃度 300 g ai/ha 20~24°C  光源強度 455.1~507.9 W/m <sup>2</sup> (300~800 nm)	メントリオンの DT <sub>50</sub> は、45.0~77.9 日 (東京春季換算) であった。			Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1999年	m-107	
M-23 (GLP)	好氣的土壌 代謝試験	粘土質土壌 シルトローム土壌 砂質ローム土壌  処理量 213~187g ai/ha 20°C 遮光条件		粘土質 土壌	砂質ロ ーム土 壌	シルト ローム 土壌	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1997年	m-113
			DT <sub>50</sub>	3日	2日	6日		
			DT <sub>90</sub>	39日	63日	>56日		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料番号	試験種類	投与方法 処理量、検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-24 (GLP)	加水分解 試験 (pH 4、5、 7、9)	処理濃度 1µg/mL 25°C、50°C	メントリオンは 25°C および 50°C いずれにおいても pH4~9 の範囲では、加水分解に対し て安定(分解率 10%以下)であ った。	Jealott's Hill Research Station ゼネカ社 (英国) 1995 年	m-117
M-25 (GLP)	水中光分解 試験  pH7.0 緩衝液	処理濃度 2ppm 24-25°C  光源強度 528.6-529.0 W/m <sup>2</sup> (300~800 nm)	半減期は 167.1 日 (東 京春季換算) であった。  その他 の低いレベル分解物は、同定 しなかった。半減期は 184.2 日 (東京春季換算) であっ た。	Western Research Center, ゼネカ社 (米国) 1995 年	m-119
M-26 (GLP)	滅菌自然水 水中光分解 試験	処理濃度 8µg/mL 25°C  光源強度 39.37 W/m <sup>2</sup> (300~400 nm)	た。  および  半減期は 61.2 日 (東京春季換算) であった。	Jealott's Hill International Research Centre シンジェンタ社 (英国) 2005 年	m-123

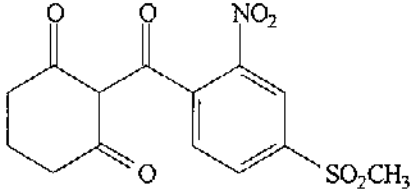
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 番号	試験 種類	投与方法 処理量、検体	試験概要および結果			試験機関 報告年	頁
				$K_F^{ads}$	$K_F^{ads}_{oc}$		
M-27 (GLP)	土壌吸脱 着試験	25°C				Jealott's Hill International Research Centre シンジェンタ社 (英国) 2005年	m-126
			砂壤土 火山灰土壌	2.00	53		
M-28 (GLP)	土壌吸脱 着試験	20°C		$K_F^{ads}$	$K_F^{ads}_{oc}$	Jealott's Hill Research Station ゼネカ社 (英国) 1997年	m-129
			砂壤土	0.33	58		
			壤土	0.16	19		
			微砂質土	0.61	48		
			埴壤土	0.97	29		
M-29 (GLP)	土壌吸着 試験	20°C		$K_d$	$K_{oc}$	Jealott's Hill Research Station ゼネカ社 (英国) 1999年	m-132
			壤土	0.42	14		
			砂土	<0.1	<8		
			砂壤土	<0.1	<12		
			微砂質土壌	<0.1	<7		
M-30 (GLP)	土壌吸着 試験	20°C		$K_d$	$K_{oc}$	Jealott's Hill Research Station ゼネカ社 (英国) 1999年	m-135
			壤土	4.67	157.9		
			砂土	0.29	22.7		
			砂壤土	0.50	61.6		
			微砂質土壌	0.91	65.4		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝分解物の名称および構造式一覧表

名称	構造式	由来	化学名
(親化合物) メソトリオン	 <chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C(=O)C3CCCCC3=O)C(=O)C4CCCCC4=O</chem>		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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

## 1. 動物体内運命に関する試験

- 1) ラットにおける単回経口投与による代謝試験（低用量）（資料 No. M-01）  
（ 、排泄および組織内残留量）

試験機関：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）

報告書作成年：1996年（CTL/P/4948） [GLP 対応]

試験目的：本試験は、 を低用量で単回経口投与した時の、雌雄ラットにおける排泄経路および排泄率並びに組織内残留量を明らかにすることを目的として行った。

供試検体：

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物：Alpk:AP<sub>5</sub>D（Wistar系）ラット、雌雄各5匹、体重180～227g

方法：

投与方法；炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、 1mg/kg 相当量を単回強制経口投与した。動物は、投与前約10時間から投与後約2時間まで絶食を行った。  
[用量設定根拠]

試料の採取； 以下のように試料を採取した。

試料	採取時期および方法
尿、糞	投与後6*、12、24、36、48および72時間まで
組織	投与後3日に、以下の組織および臓器について分析した。 全血、血漿、脳、精巣または卵巣、心、腎、肝、肺、脾、消化管およびその内容物、腹部脂肪、大腿骨、大腿筋、カーカス

\*投与後6時間には尿のみを採取

結 果： 排泄率を表 1 に、組織内分布を表 2 に示す。

排泄された放射能の量および排泄率、並びに排泄経路に雌雄で差は認められなかった。72 時間後までに、雄では平均 54.2%、雌では平均 55.9%が尿中に、雄では平均 24.5%、雌では平均 23.8%が糞中にそれぞれ排泄された。

72 時間後の組織内残留放射能は肝が最も高値であった。腎は雌の方が雄より高い割合で分布が認められ、雄で約 0.3%、雌では約 0.9%であった。72 時間後の組織内総残留量は、雄で約 12%、雌で約 11%であり、放射能の平均回収率は雄で 92.11%、雌で 92.44%であった。

以上より、1mg/kg をラットに単回経口投与した結果、性別に関係なく  
尿中および糞中に速やかに排泄された。72 時間に亘る排泄量に性差はなく、雌雄ともに約 80%であった。また、投与 72 時間後の組織内残留放射能は、肝および腎で比較的高値を示し、肝は投与量の約 9～12%、腎は雄で約 0.3%、雌で約 0.9%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 排泄率

投与後の放射能分布 [投与量に対する割合、%]				
性別	雄		雌	
時間	尿	糞	尿	糞
0～6	44.02	12.12	44.49	8.92
6～12	7.16		5.63	
12～24	1.77	9.23	3.05	11.29
24～36	0.51	1.94	0.97	2.15
36～48	0.33	0.72	0.84	0.82
48～72	0.36	0.50	0.90	0.62
0～72	54.15	24.50	55.88	23.80
ケージ洗浄液	0.90		1.36	
合計	79.55		81.03	
消化管内容物	0.11		0.17	

値は 5 匹の平均値

表 2 組織中の残留放射能—投与後 72 時間の組織内残留放射能

性別	雄		雌	
組織	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>
脳	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
精巢	<0.002	<0.001	NA	NA
卵巣	NA	NA	<0.001	<0.002
心	<0.001	<0.002	<0.001	<0.002
腎	0.298	0.281	0.942	0.979
肝	11.884	1.846	9.188	1.748
肺	<0.001	<0.002	<0.002	0.002
消化管	0.021	0.003	0.031	0.004
脾	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
大腿骨	0.250	<0.001	1.068	<0.002
腹部脂肪		<0.002		<0.002
大腿筋		<0.001		<0.001
全血		0.002		0.003
血漿		0.001		0.002
カーカス		0.003		0.012
合計		12.456		—

