

安全性評価資料

メチオゾリン

2016年1月

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

目次

1		
2		
3		頁
4	I. 評価対象農薬の概要.....	1
5	1. 物質概要.....	1
6	2. 作用機構等.....	1
7	3. 各種物性.....	2
8	II. 試験結果概要.....	2
9	1. 動物体内運命試験.....	2
10	(1) 吸収.....	3
11	(2) 体内分布.....	3
12	(3) 代謝.....	7
13	(4) 排泄.....	10
14	2. 環境中運命試験.....	12
15	3. 土壌残留性試験.....	13
16	4. 毒性試験.....	13
17	(1) 一般薬理試験.....	13
18	(2) 急性毒性試験.....	14
19	(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	15
20	(4) 亜急性毒性試験.....	16
21	① ラット①.....	16
22	② ラット②.....	17
23	(5) 生殖発生毒性試験.....	18
24	①発生毒性試験（ラット）.....	18
25	②発生毒性試験（ウサギ）.....	18
26	(6) 遺伝毒性試験.....	19
27	III. 総合評価.....	21
28	<別紙 1> 代謝物略称.....	23
29	<別紙 2> 検査値等略称.....	24
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		

- 1 <検討経緯>
2 2014 年 10 月 15 日 平成 26 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 2 回）
3 2015 年 1 月 15 日 平成 26 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 3 回）
4 2016 年 1 月 20 日 平成 27 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 2 回）

5

6 <非食用農作物専用安全性評価検討会名簿>

7 (2015 年 3 月 31 日まで) (2015 年 10 月 30 日から)

- | | |
|--------------|------------|
| 8 吉田 緑（座長） | 平塚 明（座長） |
| 9 浅野 哲（座長代理） | 浅野 哲（座長代理） |
| 10 石井邦雄 | 石井邦雄 |
| 11 上路雅子 | 上路雅子 |
| 12 太田敏博 | 太田敏博 |
| 13 長尾哲二 | 佐藤 洋 |
| 14 平塚 明 | 長尾哲二 |
| 15 平林容子 | 平林容子 |
| 16 鰐淵英機 | 鰐淵英機 |

17

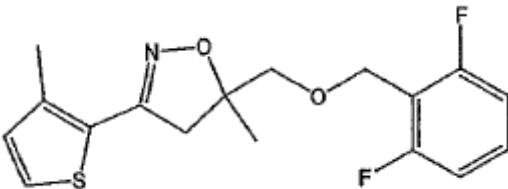
18

1 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

2 メチオゾリン

3
4 I. 評価対象農薬の概要

5
6 1. 物質概要

化学名	(5 <i>RS</i>) - 5 - [(2 , 6 - ジフルオロベンジルオキシ) メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - メチル - 3 - (3 - メチル - 2 - チエニル) - 1 , 2 - オキサゾール				
分子式	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ NO ₂ S	分子量	337.4	CAS No.	403640-27-7
構造式					

7
8 2. 作用機構等

9 メチオゾリンは、イソキサゾール系の除草剤であり、その作用機構の詳細は不明で
10 あるが、主に雑草の根部から吸収されて植物体内に移行し、植物細胞壁の生合成を阻
11 害することにより、雑草の生育を阻害・抑制し枯死させると考えられている。

12 本邦では未登録である。

13 製剤は乳剤が、適用農作物等は芝として、登録申請されている。

3. 各種物性

メチオズリンの各種物性を表 1 に示した。

表 1 メチオズリンの物理化学的性状

外観・臭気	類白色～黄色、種々の粒径の粉末、粗粉末、大小の塊、わずかな薬品臭 (22.5℃)	土壌吸着係数	$K_{r^{ads}oc} = 1,100 - 2,900 (25^\circ C)$
融点	50.2℃	オクタノール／水分配係数	$\log Pow = 3.9 (25^\circ C)$
沸点	290℃以上で分解するため測定不能	生物濃縮性	$BCF_{ss} = 790 (2 \text{ ng/mL})$ $BCF_{ss} = 850 (20 \text{ ng/mL})$
蒸気圧	$5.73 \times 10^{-6} \text{ Pa} (20^\circ C)$ $1.26 \times 10^{-5} \text{ Pa} (25^\circ C)$	密度	$0.36 \text{ g/cm}^3 (20^\circ C)$
加水分解性	半減期 1 年以上 (pH4、7、9 ; 25℃)	水溶解度	1.6 mg/L (20℃ : pH6.2-6.5)
水中光分解性	半減期 1.7 日(東京春季太陽光換算値 8.4 日) (滅菌純水、pH5.6-6.3、25℃、38.5 W/m ² 、300-400 nm) 0.98 日(東京春季太陽光換算値 4.9 日) (滅菌自然水、pH8.2-8.4、25℃、38.5 W/m ² 、300-400 nm)		