1) 処理放射能に対する割合

2) メソトリオン当量 (µg メソトリオン当量/g 組織)

NA: 該当せず

値は 5 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) 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) (資料 No. M-02)  
( 、排泄および組織内残留量)

試験機関: Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社 (英国)

報告書作成年: 2005 年 (CTL/UR0828) [GLP 対応]

試験目的: 本試験は、 を低用量で単回経口投与した時の、雌雄ラット  
における放射能の排泄速度、排泄経路および組織分布を検討することを目的として行った。  
また、呼気中の放射能測定のため、呼気群を設定した。

供試検体:

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物: Alpk: AP<sub>1</sub>SD (Wistar 系) ラット、225~243 g (雄)、201~217 g (雌)

方法:

投与方法: 炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、 1mg/kg 相当量を  
単回強制経口投与した。

[用量設定根拠]

群構成および試料の採取: 投与群から以下のように試料を採取した。

	低用量呼気群	低用量排泄バランス群
投与量	1mg/kg	
動物数	雌雄各 1 匹	雌雄各 4 匹
揮発性物質	投与後 12 時間ごとに 水酸化ナトリウム溶液でトラップした	採取せず
尿、糞	尿: 6、12 および 24 時間後に採取 糞: 12 および 24 時間後に採取	尿: 6、12、24、36 および 48 時間後とそ の後は試験終了まで 24 時間毎に採取 糞: 12、24、36 および 48 時間後とその後 は試験終了まで 24 時間毎に採取
屠殺時期	投与後 24 時間	投与後 168 時間
組織	カーカス	副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、膵、脾、 胸腺、甲状腺、精巣、子宮、大腿骨、腹部 脂肪、筋、消化管、カーカス

結果：

放射能の排泄；呼気群における尿、糞、呼気、ケージ洗浄液への放射能の排泄率を表1に、排泄バランス群における尿、糞、ケージ洗浄液への放射能の排泄率を表2に示した。呼気中放射能はごく少量であり、24時間で投与放射能の0.1%未満であった。

雌雄ラットとも168時間で投与量の85%以上が尿および糞中（ケージ洗浄液含む）に排泄された。投与放射能の平均総尿中排泄率は雄で約43%、雌で約47%、平均総糞中排泄率はそれぞれ約37%および約31%であった。排泄速度および排泄経路は雌雄で同様であった。

表1. 呼気群 排泄率 投与後の放射能分布（投与量に対する割合、%）

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
採取時間 (hr)				
0~6	34.17	19.82	39.94	3.51
6~12	7.48		16.17	
12~24	2.14	16.42	5.46	6.70
0~24	43.79	36.24	61.56	10.22
排泄合計	80.03		71.78	
ケージ洗浄液	2.34		11.26	
呼気	<0.08		<0.08	
カーカス	11.84		10.93	
合計	94.27		94.04	

表2. 排泄バランス群 排泄率 投与後の放射能分布（投与量に対する割合、%）

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
採取時間 (hr)				
0~6	36.53	23.30	37.77	15.56
6~12	5.10		5.11	
12~24	0.94	11.37	1.25	11.03
24~36	0.23	1.25	0.59	2.16
36~48	0.12	0.56	0.42	0.74
48~72	0.11	0.17	0.50	0.48
72~96	0.06	0.07	0.28	0.22
96~120	0.06	0.05	0.29	0.20
120~144	0.05	0.10	0.23	0.36
144~168	0.04	0.08	0.20	0.37
0~168	43.24	36.97	46.64	31.12
ケージ洗浄液	5.16		10.82	
組織及びカーカス	9.14		7.82	
合計	94.51		96.40	

値は4匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

放射能の組織分布；投与7日後の組織内残留放射能を投与量に対する割合および組織1g当たりのメントリオン当量として表3に示す。大部分の組織で残留放射能は非常に低く、放射能組織分布は雌雄で同様であった。組織およびカーカス中の放射能の平均は雄で9.1%、雌で7.8%であった。最高放射能残留量は肝で認められ、雄では投与放射能の8.8%、雌では6.9%であった。腎の残留量は低く、雄で0.2%、雌で0.7%であった。投与放射能の総回収率は雌雄とも約95%であった。

表3. 組織中の残留放射能－投与後168時間の組織内残留放射能

性別	雄		雌	
	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>
全血	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
血漿	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腹部脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
心	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝	8.83	1.39	6.91	1.43
腎	0.18	0.19	0.73	0.88
消化管	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
消化管内容物	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.02	<0.01	<0.02
胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
卵巣	NA	NA	<0.01	<0.01
精巣	<0.01	<0.01	NA	NA
膵	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
副腎	<0.01	<0.03	<0.01	<0.01
子宮	NA	NA	<0.01	<0.01
筋	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大腿骨	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	0.11 <sup>3)</sup>	<0.01	0.15 <sup>3)</sup>	<0.01
合計	9.14	—	7.82	—

1) 処理放射能に対する割合

2) メントリオン当量 (µg メントリオン当量/g 組織)

3) カーカス＋一部組織

NA：該当せず、値は4匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) ラットにおける単回経口投与による代謝試験 (高用量) (資料 No. M-03)  
( 、排泄および組織内残留量)

試験機関: Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社 (英国)  
報告書作成年: 1996 年 (CTL/P/4297) [GLP 対応]

試験目的: 本試験は、 を高用量で単回経口投与した時の、雌雄ラット  
における排泄経路および排泄率並びに組織内残留量を明らかにすることを目的とした。

供試検体:

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物: Alpk:AP<sub>r</sub>SD (Wistar 系) ラット、雌雄各 5 匹、体重 202~223 g

方法:

投与方法: 炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、 100mg/kg 相当量  
を単回強制経口投与した。動物は、投与前約 12 時間から投与後約 1 時間まで絶食を行った。  
[用量設定根拠]

試料の採取: 標識化合物投与後、以下のように試料を採取した。

試料	採取時期および方法
尿、糞	投与後 6*、12、24、36、48 および 72 時間まで
組織	投与後 3 日に、以下の組織および臓器について分析した。 全血、血漿、脳、精巣または卵巣、心、腎、肝、肺、脾、消化管および その内容物、腹部脂肪、大腿骨、大腿筋、カーカス

\*投与後 6 時間には尿のみを採取



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果： 排泄率を表 1 に、組織内分布を表 2 に示す。

排泄された放射能の量および排泄率、並びに排泄経路に雌雄で差は認められなかった。72 時間で、雄では平均 61.5%、雌では平均 63.0%が尿中に、雄では平均 30.5%、雌では平均 28.8%が糞中にそれぞれ排泄された。72 間後の組織内残留量は、腎のみ雌の方が雄より高い割合で分布が認められた以外に、雌雄差はみられなかった。組織内残留放射能は肝が最も高値であり、雌雄ともに投与量の約 0.2%であった。72 時間後の組織中総残留量は、雄で約 0.7%、雌で約 1.1%であり、速やかな排泄が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 排泄率

投与後の放射能分布 [投与量に対する割合、%]				
性別	雄		雌	
時間	尿	糞	尿	糞
0～6	51.79	8.77	48.26	8.90
6～12	6.36		9.25	
12～24	1.93	16.95	3.22	15.72
24～36	0.71	2.83	1.16	2.52
36～48	0.42	1.29	0.61	0.98
48～72	0.34	0.65	0.53	0.65
0～72	61.54	30.49	63.02	28.77
ケージ洗浄液	0.73		0.97	
合計	92.77		92.76	
消化管内容物	0.08		0.08	

値は 5 匹の平均値

表 2. 組織中の残留放射能 - 投与後 72 時間の組織内残留放射能

性別	雄		雌	
	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>
脳	<0.001	<0.032	<0.001	<0.042
精巣	<0.001	<0.032	NA	NA
卵巣	NA	NA	<0.001	<0.073
心	<0.001	0.049	<0.001	0.053
腎	0.008	0.835	0.013	1.479
肝	0.227	3.529	0.180	3.655
肺	<0.001	<0.038	<0.001	0.048
消化管	0.026	0.350	0.016	0.277
脾	<0.001	0.093	<0.001	0.085
大腿骨	0.445	0.101	0.895	0.085
腹部脂肪		<0.033		<0.031
大腿筋		0.072		0.073
全血		0.083		0.104
血漿		0.070		0.089
カーカス		0.517		1.067
合計		0.707		—

1) 処理放射能に対する割合

2) メントリオン当量 (µg メントリオン当量/g 組織)

NA: 該当せず

値は 5 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) ラットにおける単回静脈内投与による代謝試験 (資料 No. M-04)  
( 、排泄および組織内残留量)

試験機関：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社 (英国)

報告書作成年：1996年 (CTL/P/4976) [GLP 対応]

試験目的：本試験は、 を単回静脈内投与した時の、雌雄ラットにおける排泄経路および排泄率並びに組織内残留量を明らかにすることを目的として行った。

供試検体：

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物：Alpk:AP<sub>5</sub>SD (Wistar 系) ラット、雌雄各 5 匹、体重 189~218 g

方法：

投与方法；リン酸緩衝液を溶媒とし、 1mg/kg 相当量を単回静脈内投与投与した。

試料の採取；標識化合物投与後、以下のように試料を採取した。

試料	採取時期および方法
尿、糞	投与後 6*、12、24、36、48 および 72 時間まで
組織	投与後 3 日に、以下の組織および臓器について分析した。 全血、血漿、脳、精巣または卵巣、心、腎、肝、肺、脾、尾、腹部脂肪、大腿骨、大腿筋、カーカス

\*投与後 6 時間には尿のみを採取

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果： 排泄率を表 1 に、組織内分布を表 2 に示す。

雌雄ともに、速やかに排泄され、主な排泄経路は尿中排泄であった。投与 6 時間以内に投与量の 70%以上が尿中に排泄された。投与 72 時間では、雄では平均 79%、雌では平均 84%が尿中に、雄では平均 6.8%、雌では平均 2.4%が糞中にそれぞれ排泄され、雄の方が糞中排泄率は高かった。

72 間後の組織内残留量は、肝が最も高値であり、雌雄ともに投与量の約 9~10%の残留であった。腎で雌の方が雄より高い割合で分布が認められ、雄で約 0.3%、雌では約 0.8%であった。72 時間後の組織内総残留量は、雌雄ともに約 10%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 排泄率

投与後の放射能分布 [投与量に対する割合、%]				
性別	雄		雌	
時間	尿	糞	尿	糞
0～6	70.68	2.61	75.06	0.71
6～12	5.85		4.75	
12～24	1.65	3.05	2.15	1.08
24～36	0.62	0.59	1.14	0.21
36～48	0.40	0.28	0.59	0.19
48～72	0.19	0.24	0.45	0.16
0～72	79.40	6.76	84.14	2.36
ケージ洗浄液	0.46		0.53	
合計	86.61		87.02	

表の値は 5 匹の平均値

表 2. 組織中の残留放射能－投与後 72 時間の組織内残留放射能

性別	雄		雌	
	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>
脳	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
精巣	<0.001	<0.001	NA	NA
卵巣	NA	NA	<0.001	<0.003
心	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎	0.270	0.282	0.825	0.953
肝	9.697	1.596	8.887	1.786
肺	0.001	0.001	0.001	0.001
脾	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
尾	0.042	0.016	0.133	0.048
大腿骨	0.334	0.002	0.180	0.002
腹部脂肪		0.001		0.002
大腿筋		<0.001		<0.001
全血		0.002		0.003
血漿		0.001		0.001
カーカス		0.004		0.002
合計		10.346		—

1) 処理放射能に対する割合

2) メソトリオン当量 (µg メソトリオン当量/g 組織)

NA: 該当せず

表の値は 5 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5) ラットにおける反復経口投与による代謝試験 (資料 No. M-05)  
( 、排泄および組織内残留量)

試験機関：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社 (英国)  
報告書作成年：1996年 (CTL/P/4995) [GLP 対応]

試験目的：本試験は、非標識メソトリオンを 14 日間経口投与後、 を  
低用量で経口投与した時の、雌雄ラットにおける排泄経路および排泄率並びに組織内残留  
量を明らかにすることを目的として行った。

供試検体：

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物：Alpk:AP<sub>f</sub>SD (Wistar 系) ラット、雌雄各 5 匹、体重 212~310 g  
(非標識メソトリオン投与雌雄各 8 匹のうち 5 匹を選別して標識メソトリオンを投与)

方法：

投与方法；炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、非標識メソトリオンの 1 mg/kg 相当量を 14 日間 1  
日 1 回経口投与した後、 の 1 mg/kg 相当量を各ラットに単  
回強制経口投与した。動物は、標識体の投与前約 13 時間から投与後約 1 時間まで絶食を行  
った。

[用量設定根拠]

試料の採取；標識化合物投与後、以下のように試料を採取した。

試料	採取時期および方法
尿、糞	投与後 6*、12、24、36、48 および 72 時間まで
組織	投与後 3 日に、以下の組織および臓器について分析した。 全血、血漿、脳、精巣または卵巣、心、腎、肝、肺、脾、消化管およびそ の内容物、腹部脂肪、大腿骨、大腿筋、カーカス

\*投与後 6 時間には尿のみを採取

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：排泄率を表1に、組織内分布を表2に示す。

投与後72時間で、雄では平均61%、雌では平均67%が尿中に、雄では平均30%、雌では平均23%が糞中にそれぞれ排泄され、雌の方が尿中排泄の割合が高かった。

72時間後の組織内残留量は、肝が最も高値であり、雌雄ともに投与量の約3.6~4.5%の残留がみられた。腎は雌の方が雄より高い割合で分布が認められ、残留放射能は雄で約0.1%、雌では約0.4%であった。72時間後の組織内総残留量は、雌雄ともに約5%であり、放射能の平均回収率は雄で96.5%、雌で96.3%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 排泄率

投与後の放射能分布 [投与量に対する割合、%]				
性別	雄		雌	
時間	尿	糞	尿	糞
0～6	55.66	9.38	54.54	14.48
6～12	3.47		7.14	
12～24	1.07	17.42	2.59	6.14
24～36	0.25	2.33	1.13	0.89
36～48	0.30	0.81	1.06	0.79
48～72	0.10	0.33	0.52	0.82
0～72	60.84	30.27	66.97	23.11
ケージ洗浄液	0.24		0.76	
合計	91.36		90.83	
消化管内容物	0.082		0.105	