II. 試験結果概要

メチオズリンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

SD ラットを用いて、メチオズリンのベンジル位の炭素を ¹⁴C で標識した ¹⁴C-ベンジル位標識メチオズリン（以下「ベンジル位標識体」という）及びメチオズリンのイソキサゾール環 3 位を ¹⁴C で標識した ¹⁴C-イソキサゾール環標識メチオズリン（以下「イソキサゾール環標識体」という）の所定量を、非標識メチオズリンで希釈した混合液を用いて実施された。SD ラットに混合液を 50 mg/kg 体重（低用量）又は 500 mg/kg 体重（高用量）で単回経口投与し、血中濃度推移、組織分布、代謝並びに尿、糞及び胆汁中排泄に係る動物体内運命試験が実施された。

なお、放射能濃度及び代謝濃度は、特に断りがない場合は比放射能（重量放射能）からメチオズリンに換算した値（mg/kg または μg/g）を示す。

(1) 吸収**① 血中濃度推移**

混合液投与後 168 時間までの血中濃度推移について検討（一群雌雄各 12 匹）した。血中薬物動態学的パラメータを表 2 に示す。

いずれの用量においても Tmax、Cmax、AUC に関して性差がみられた。Tmax は雄で早く、一方、Cmax、AUC は雌で高く、標識化合物の吸収は雌が雄よりも遅かった。また、血中放射能の最終消失半減期は血漿と比較して全血で長く、放射性成分が赤血球に分布することが示唆された。

表 2 血中放射能濃度推移

試料	血漿				血液全体			
	50 mg/kg		500 mg/kg		50 mg/kg		500 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (hr)	4	12	3	6	4	12	4	6
Cmax (µg Eq/g)	2.47	2.57	25.7	36.1	1.96	2.50	19.5	23.6
AUC ₀₋₁₆₈ (µg Eq×hr/g)	115	172	909	1,760	190*	373*	1,590	3,250*
T _{1/2} (hr)	31.2	53.0	23.1	43.3	89.8*	115.9*	66.9	89.5*

*: 推計値

② 吸収率（推定）

胆汁中排泄試験（(4) ②）における単回投与後 72 時間の胆汁、尿、及び組織中の残留放射能から推定された吸収率を表 3 に示す。

表 3 推定吸収率 (%)

投与量	性	胆汁	尿	肝臓	カーカス ¹	吸収率(%)
50 mg/kg 体重	雄	54.35	6.69	0.08	0.31	61.43
	雌	65.37	12.11	0.15	0.64	78.26
500 mg/kg 体重	雄	49.40	17.13	0.10	0.52	67.15
	雌	35.58	35.19	0.13	1.01	71.92

(2) 体内分布

混合液投与後、50 mg/kg 体重では 4(雄)、12(雌)、48 及び 96 時間、500 mg/kg 体重では 3 (雄)、6 (雌)、24 及び 96 時間後の体内分布（一群雌雄各 9 匹）が検討された。また、混合物投与 168 時間後の排泄/体内分布が調査（一群雌雄各 4 匹）された。各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 4-1 (50 mg/kg 投与群) 及び表 4-2 (500 mg/kg 投与群) のとおりである。

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。）。

50 mg/kg 体重を単回投与後の組織中残留放射能濃度は、雌雄いずれも胃腸管で最も高く、次いで肝臓、膀胱 (雄)、甲状腺 (雌)、腎臓であった。投与 96 時間後の体内に残存する放射能の合計は 1.1%未満であった。