表の値は 5 匹の平均値

表 2. 組織中の残留放射能－投与後 72 時間の組織内残留放射能

性別	雄		雌	
	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>	% <sup>1)</sup>	µg 当量/g <sup>2)</sup>
脳	<0.001	<0.001	<LOD	<LOD
精巣	0.001	0.001	NA	NA
卵巣	NA	NA	<0.001	<0.001
心	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腎	0.099	0.112	0.405	0.496
肝	4.469	0.795	3.562	0.713
肺	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
消化管	0.009	0.001	0.015	0.003
脾	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
大腿骨	0.530	0.002	1.353	0.003
腹部脂肪		<0.001		<LOD
大腿筋		<0.001		<0.001
全血		0.001		0.002
血漿		0.001		0.001
カーカス		0.006		0.016
合計		5.109		—

1) 処理放射能に対する割合

2) メソトリオン当量 (µg メソトリオン当量/g 組織)

NA : 該当せず

<LOD : 検出限界 (0.0005 µg 当量/g) 以下

表の値は 5 匹の平均値



6) ラットにおける血中濃度および経時的組織内分布代謝試験

(資料 No. M-06)

試験機関: Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社 (英国)

報告書作成年: 2005 年 (CTL/UR0836)

[GLP 対応]

試験目的: 本試験は、  
を 1 または 100 mg/kg で単回経口投与した時の、  
雌雄ラットにおける組織中の放射能分布を検討することを目的とした。薬物動態試験では  
96 時間にわたる血中放射能濃度の推移を検討し、組織内分布では薬物動態試験の結果に基  
づいて設定した経過時間において組織中放射能分布の変化を検討した。

供試検体:

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物: Alpk: AP<sub>0</sub>SD (Wistar 系) ラット雌雄、202~275 g (雄)、199~238 g (雌)

方法:

投与方法: 炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、  
100mg/kg 相当量を単回強制経口投与した。  
1mg/kg または

試験群構成:

	試験群	投与量	投与方法	試料採取
1	薬物動態試験群 雌雄各 9 匹	1mg/kg	経口単回	血液 0-96 時間
2		100mg/kg		
3	組織内分布試験群 雌雄各 18 匹	1mg/kg	経口単回	血液および組織 0-96 時間
4		100mg/kg		

組織採取: 以下の組織を採取した。

血液、血漿、副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、膵、脾、胸腺、甲状腺、精巣、子宮、大  
腿骨、腹部脂肪、筋、消化管

結果：

薬物動態実験；メソトリオンの血中濃度および薬物動態パラメーターを表1に示す。1mg/kg 投与群では0.5時間後に、100mg/kg 群では1.5時間後に血中濃度は最高に達した。半減期は、性別及び投与量に関らず約10時間であったが、低用量の雌でやや長かった。この薬物動態試験の結果から、組織内分布試験の屠殺時期を投与後1、6、12、24、48および96時間とした。

表1. 血中濃度および薬物動態パラメーター

投与後時間 (hr)	1 mg/kg		100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.5	0.265	0.253*	34.664	15.289
1	0.191	0.180*	19.437	11.648
1.5	0.205	0.084	40.408	19.925
2	0.118	0.055	9.800	4.037
3	0.065	0.043	6.929	2.597
4	0.053	0.040	4.231	2.435
6	0.024	0.013*	2.178	1.477
8	0.017	0.012	1.062	1.109
10	0.014	0.008	0.723	0.691
12	0.010	0.007	0.576	0.973
18	0.005	0.005	0.343	0.297
24	0.004	0.013	0.249	1.646
30	0.003	0.003	<0.193	<0.304
48	<0.002	<0.002	<0.156	<0.172
72	<0.001	<0.001	<0.150	<0.185
96	<0.001	<0.001	<0.149	<0.149
AUC (時間* $\mu\text{g eq./g}$ )	0.777	0.614	80.9	49.9
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )	0.265	0.253	40.4	19.9
$T_{\text{max}}$ (時間)	0.5	0.5	1.5	1.5
$T_{1/2}$ (時間)	10.8	17.9	9.1	10.6**

値は3匹の平均値 (\* は2匹の平均値)

\*\*動物番号22 (24hr) を除いて申請者算出

組織内分布試験；組織中半減期を表2に、組織中放射能濃度を組織1g当たりのメソトリオン当量 ( $\mu\text{g eq./g}$ ) として表3-1 および表3-2に示す。最高組織内濃度は雌雄ともいずれの用量でも腎および肝で認められ、組織内残留量に顕著な性差は認められなかった。全ての組織で、組織内濃度は経時的に減衰し、多くの組織で試験終了時 (96時間後) までに検出限界以下とな

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

った。腎、肝および消化管以外の組織では、血漿よりも高い残留は認められなかった。消失半減期は1 mg/kg 投与群で13.8~250 時間、100 mg/kg 投与時で2~271 時間であった。1mg/kg 投与群の脳など一部の組織では、消失速度が速く、消失の終末相が明確でないために消失半減期を算出できなかった。

表 2. 組織中半減期  $T_{1/2}$  (時間)

投与量	1mg/kg		100mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
血液	46.2	66.7	29.9	79.3
血漿	46.5	70.5	29.2	52.1
脳	*	*	*	*
腹部脂肪	82.7	*	*	*
カーカス	32.4	44.8	177.1	30.0
心	17.1	130.6	*	*
肺	53.0	50.0	72.0	61.2
脾	*	*	*	*
肝	249.6 (250)	147.0 (147)	NC (106)	NC (178)
腎	170.2 (169)	NC (142)	95.7 (96)	270.7 (270)
消化管	13.8	23.6	15.8	20.6
甲状腺	*	*	*	*
	(26)	(19)	(3)	(2)
胸腺	77.3	39.4	37.7	*
卵巣	NA	118.2	NA	*
精巣	38.4	NA	*	NA
膵	*	*	*	*
副腎	*	*	*	*
子宮	NA	64.8	NA	68.7**
筋	42.9	82.7	58.0	39.1
骨	101.5	59.8	24.7	46.6

\*： 試料の一部で検出限界以下のため算出不能

\*\*： 96 時間後の 1 異常値を除外 (動物番号：108)

NC：算出できず

NA：該当せず

( )内の数値は、申請者が算定した半減期

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-1. 組織内分布 (1mg/kg 投与群、表中の値は組織 1g 当たりのメソトリオン当量 [ $\mu\text{g eq/g}$ ])