500 mg/kg 体重においても、胃腸管で最も高く、次いで肝臓、甲状腺、肺 (雄)、副腎 (雌)、腹腔内脂肪 (雌)、腎臓、膀胱 (雄)、卵巣 (雌) であった。投与 96 時間後の体内に残存する放射能の合計は 1.2%未満であった。

残留放射能濃度は時間経過とともに減少したが、血球での残存量にあまり変化はみられなかった。

表 4-1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (低用量 (50 mg/kg) 投与群)
(単位: $\mu\text{g E/q/g}$ (対投与量%))

臓器・組織	雄				雌			
	4 時間	48 時間	96 時間	168 時間 ³⁾	12 時間	48 時間	96 時間	168 時間 ³⁾
副腎	0.975 (<0.01)	0.176 (<0.01)	nd	nd	1.72 (<0.01)	0.587 (<0.01)	0.201 (<0.01)	0.167 (<0.01)
膀胱	15.4 (0.01)	0.689 (<0.01)	0.191 (<0.01)	nd	3.97 (<0.01)	1.31 (<0.01)	0.313 (<0.01)	0.104 (<0.01)
骨	0.373 (0.04)	nd	nd	nd	nd	0.249 (0.03)	nd	0.142 (0.02)
骨髄	0.454 (<0.01)	0.048 (<0.01)	nd	nd	0.648 (<0.01)	0.285 (<0.01)	nd	nd
脳	0.265 (<0.01)	0.070 (<0.01)	nd	0.016 (<0.01)	0.371 (0.01)	0.130 (<0.01)	nd	0.051 (<0.01)
精巣上体	3.20 (0.01)	0.228 (<0.01)	0.163 (<0.01)	nd	—	—	—	—
腹腔内脂肪	1.58 (0.23)	0.444 (0.07)	0.200 (0.04)	0.071 (0.01)	2.25 (0.32)	1.46 (0.21)	0.219 (0.03)	0.127 (0.02)
胃腸管 ¹⁾	458 (95.40)	18.3 (4.74)	1.75 (0.43)	0.294 (0.08)	311 (71.06)	47.4 (9.14)	1.44 (0.29)	0.555 (0.10)
心臓	0.946 (0.01)	nd	nd	0.129 (<0.01)	1.44 (0.01)	0.357 (<0.01)	nd	0.221 (<0.01)
腎臓	6.28 (0.11)	1.13 (0.02)	0.318 (0.01)	0.229 (<0.01)	6.23 (0.09)	2.18 (0.04)	0.898 (0.02)	0.460 (0.01)
肝臓	17.0 (1.57)	2.62 (0.28)	1.08 (0.13)	0.591 (0.07)	29.3 (1.99)	7.29 (0.62)	2.35 (0.21)	1.26 (0.11)
肺	1.89 (0.02)	0.457 (<0.01)	0.303 (<0.01)	0.049 (<0.01)	2.23 (0.02)	1.19 (0.01)	0.714 (0.01)	0.606 (0.01)
骨格筋	0.330 (0.30)	0.108 (0.10)	0.025 (0.03)	nd	0.430 (0.40)	0.217 (0.20)	0.124 (0.12)	0.026 (0.03)
卵巣	—	—	—	—	1.67 (<0.01)	0.856 (<0.01)	0.400 (<0.01)	0.316 (<0.01)

膵臓	4.61 (0.08)	0.365 (<0.01)	0.263 (0.01)	nd	2.22 (0.01)	1.13 (<0.01)	0.369 (<0.01)	0.179 (<0.01)
下垂体	nd	nd	nd	nd	0.518 (<0.01)	nd	nd	nd
前立腺	5.98 (0.01)	0.944 (<0.01)	0.249 (<0.01)	nd	—	—	—	—
精囊	6.70 (0.02)	0.630 (<0.01)	0.418 (<0.01)	nd	—	—	—	—
皮膚	0.636 (0.23)	0.401 (0.15)	0.374 (0.16)	0.292 (0.13)	0.743 (0.27)	0.564 (0.21)	0.368 (0.14)	0.261 (0.10)
脾臓	0.729 (<0.01)	0.277 (<0.01)	0.205 (<0.01)	0.061 (<0.01)	1.11 (0.01)	0.772 (<0.01)	0.472 (<0.01)	0.231 (<0.01)
精巣	0.474 (0.01)	0.136 (<0.01)	0.083 (<0.01)	nd	—	—	—	—
甲状腺	2.25 (<0.01)	1.10 (<0.01)	0.205 (<0.01)	0.458 (<0.01)	12.4 (<0.01)	5.86 (<0.01)	1.63 (<0.01)	1.20 (<0.01)
子宮	—	—	—	—	3.06 (0.01)	1.41 (0.01)	0.527 (<0.01)	0.227 (<0.01)
血液全体	1.75 (0.24)	0.668 (0.10)	0.542 (0.09)	0.384 (0.07)	2.74 (0.39)	2.08 (0.30)	1.40 (0.21)	0.898 (0.13)
血球 ²⁾	0.838 (0.05)	1.08 (0.07)	1.06 (0.08)	0.863 (0.07)	2.42 (0.15)	3.37 (0.21)	2.59 (0.17)	2.04 (0.13)
血漿	2.30 (0.18)	0.429 (0.04)	0.284 (0.02)	0.093 (0.01)	2.91 (0.23)	1.32 (0.11)	0.717 (0.06)	0.242 (0.02)
カーカス ²⁾	0.128 (1.21)	0.044 (0.42)	0.038 (0.36)	0.019 (0.18)	0.561 (6.54)	0.159 (1.71)	0.045 (0.48)	0.027 (0.29)

- 1 nd : 検出せず
 2 1) 内容物を含む
 3 2) ヘマトクリット値から算出
 4 3) 168 時間は、各群雌雄各 4 匹を用い、それ以外の時間については、各群雌雄各 9 匹を用いた時のデータ。

5
6
7
8

表 4-2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（高用量（500 mg/kg）投与群）
 （単位：μg Eq/g（対投与量%））

臓器・組織	雄				雌			
	3 時間	24 時間	96 時間	168 時間 ³⁾	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間 ³⁾
副腎	19.6 (<0.01)	4.72 (<0.01)	nd	1.02 (<0.01)	106 (0.01)	21.6 (<0.01)	4.11 (<0.01)	2.54 (<0.01)
膀胱	46.7	74.8	nd	1.16	36.1	32.2	0.830	1.23

	(<0.01)	(<0.01)		(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)
骨	0.880 (0.01)	nd	nd	nd	5.32 (0.06)	0.517 (0.01)	1.26 (0.01)	nd
骨髄	8.81 (0.01)	1.61 (<0.01)	nd	nd	28.5 (0.02)	8.79 (0.01)	nd	0.953 (<0.01)
脳	4.86 (0.01)	1.06 (<0.01)	nd	nd	15.9 (0.03)	2.78 (0.01)	0.630 (<0.01)	nd
精巣上体	9.25 (<0.01)	5.31 (<0.01)	0.985 (<0.01)	nd	—	—	—	—
腹腔内脂肪	12.1 (0.18)	20.7 (0.30)	2.21 (0.04)	nd	173 (2.45)	431 (6.15)	30.4 (0.46)	nd
胃腸管 ¹⁾	3650 (93.76)	446 (9.24)	5.79 (0.14)	0.683 (0.02)	3670 (85.03)	1170 (20.55)	8.14 (0.17)	1.60 (0.04)
心臓	12.8 (0.01)	4.70 (<0.01)	1.69 (<0.01)	nd	27.0 (0.02)	10.2 (0.01)	3.39 (<0.01)	nd
腎臓	59.0 (0.10)	25.8 (0.04)	5.07 (0.01)	1.11 (<0.01)	59.6 (0.10)	37.1 (0.06)	6.46 (0.01)	4.02 (0.01)
肝臓	137 (1.26)	47.8 (0.47)	10.1 (0.11)	4.12 (0.05)	173 (1.39)	92.6 (0.81)	17.0 (0.15)	7.45 (0.08)
肺	126 (0.15)	8.50 (0.01)	3.52 (<0.01)	nd	51.6 (0.05)	19.6 (0.02)	6.93 (0.01)	3.93 (0.01)
骨格筋	5.35 (0.50)	1.70 (0.15)	nd	nd	14.1 (1.28)	4.76 (0.44)	0.917 (0.09)	nd
卵巣	—	—	—	—	66.2 (0.01)	62.2 (<0.01)	3.81 (<0.01)	1.47 (<0.01)
膵臓	16.5 (0.01)	8.87 (0.01)	1.16 (<0.01)	nd	54.4 (0.05)	98.9 (0.08)	1.82 (<0.01)	0.333 (<0.01)
下垂体	7.33 (<0.01)	nd	nd	nd	16.1 (<0.01)	11.0 (<0.01)	nd	nd
前立腺	17.3 (0.01)	8.84 (<0.01)	0.709 (<0.01)	nd	—	—	—	—
精囊	7.91 (<0.01)	5.11 (<0.01)	0.703 (<0.01)	nd	—	—	—	—
皮膚	10.2 (0.38)	4.18 (0.15)	2.10 (0.09)	nd	56.2 (2.02)	18.7 (0.68)	2.38 (0.09)	nd
脾臓	14.5 (0.01)	39.5 (0.02)	2.34 (<0.01)	1.97 (<0.01)	22.6 (0.01)	12.4 (0.01)	4.11 (<0.01)	3.85 (<0.01)
精巣	6.93 (0.01)	1.98 (<0.01)	0.483 (<0.01)	0.155 (<0.01)	—	—	—	—
甲状腺	110 (<0.01)	37.6 (<0.01)	13.9 (<0.01)	3.72 (<0.01)	171 (<0.01)	188 (<0.01)	21.3 (<0.01)	6.60 (<0.01)