投与量	1mg/kg														
	性別	雄							雌						
		1hr	6hr	12hr	24hr	48hr	96hr	1hr	6hr	12hr	24hr	48hr	96hr		
採取時間															
血液	0.366	0.020	0.007	0.003	0.001	<0.001	0.124	0.015	0.010	0.002	0.002	0.001	0.001		
血漿	0.461	0.016	0.008	0.004*	0.001	<0.001	0.088	0.014	0.010	0.002	<0.002	0.001	0.001		
脳	0.014	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
腹部脂肪	0.036	<0.010	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.012	0.003	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
カークス	0.109	0.031	0.032	0.009	0.004	0.002	0.059	0.017	0.048	0.008	0.004	0.002	0.002		
心	0.151	0.011	0.005	0.002	0.001	<0.001	0.068	0.010	0.008	0.001	0.001	0.001	0.001		
肺	0.154	0.012	0.005	0.003	0.001	0.001	0.072	0.010	0.013	0.003	0.001	0.001	0.001		
脾	0.087	0.009	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.057	0.009	0.005	0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
肝	2.923	1.848	1.645	1.599	1.425	1.297	1.644	1.835	1.595	1.425	1.236	1.009	0.873		
腎	3.067	0.540	0.464	0.357	0.325	0.266	1.957	0.921*	0.830	0.831	0.869	0.873	0.873		
消化管	1.517	0.450	0.391	0.079	0.008	0.002	1.119	0.322	0.646	0.049	0.007	0.005	0.005		
甲状腺	0.293*	0.080	0.257**	<0.065**	<0.679**	<0.004	0.360**	0.041	0.030**	<0.021**	<0.194**	<0.005	<0.005		
胸腺	0.064	0.008	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.036	0.008	0.006	0.001	<0.002	<0.001	<0.001		
卵巣	—	—	—	—	—	—	0.051	0.009	0.007	0.001	<0.002	<0.001	<0.001		
精巣	0.043	0.010	0.004	0.002	<0.001	<0.001	—	—	—	—	—	—	—		
脾	0.073*	0.009	<0.003	<0.002	<0.002	<0.002	0.035	0.007	0.005	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002		
副腎	0.120	0.028	0.010	<0.004	<0.005	<0.003	0.034	0.020	0.012	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002		
子宮	—	—	—	—	—	—	0.063	0.012	0.010	0.003	0.001	0.001	0.001		
筋	0.071	0.007	0.003	0.001	0.001	<0.001	0.025	0.006	0.005	0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
骨	0.074	0.010	0.007	<0.002	<0.001	<0.001	0.039	0.008	0.005	0.001	0.001	0.001	<0.001		

—: 該当せず

表中の値は3匹の平均値 (\*2匹の平均値、\*\*1匹の値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンジャパン株式会社にある。

表 3-2. 組織内分布 (100mg/kg 投与群、表中の値は組織 1g 当たりのメソントリオン当量 [ $\mu\text{g eq./g}$ ])

投与量	100mg/kg											
	雄						雌					
性別	1hr	6hr	12hr	24hr	48hr	96hr	1hr	6hr	12hr	24hr	48hr	96hr
採取時間												
血液	30.343	4.311	0.673	0.389	0.164	0.069	20.254	1.453	0.837	0.215	0.170	0.114
血漿	41.790	5.633	0.696	0.334	0.129	<0.056	27.906	1.491	0.758	0.198	0.144	0.076
脳	0.864	0.126	<0.133	<0.048	<0.050	<0.050	0.618	0.121	<0.105	<0.050	<0.051	<0.050
腹部脂肪	2.051	0.403	<0.119	0.098	<0.061	<0.062	2.061	0.259	<0.098	<0.062	<0.060	<0.059
カーカス	12.008	2.547	1.301	1.589	0.614	1.010	8.227	3.254	2.426	1.703	0.399	0.270
心	11.141	1.199	0.271	0.125	<0.063	<0.052	7.396	0.748	0.413	<0.071	<0.056	<0.053
肺	13.385	1.472	0.352	0.114	0.069	<0.054	9.243	0.832	0.474	0.134	<0.064	<0.054
脾	4.407	0.836	0.211	0.116	<0.044	<0.042	4.327	0.558	0.278	<0.097	<0.045	<0.042
肝	47.463	15.163	3.025	2.553	2.347	2.656	20.997	4.169	2.952	1.964	2.387	2.565
腎	175.114	20.926	4.811	1.301	0.883	0.740	115.279	13.390	4.546	1.785	1.437	1.438
消化管	249.794	128.731	68.821	16.220	2.510	0.589	264.739	144.109	80.779	15.337	2.923	1.142
甲状腺	8.834	1.269	<0.592	<0.593	<0.764	<0.749	7.574	<1.057	<0.828	<2.793	<0.793	<0.976
胸腺	5.165	0.775	0.260	0.212	<0.067	<0.049	4.299	0.584	0.323	<0.075	<0.051	<0.048
卵巣	—	—	—	—	—	—	6.556	0.647	0.337	<0.112	<0.097	<0.088
精巣	4.906	0.863	0.243	0.104	<0.050	<0.049	—	—	—	—	—	—
膝	5.986*	<1.197	0.243	0.125	<0.069	<0.070	5.033	0.833	0.348	<0.132	<0.158	<0.092
副腎	6.951	1.879	0.592	<0.297	<0.242	<0.256	4.447	1.581	0.598	<0.148	<0.171	<0.127
子宮	—	—	—	—	—	—	12.173	3.225	0.505	0.131	0.072	<0.121
筋	7.846	0.976	0.229	0.126	<0.056	<0.048	3.865	0.657	0.343	0.181	<0.101	<0.049
骨	7.413	1.148	0.509	0.489	0.214	<0.063	3.743	1.296	0.443	0.203	<0.068	<0.060

— : 該当せず

表中の値は 3 匹の平均値 (\*2 匹の平均値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

7) ラットにおける単回経口投与による代謝試験 (資料 No. M-07)  
 ( ) および ( )、代謝物の同定)

試験機関：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社 (英国)  
 報告書作成年：1996 年 (CTL/P/4930) [GLP 対応]

試験目的：本試験は、 ( ) を 1、50 または 100 mg/kg で経口投与した時のラットの尿、  
 糞および胆汁中における代謝物同定および定量を目的にした。1mg/kg 群および 100mg/kg  
 群は、資料 No.M-01、M-03 および M-05 の尿および糞試料を用いて代謝物の同定を行った。

供試検体： ( ) および ( ) メソトリオン

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物：Alpk:AP<sub>0</sub>SD (Wistar 系) ラット、体重 175~300 g

試験群構成：

標識位置	投与量 (mg/kg)	投与方法	試料採取	資料 No.
	50	単回経口 胆管カニューレ装着	雌雄各 2 匹 尿、糞、胆汁**； 投与後 0-48 時間	M-07
	100	単回経口		M-03
	1	単回経口	雌雄各 5 匹 尿、糞；投与後 0-72 時間	M-01
		経口 (14 日反復) *		M-05

\* 非標識メソトリオンを 14 日間、1 日 1 回投与した後、

標識メソトリオンを単回経口投与

\*\* 投与量 50mg/kg のみ胆汁を採取

方法 (M-07)：

検体の調製；炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、 ( ) メソトリオンを溶解した。

投与方法； ( ) メソトリオン 50mg/kg または 100mg/kg 相当量を、カテーテルを装着したシリンジを用いて単回強制投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

胆管カニューレの挿入：投与 2 日前に、外科的に胆管カニューレを装着した。

試料の採取；胆管カニューレ装着試験では、投与後 6、12、24、36 および 48 時間後まで、尿、胆汁および糞を採取した（6 時間後の糞の採取は 50mg/kg フェニル環標識群のみ実施）。代謝物同定には、胆管カニューレ装着試験での尿、胆汁および糞のプール試料に加えて、先に行った試験（資料 No.M-01、03、05）の尿および糞のプール試料を用いた。

結 果： 胆管カニューレ装着試験の回収率を表 1 に、代謝物の同定結果を表 2～6 に示す。胆管カニューレを装着したラットでは、尿中排泄が最も重要な排泄経路であり、投与した放射能の 44～64% が尿中に排泄された。胆汁中への排泄は、雄で投与量の 10～14%、雌で 2～4% であった。また、吸収率（尿および胆汁中の処理放射能に対する割合の和）は、雄で投与量の 58～65%、雌で 51～66% であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 胆管カニューレ装着/メソトリオン投与後の回収率  
(投与後 48 時間、処理放射能に対する割合 (%))