子宮	—	—	—	—	27.0 (0.01)	46.6 (0.01)	2.73 (<0.01)	1.29 (<0.01)
血液全体	19.8 (0.29)	11.7 (0.17)	5.04 (0.08)	2.80 (0.05)	24.8 (0.35)	24.2 (0.34)	13.0 (0.19)	7.79 (0.13)
血球 ²⁾	9.03 (0.06)	13.3 (0.08)	10.5 (0.07)	6.60 (0.05)	18.1 (0.11)	31.4 (0.19)	27.2 (0.17)	18.9 (0.14)
血漿	25.9 (0.21)	10.8 (0.09)	1.95 (0.02)	0.787 (0.01)	28.5 (0.23)	19.6 (0.16)	4.15 (0.03)	1.78 (0.02)
カーカス	1.37 (1.63)	0.761 (0.84)	0.173 (0.19)	0.079 (0.08)	6.07 (6.34)	5.70 (6.46)	0.279 (0.32)	0.157 (0.19)

1 nd：検出せず

2 1) 内容物を含む

3 2) ヘマトクリット値から算出

4 3) 168 時間は、各群雌雄各 4 匹を用い、それ以外の時間については、各群雌雄各 9 匹を用いた時のデータ。

5

6

(3) 代謝

7

① 尿中及び糞中主要代謝物

8

9 混合液投与後の尿（50 mg/kg 体重：投与 72 時間後、500 mg/kg 体重：投与
10 48 時間後）及び糞（投与 48 時間後）を用いて代謝物の同定を行った（一群雌
11 雄各 4 匹）。

12

13 尿中には HPLC 保持時間 3.0～30.0 分の範囲内に 23 種類以上の放射性成分
14 が検出された。グルクロン酸抱合体の存在が示されたが、個々の代謝分解物の
15 投与量に対する割合は全て 5%未満であったため、分析は行われていない。

16

17 糞中には親化合物メチオゾリンのほか、代謝物として HPLC 保持時間 3.0～
18 41.0 分の範囲内に 18 種類以上の放射性成分が検出され、MT（ヒドロキシメ
19 チオゾリン）、CHM（水酸化されたメチオゾリンのシステイン抱合体）、GCMT
20（ヒドロキシメチオゾリンのグルクロン酸抱合体）が同定された。各投与群に
21 おいて同定された放射能の糞中累積排泄率は表 5 のとおりである。

19

20

表 5 糞における親化合物及び主要代謝物 (%TAR)

成分	50 mg/kg		500 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
親化合物 (MZ)	23.3	6.9	19.0	10.5
MT	1.5	3.4	3.1	1.7
F18a	0.9		2.2	2.1
CHM	9.0	5.2	19.0	13.9
GCMT	4.4	1.8	5.7	4.9