標識位置				
性別	雄	雌	雄	雌
投与量	50mg/kg			
尿	43.95	47.40	55.10	64.05
胆汁	14.10	3.70	10.30	1.95
糞	16.15	11.00	25.25	26.30
合計(吸収率*)	74.20(58.05)	62.10(51.10)	90.65(65.40)	92.30(66.00)

\*吸収率は尿および胆汁中の処理放射能に対する割合の和から算出 値は 2 匹の平均値

表 2. 胆管カニューレ装着/メソトリオン投与群の代謝分画分布  
(%, 処理放射能に対する割合)

標識位置								
投与量	50mg/kg							
性別	雄				雌			
	尿	胆汁	糞	合計	尿	胆汁	糞	合計
メソトリオン	43	11	1	55	51	3	0	54
計	47	14	13	74	51	4	8	63

0: 痕跡量以下 値は 2 匹の平均値

表 3. 胆管カニューレ装着/メソトリオン投与群の代謝分画分布  
(%, 処理放射能に対する割合)

標識位置								
投与量	50mg/kg							
性別	雄				雌			
	尿	胆汁	糞	合計	尿	胆汁	糞	合計
メソトリオン	48	8	2	58	60	2	0	62
計	62	10	19	91	63	2	18	83

0: 痕跡量以下 値は 2 匹の平均値



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 高用量                      メソトリオン投与群の代謝分画分布（%、処理放射能に対する割合）

標識位置						
投与量	100mg/kg					
性別	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
メソトリオン	56	8	64	59	3	62
計	61	20	81	61	22	83

0：痕跡量以下                      値は5匹の平均値

表 5. 低用量                      メソトリオン投与群の代謝分画分布（%、処理放射能に対する割合）

標識位置						
投与量	1mg/kg					
性別	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
メソトリオン	47	3	50	53	7	60
計	53	12	65	55	14	69

0：痕跡量以下                      値は5匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6. 反復投与    メントリオン投与群 (1mg/kg) の代謝分画分布  
(%、処理放射能に対する割合)

標識位置						
投与量	1mg/kg (反復)					
性別	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
メントリオン	54	1	55	64	1	65
計	60	15	75	66	16	82

0 : 痕跡量以下    値は 5 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8) 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 (資料 No. M-08)

試験機関：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社 (英国)  
報告書作成年：2005 年 (CTL/UM0827) [GLP 対応]

試験目的：本試験は、マウスに メントリオンを低用量または高用量で単回経口投与した時の、マウスにおける薬物動態、組織中分布、排泄経路および消失速度を検討することを目的として行った。

供試検体： メントリオン

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物：CD-1：Cri (ICR) BR マウス、体重 20～35 g

方法：

投与方法：炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、メントリオン 1 または 100mg/kg 相当量を単回強制経口投与した。  
[用量設定根拠]

投与群構成：

群	投与量 (mg/kg)	動物数	試験内容
A	1	雌雄各 30 匹	経時的に採取した血液を分析し、血中放射能を測定した。
B	100	雌雄各 27 匹	
C	1	雌雄各 18 匹	経時的に以下の組織における組織内放射能を測定した。副腎、肺、脳、卵巣、心、脾、腎、脾、肝、胸腺、甲状腺、精巣、子宮、消化管、大腿骨、腹部脂肪、筋、全血、血漿、カーカス
D	100	雌雄各 18 匹	
E	1	雌雄各 1 匹	経時的に呼気、尿および糞中の放射能を測定した。
F	1	雌雄各 4 匹	経時的に尿および糞中の放射能を測定した。7 日後、各マウスの組織 (C、D 群と同様の組織) およびカーカスの放射能も測定した。

E 群は C 群動物に雌雄各 1 匹を投与後、代謝ケージに 24 時間入れて呼気を採取した。その後、ケージに戻し、投与後 72 時間目に屠殺した。

結果：

血中濃度； 血中濃度を表 1 に示す。1 mg/kg 投与後の雌雄の薬物動態プロフィールは同様であった。雌雄とも投与後 1 時間で最高濃度に達した。血中濃度は雌雄とも、投与後 24 時間以内に検出限界以下となった。

100 mg/kg 投与時では雌雄とも投与後 1 時間で最高濃度に達したが、 $C_{max}$  および AUC 値は、雌で雄の約 2 倍であった。

この結果から、組織分布の屠殺時間を 1 mg/kg 群で投与後 1、3.5、6、24、72、168 および 288 時間、100 mg/kg 群で投与後 1、2、6、24、72 および 168 時間とした。

表 1. 血中濃度 (組織 1 g 当たりのメソトリオン換算量 [ $\mu\text{g eq./g}$ ])

群 投与量	A 1 mg/kg		B 100 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
性別				
投与後時間 (h) 1	0.059	0.080	5.042	14.257
2	0.023	0.040	1.689	1.527
3	0.048	0.048	0.958	1.641
4	0.017	0.027	0.609	1.119
6	0.006	0.012	<0.377	<0.657
8	0.015	<0.005	<0.242	<0.242
12	0.008	0.012	<0.248	<0.240
24	<0.010	<0.009	<0.255	<0.260
48	<0.003	<0.004	<0.239	<0.240
96	<0.003	<0.004	—	—
AUC (時間* $\mu\text{g eq./g}$ )	0.23	0.26	7.99	17.98
$C_{max}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )	0.06	0.08	5.04	14.26
$T_{max}$ (時間)	1	1	1	1
$T_{1/2}$ (時間)	4.18	4.22	1.00	0.921

表中の値は、3 匹の平均値

—：該当せず

放射能排泄； 低用量呼吸群 (E 群) の投与後 24 時間における尿、糞、ケージ洗浄液および呼吸への排泄率を表 2 に、低用量排泄バランス群 (F 群) の投与後 168 時間における尿、糞、ケージ洗浄液への排泄率を表 3 に示す。

低用量呼吸群 (E 群) から、呼吸中の放射能はわずかであった。E 群の総排泄率は、雄で約 80%、雌で約 44%と、雌で低かったが、これは試験を 24 時間で終了したためと考えられた。低用量排泄バランス群 (F 群) から、1 mg/kg 単回経口投与後の投与放射能の尿および糞中排泄率は、雌雄とも 168 時間で 84%であり、排泄速度に顕著な雌雄差は認められなかった。投与量に対する尿中排泄率が雄よりも雌の方が高かったが、これは個体別データから、—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

部の雄マウスの糞試料に尿が混入したためと考えられた（特に動物番号 177M は、尿中および糞中排泄率にばらつきがあり、0-168 時間の合計糞中排泄率が非常に高く、合計尿中排泄率が極端に低いことから糞試料に尿が混入したと考えられる）。雌雄とも投与された放射能の大半が尿中に排泄されたと推察される。組織における残留放射能は非常に少なく、放射能の組織分布は雌雄で同様であった。

表 2. 低用量呼気群 (E 群) の排泄率 (投与量に対する割合、%)