21

MT：ヒドロキシメチオゾリン

22

F18a：未同定の糞中放射性成分

23

CHM：水酸化されたメチオゾリンのシステイン抱合体（完全な構造帰属は不可能）

24

GCMT：MT のグルクロン酸抱合体

② 脂肪組織、腎臓、肝臓及び血漿中の代謝物の組織残留放射能

体内分布試験（(2)）で採取された Tmax 時の脂肪組織、腎臓、肝臓及び血漿試料（投与後 96 時間の採取試料は除く）中の放射能を測定した。各投与群における放射能の組織残留率は表 6-1 及び表 6-2 のとおりである。

脂肪組織ではメチオゾリンの割合が 50 mg/kg 体重群の雄及び雌でそれぞれ脂肪組織中総放射能の 46.2%、55.8%、500 mg/kg 体重群の雄及び雌ではそれぞれ 52.6%、85.1%であった。極性物質を含め 9 種以上が検出されたが主要な代謝物においても投与量の 0.9%未満であったためそれ以上の分析は実施していない。

腎臓中ではメチオゾリンの割合が 50 mg/kg 体重群の雄及び雌でそれぞれ腎臓中総放射能の 1.1%、2.2%、500 mg/kg 体重群の雄及び雌ではそれぞれ 2.3%、10.7%であった。極性物質を含め 16 種以上が検出されたが腎臓中の放射エネルギーが投与量の 0.2%未満であったことからそれ以上の分析は実施していない。

肝臓中では、メチオゾリンの割合が 50 mg/kg 体重群の雄及び雌でそれぞれ肝臓中総放射能の 2.9%、3.4%、500 mg/kg 体重群の雄及び雌ではそれぞれ 15.7%、21.8%であった。MT（ヒドロキシメチオゾリン）を含むその他多くの成分が検出されたが肝臓中の放射エネルギーが投与量の 2.0%未満であったことからそれ以上の分析は実施していない。

血漿中のメチオゾリンは、50 mg/kg 体重群の雄及び雌でそれぞれ総放射能の 1.5%、2.0%、500 mg/kg 体重群の雄及び雌ではそれぞれ 3.4%、20.1%であった。MT（ヒドロキシメチオゾリン）を含め多くの成分が検出されたが、血漿中の放射エネルギーが投与量の 0.3%未満であったためそれ以上の分析は実施していない。

表 6-1 血液中濃度最高時点（Tmax）の組織中放射能（脂肪及び腎臓）（抽出放射能の割合、%TAR）

試料	脂肪				腎臓			
	50		500		50		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出放射能の割合(%)	72.2	84.5	66.5	87.8	79.3	68.5	84.8	82.4
投与放射能に対する組織中分布(%)	0.23	0.32	0.18	2.45	0.11	0.09	0.10	0.10
親化合物 (MZ)	46.2	55.8	52.6	85.1	1.1	2.2	2.3	10.7
MT	-	-	-	-	nd	0.9	nd	3.4*

MT：ヒドロキシメチオゾリン

*：未同定の腎臓中放射性成分（K15）との和

表 6-2 血液中濃度最高時点 (Tmax) の組織及び血漿中放射能 (肝臓及び血漿)
(抽出放射能の割合、%TAR)

試料	肝臓				血漿			
	50		500		50		500	
用量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
抽出放射能の割合(%)	79.6	75.7	82.7	79.4	61.9	56.2	75.7	66.5
投与放射能に対する組織中分布(%)	1.57	1.99	1.26	1.39	0.18	0.23	0.21	0.23
親化合物 (MZ)	2.9	3.4	15.7	21.8	1.5	2.0	3.4	20.1
MT	4.1	4.1*	2.6	25.2	3.3	3.5	4.3	7.0
L15	3.7	4.9	16.7					
L16	2.0							
L17a	5.5*	7.0*						
L17	6.5*	4.1*						
L18a	7.1*	6.2*			3.9*			
L18b	nd	2.8*			3.5*			

* : 複数成分

MT : ヒドロキシメチオズリン

L15、L16、L17a、L17、L18a、L18b : 未同定の肝臓中放射性成分

③ 胆汁中代謝物

混合液投与後 72 時間の胆汁排泄試験 ((4) ②)、一群雌雄各 3 匹。胆管カニューレ装着) で得られた試料中の放射能を測定した。各投与群において同定された放射能の組織残留率は表 7 のとおりである。

50 mg/kg 体重群では雌雄ともに胆汁中にメチオズリンが検出されなかったが、500 mg/kg 体重群の雌雄ではメチオズリンが投与放射能に対して 1.0%の割合で検出された。これ以外に 20 種以上の成分が検出され、主な代謝物として GTHM (水酸化されたメチオズリンのグルタチオン抱合体)、GCM (メチオズリンのグルクロン酸抱合体)、GTM (メチオズリンのグルタチオン抱合体) 及び GCMT (ヒドロキシメチオズリンのグルクロン酸抱合体) が同定された。

表 7 胆汁中代謝物 (%TAR)

成分	50 mg/kg		500 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
GTM	3.9	2.8	3.0	1.8
GTHM	24.2	35.1	17.2	13.3
GCMT	2.0	1.6	1.3	1.4
GCM	12.5	12.5	14.9	10.0
親化合物 (MZ)	nd	nd	1.0	1.0

MZ：メチオズリン

GTM：メチオズリンのグルタチオン抱合体（完全な構造帰属は不可能）

GTHM：水酸化されたメチオズリンのグルタチオン抱合体（完全な構造帰属は不可能）

GCM：メチオズリンのグルクロン酸抱合体（完全な構造帰属は不可能）

GCMT：MT のグルクロン酸抱合体

④ 代謝経路

メチオズリンはラットに経口投与後、ヒドロキシ化されて MT（ヒドロキシメチオズリン）を生成する経路、GTM（メチオズリンのグルタチオン抱合体）を生成する経路及び GCM（メチオズリンのグルクロン酸抱合体）を生成する経路が考えられる。MT（ヒドロキシメチオズリン）はさらに代謝されて、GTHM（水酸化されたメチオズリンのグルタチオン抱合体）及び GCMT（ヒドロキシメチオズリンのグルクロン酸抱合体）を生成し、また、この GTHM（水酸化されたメチオズリンのグルタチオン抱合体）は CHM（水酸化されたメチオズリンのシステイン抱合体）へと代謝され糞中より検出された。

（４）排泄

① 尿中及び糞中排泄

混合液投与後 168 時間の排泄試験が実施（一群雌雄各 4 匹）された。尿及び糞中への排泄率は表 8 のとおりである。

50 mg/kg 体重の雄及び雌でそれぞれ投与量の 80.9 及び 72.9%が糞中に排泄され、尿中には雄及び雌でそれぞれ 17.3%及び 26.3%が排泄され、大部分の放射能は 0~72 時間以内に排泄された。

500 mg/kg 体重では、雄及び雌でそれぞれ投与量の 83.3 及び 79.5%が糞中に排泄され、尿中には雄及び雌でそれぞれ 15.9%及び 18.5%が排泄され、糞中からは 72 時間以内、尿中からは 48 時間以内に大部分の放射能が排泄された。

なお、呼気中からは放射能は検出されなかった。

1
2

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取期間 (時間)	50 mg/kg		500 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
尿	0～6	3.96	3.41	3.77	2.07
	6～12	4.54	6.52	5.62	4.64
	12～24	4.22	8.99	3.76	6.17
	24～48	3.26	5.18	2.30	4.69
	48～72	0.80	1.31	0.29	0.58
	72～96	0.26	0.46	0.07	0.20
	96～120	0.15	0.22	0.04	0.10
	120～144	0.07	0.12	0.04	0.05
	144～168	0.04	0.07	0.03	0.03
	合計	17.30	26.28	15.92	18.53
ケージ洗浄液 (0～48)		0.78	1.27	0.79	2.16
呼気		nd	nd	nd	nd
糞	0～24	71.39	54.52	74.88	60.33
	24～48	7.85	15.51	6.95	14.93
	48～72	1.13	2.06	1.09	2.81
	72～96	0.27	0.43	0.17	1.07
	96～120	0.13	0.20	0.08	0.16
	120～144	0.08	0.11	0.09	0.10
	144～168	0.07	0.07	0.05	0.06
		合計	80.91	72.89	83.29
カーカス (168 時間)		0.18	0.29	0.08	0.19
放射能回収率(%)*		99.17	100.73	100.08	100.32