群	E			
	1 mg/kg			
投与量	雄		雌	
性別	雄		雌	
採取時間	尿	糞	尿	糞
0~6	26.53	20.92	<0.01	23.89
6~12	16.13		0.84	
12~24	9.22	4.85	6.42	8.83
0~24	51.88	25.77	7.27	32.72
ケージ洗浄液	2.13		3.77	
呼気	<0.48		<0.75	
合計	80.26		44.51	

表 3. 低用量排泄バランス群 (F 群) の排泄率 (投与量に対する割合、%)

群	F			
	1 mg/kg			
投与量	雄		雌	
性別	雄		雌	
採取時間	尿	糞	尿	糞
0~6	4.46	38.22	20.25	17.47
6~12	18.84		24.60	
12~24	9.43	4.66	7.92	3.20
24~36	1.88	1.30	2.25	0.85
36~48	0.67	0.94	1.06	0.75
48~72	0.52	0.58	1.03	0.60
72~96	0.40	0.55	0.64	0.49
96~120	0.27	0.30	0.50	0.41
120~144	0.23	0.23	0.44	0.21
144~168	0.28	0.22	0.34	0.34
0~168	36.98	46.99	59.02	24.31
ケージ洗浄液	0.18		0.34	
排泄合計	84.16		83.67	
組織およびカーカス	6.99		8.86	
合計	91.15		92.53	

表中の値は、4 匹の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

放射能の組織内分布；低用量群（C群）および高用量群（D群）の組織内分布の結果を、表4および表5に示す。

1mg/kg および 100mg/kg 群ともに、投与後約1時間で組織内濃度が最高となり、雌雄で顕著な差は認められなかった。多くの組織で組織内残留量は急速に減少し、用量に関らず投与24時間以内に検出限界以下となったため、ほとんどの臓器の半減期は算出できなかった。肝および腎では、放射能の消失はより緩慢であったが、腎では肝よりも速やかな放射能の減衰が認められた。用量に関らず、投与7日後の残留放射能は肝で最も高く、腎および肝を除く全ての組織の残留放射能は検出限界以下であった。肝臓を除き全ての組織で、1mg/kg 投与群 と 100mg/kg 投与群とで組織内残留量に大きな差が認められた。肝における最高残留量の差は、雄で4.5倍、雌で2.2倍に過ぎず、これは肝中のメソトリオンおよび代謝物量が飽和するためと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 組織中の残留放射能 (低用量群) — 投与後 288 時間の組織内残留放射能 (値は組織 1g 当たりのメソトリオン換算量 (µg eq./g) )

群	1mg/kg																
	雄							雌									
	投与後 時間	1	3.5	6	24	72	168*	288	組織内 半減期 (日)	1	3.5	6	24	72	168*	288	組織内 半減期 (日)
全血	0.039	0.006	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	NA	0.039	0.010	0.004	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004	NA
血漿	0.044	0.006	<0.003	<0.002	<0.001	<0.004	<0.002	NA	0.046	0.011	0.005	<0.003	<0.003	<0.008	<0.004	<0.004	NA
脳	0.014	0.003	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	NA	0.016	0.003	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	NA
腹部脂肪	0.067	<0.033	<0.046	<0.011	<0.013	<0.006	<0.003	NA	0.034	<0.010	<0.014	<0.006	<0.016	<0.006	<0.008	<0.008	NA
カーカス	0.076	0.032	0.031	0.006	0.004	0.002	<0.001	4.3	0.049	0.023	0.020	0.005	0.008	0.001	<0.001	<0.001	3.7
心	0.080	0.021	0.006	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002	NA	0.089	0.017	0.010	<0.003	<0.004	<0.002	<0.003	<0.003	NA
肺	0.089	0.018	0.007	<0.003	<0.002	<0.003	<0.002	NA	0.083	0.016	0.015	<0.009	<0.003	<0.002	<0.002	<0.002	NA
脾	0.045	0.014	<0.011	<0.004	<0.003	<0.005	<0.003	NA	0.047	0.007	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.003	<0.003	NA
肝	1.593	1.541	1.529	1.219	0.761	1.022	0.621	646**	1.611	1.838	2.099	2.077	1.762	1.418	0.971	0.971	250**
腎	0.460	0.167	0.085	0.023	0.015	0.028	0.021	78**	0.795	0.427	0.415	0.353	0.428	0.346	0.471	0.471	313**
消化管	0.550	0.116	0.048	0.006	0.002	<0.001	<0.001	NC	0.468	0.170	0.149	0.010	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	NC
甲状腺	0.155	<0.053	<0.090	<0.031	<0.038	<0.036	<0.041	2**	0.236	<0.103	<0.036	<0.035	<0.236	<0.048	<0.016	<0.016	2**
胸腺	0.051	0.100	<0.007	<0.007	<0.006	<0.004	<0.005	NA	0.054	<0.008	<0.009	<0.004	<0.005	<0.006	<0.004	<0.004	NA
精巣/卵巣	0.022	0.015	0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	NA	0.052	0.015	0.010	<0.005	<0.009	<0.005	<0.005	<0.005	NA
脾	0.191	0.016	<0.016	<0.006	<0.004	<0.002	<0.003	NA	0.145	0.014	0.009	<0.005	<0.004	<0.003	<0.003	<0.003	NA
副腎	0.182	<0.025	0.046	<0.038	<0.019	<0.008	<0.010	NA	0.087	0.025	<0.061	<0.012	<0.012	<0.015	<0.010	<0.010	NA
子宮	—	—	—	—	—	—	—	—	0.050	0.014	0.010	<0.005	<0.003	<0.004	<0.003	<0.003	NA
筋	0.072	0.024	0.023	<0.005	<0.003	<0.003	<0.002	NA	0.055	0.019	<0.013	<0.005	<0.003	<0.002	<0.003	<0.003	NA
大腿骨	0.055	0.010	<0.014	<0.007	<0.007	<0.018	<0.006	NA	0.036	<0.019	<0.010	<0.010	<0.008	<0.016	<0.007	<0.007	NA

値は 3 匹の平均値 (\*は 4 匹の平均値) —: 該当せず \*\*申請者が算定した半減期

NA: 投与後 24 時間までに検出限界に達したため、半減期が算出できなかった。

NC: 個体差が大きかったため、半減期が算出できなかった。



表5. 組織中の残留放射能 (高用量群) - 投与後168時間の組織内残留放射能 (値は組織1g当たりのメントリオン換算量 (µg eq./g.) )

群	D 100mg/kg													
	雄							雌						
	1	2	6	24	72	168	組織内 半減期 (日)	1	2	6	24	72	168	組織内 半減期 (日)
投与量														
性別	雄							雌						
投与後 時間	1	2	6	24	72	168	組織内 半減期 (日)	1	2	6	24	72	168	組織内 半減期 (日)
全血	3.999	4.594	1.605	1.666	0.405	<0.133	41.5	0.757	<0.170	<0.262	<0.260	<0.143	<0.162	NA
血漿	5.505	2.365	<0.438	<0.296	<0.287	<0.290	NA	7.249	1.914	0.614	<0.296	<0.293	<0.289	NA
脳	0.857	0.302	<0.163	<0.086	<0.097	<0.087	NA	0.351	0.223	0.203	<0.086	<0.088	<0.089	NA
腹部脂肪	5.890	<1.051	<1.299	<0.959	<0.887	<0.843	NA	1.586	0.941	<0.396	<0.380	<0.635	<1.404	NA
カーカス	27.771	5.514	9.676	1.273	0.368	0.518	NC	6.830	2.408	4.937	0.392	0.195	0.288	NC
心	2.612	1.519	1.213	<0.233	<0.224	<0.184	NA	2.501	1.440	0.545	<0.216	<0.245	<0.222	NA
肺	3.210	1.519	1.067	<0.170	<0.173	<0.157	NA	3.226	1.332	0.517	<0.228	<0.170	<0.166	NA
脾	3.585	1.406	0.496	<0.313	<0.317	<0.381	NA	1.753	1.645	<0.379	<0.307	<0.311	<0.356	NA
肝	7.112	4.797	2.736	3.138	2.216	2.510	606**	3.980	4.633	2.747	2.546	3.495	2.906	164**
腎	37.370	5.937	5.653	0.473	0.157	<0.116	79**	31.652	11.469	3.911	1.161	0.782	0.634	177**
消化管	39.976	27.057	20.048	0.661	<0.225	<0.151	3.1	59.159	39.605	14.475	1.071	0.215	<0.133	2.2
甲状腺	12.201	<4.277	<5.024	<2.245	<3.916	<1.796	1**	<6.391	<4.791	<2.114	<1.649	<2.033	<1.688	NA
胸腺	3.274	2.002	1.356	<0.418	<0.509	<0.573	NA	1.562	1.217	0.683	<0.305	<0.345	<0.315	NA
精巣/卵巣	6.463	1.894	1.756	<0.218	<0.200	<0.181	NA	2.418	1.748	<0.798	<0.480	<0.400	<0.505	NA
脾	5.127	2.082	0.724	<0.261	<0.270	<0.213	NA	5.387	1.894	0.684	<0.294	<0.274	<0.251	NA
副腎	2.440	<1.020	0.786	<0.722	<0.728	<0.699	NA	2.847	1.371	<0.502	<0.483	<0.872	<0.668	NA
子宮	—	—	—	—	—	—	—	5.548	2.259	0.619	<0.506	<0.360	<0.364	NA
筋	3.898	1.708	2.598	<1.034	<0.234	<0.249	NA	2.805	1.453	<0.776	<0.264	<0.300	<0.295	NA
大腿骨	<4.869	<1.597	<2.183	<1.017	<1.124	<0.497	NA	1.778	1.398	<0.987	<1.150	<1.437	<0.501	NA

値は3匹の平均値 - : 該当せず \*\*申請者が算定した半減期

NA : 投与後24時間までに検出限界に達したため、半減期が算出できなかった。

NC : 個体差が大きかったため、半減期が算出できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9) マウスにおける単回経口投与による代謝試験 ( 、代謝物の同定) (資料 No. M-09)

試験機関: Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社 (英国)  
報告書作成年: 1997年 (CTL/R/1331) [GLP 対応]

試験目的: 本試験は、雌雄マウスに メソトリオンを 1 又は 100mg/kg で単回経口投与した時の排泄経路、排泄率および組織分布の検討と代謝経路を解明することを目的とした。

供試検体: メソトリオン

	構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

供試動物: CD-1:CrI (ICR) BR 系マウス、雌雄 1 群各 4 匹、体重 18~25 g

方法:

投与方法: 炭酸水素ナトリウム水溶液を溶媒とし、 メソトリオン 1 または 100mg/kg 相当量を単回強制経口投与した。投与約 12 時間前から投与約 2 時間後まではマウスを絶食させた。

組織採取: 標識化合物投与後、以下のように試料を採取した。

試料	採取時期および方法
尿	投与後 6、12、24、36、48 および 72 時間
糞	投与後 12、24、36、48 および 72 時間
組織	投与後 3 日に、以下の組織および臓器について採取した。 全血、血漿、脳、精巣または卵巣、心、腎、肝、肺、脾、消化管およびその内容物、腹部脂肪、大腿骨、大腿筋、カーカス

結果：

放射能の排泄；放射能の尿および糞中への排泄率ならびにケージ洗浄液の結果を表1に示す。雌雄ともいずれの用量でも排泄は速やかであり、投与量の79～95%が72時間以内に排泄された。尿中排泄が主要排泄経路であった。排泄に性差は認められなかった。

表1. 排泄率

投与後の放射能分布 [投与量に対する割合、%]								
投与量	1mg/kg				100mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
採取時間	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0～6	31.352	24.885	51.083	16.626	44.538	22.014	42.780	18.057
6～12	3.073		4.399		13.380		22.203	
12～24	2.554	5.410	1.737	2.611	1.089	1.809	3.370	4.527
24～36	2.231	2.605	0.673	0.841	2.158	0.570	0.990	0.978
36～48	0.859	0.629	0.435	0.217	1.596	2.484	0.393	0.615
48～72	0.564	4.131	0.278	0.582	0.142	0.395	0.085	0.280
0～72	40.634*	37.660	58.605	20.879	62.902	27.272	69.821	24.457
ケージ洗浄液	0.622		0.898		0.310		0.374	
合計	78.916		80.382		90.484		94.651	
消化管内容物	0.096		0.052		0.018		0.020	
組織およびカーカス	14.785		14.138		0.277		0.410	
総計	93.798		94.573		90.780		95.083	

\* 尿排泄率が低いのは、代謝ケージの一つ（動物番号1および2）で糞試料に尿が混入したためと考えられた。このデータを除外した場合の尿排泄率は53.263%。

組織内分布；組織中の放射能測定結果（投与量に対する割合および組織1gあたりのメソトリオン当量）を表2に示す。投与3日後の組織内残留放射能は雌雄いずれの用量でも肝で最高であった。

表2. 組織中の残留放射能－投与後72時間の組織内残留放射能

投与量	1mg/kg				100mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
性別	%	μg 当量/g	%	μg 当量/g	%	μg 当量/g	%	μg 当量/g
脳	<0.001	<0.001	<0.005	<0.001	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
精巣	0.005	0.006	NA	NA	<0.001	<0.027	NA	NA
卵巣	NA	NA	<0.001	<0.018	NA	NA	<LOD	<LOD
心	0.001	0.002	0.003	0.006	<0.001	<0.040	<LOD	<LOD
腎	0.239	0.187	1.023	0.798	0.003	0.210	0.015	1.205
肝	13.661	2.843	12.761	2.614	0.165	2.862	0.253	4.974
肺	0.004	0.005	0.002	0.003	<0.001	0.031	<0.001	<0.042
脾	0.002	0.005	<0.002	<0.008	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
消化管	0.032	0.005	0.041	0.005	0.012	0.192	0.015	0.202
大腿骨	0.842	0.002	0.300	<0.002	0.096	<0.086	0.126	<LOD
腹部脂肪		0.009		0.004		0.051		0.258
大腿筋		0.002		0.001		0.029		<0.026
全血		0.021		0.006		0.463		0.624
血漿		<0.002		<0.001		<0.032		0.041
カーカス		0.013		0.004		0.136		0.183
合計		14.785		-		14.138		-

NA：該当せず LOD：検出限界（0.0257μg 当量/g）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表3 尿糞中の代謝分画分布（投与量に対する割合、%）

投与量 性別	1mg/kg						100mg/kg					
	雄			雌			雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
メントリオン	39	10	49	58	7	65	61	9	70	70	8	78
計	40	18	58	58	10	68	64	14	78	71	14	85

0：痕跡量以下、T：痕跡量（投与量放射能の0.5%未満）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。