* : 組織・臓器中残留放射能を含まない。

nd : 放射能検出せず。

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

②胆汁排泄

混合液投与後 72 時間の胆汁排泄試験（一群雌雄各 3 匹。胆管カニューレ装着）が実施された。各投与群の投与後 72 時間の胆汁排泄率は表 9 のとおりである。

50 mg/kg 体重投与群では、雄及び雌においてそれぞれ投与放射能の 54.4%、65.4%が胆汁中に排泄され、雌雄いずれにおいても胆汁を経由して排泄される割合が尿よりはるかに大きかった。

500 mg/kg 体重投与群では、雄及び雌においてそれぞれ投与放射能の 49.4%、35.6%が胆汁中に排泄され、雄では胆汁を経由する割合が大きかったが、雌では尿と胆汁を経由する割合はほぼ同じであった。

表 9 胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	性	胆汁	尿	糞	ケージ洗浄液	肝臓	胃腸管	カーカス	放射能回収率
50 mg/kg	雄	54.35	6.69	36.09	0.15	0.08	0.01	0.31	97.68
	雌	65.37	12.11	20.07	0.20	0.15	0.03	0.64	98.56
500 mg/kg	雄	49.40	17.13	29.74	0.17	0.10	0.03	0.52	97.09
	雌	35.58	35.19	24.57	0.38	0.13	0.10	1.01	96.96

2. 環境中運命試験

メチオゾリンについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表 10 のとおりである。

メチオゾリンは酸性からアルカリ条件下で加水分解に対して安定であり、光照射下においては DFBAL (2,6-ジフルオロベンジルアルコール) をはじめ多くの極性分解物が認められた。

表 10 メチオゾリンの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壤中 動態試験	ベンジル位標識体	砂壤土(韓国) 25℃ 暗条件	非滅菌土壌	ベンジル位標識 DT50 : 106.6 日 3 種類の未同定分解物 (最大 0.4~2.8% TAR) イソキサゾール環標識 DT50 : 128.4 日 5 種類の未同定分解物 (最大 0.3~1.9% TAR)	
	イソキサゾール環標識体		滅菌土壌		
加水分解 動態試験	非標識体 (予備試験)	50℃、 120 時間	pH 4 (リン酸二水素カリウム/リン酸水素二ナトリウム緩衝液)	120 時間 以上	いずれの条件においても 120 時間後の加水分解は 10%未満であり、これは、 25℃での半減期として 1 年以上に相当する。
			pH 7 (リン酸二水素カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液)		
			pH 9 (四ホウ酸ナトリウム/リン酸二水素カリウム緩衝液)		
水中光分解 動態試験	ベンジル位標識体	光源 : キセノンランプ 光強度 : 38.5	滅菌自然水 (pH 8.24~8.41)	23.6 時間 4.9 日 ¹⁾	ベンジル位標識 C4-5 (DFBAL) : 10.8 % (146 時間後) イソキサゾール環標識

試験項目	試験条件			DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
		W/m ² 波長（測定範囲）：300～400 nm 温度：25℃ 146 時間照射			C1a（未同定）：8.9 % （146 時間後）
	イソキサゾール環標識体		滅菌純水（pH5.59～6.26）	40.9 時間 8.4 日 ¹⁾	ベンジル位標識 C4-5 (DFBAL)：12.9 % （96 時間後） イソキサゾール環標識 C1-1（未同定）：8.6 % （146 時間後）

1) 東京春季太陽光換算の推定半減期

3. 土壌残留性試験

メチオゾリンについて、火山灰埴壤土及び洪積花崗岩系壤質砂土を用いて土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 11 のとおりである。

表 11 メチオゾリンの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
圃場試験*（2010 年） 乳剤：25% 400 mL/200 L/10 a	火山灰埴壤土（茨城県）	メチオゾリン	約 4.5 日
	洪積花崗岩系壤質砂土（福岡県）	メチオゾリン	約 86.0 日

*水中光分解動態試験において 10%を超過する分解物 DFBAL（2,6-ジフルオロベンジルアルコール）が検出されたことから、2012 年に同様の条件で分解物をも分析対象とした圃場試験（補完試験）を実施し、180 日までその消長を調べたところ、いずれの試料においても DFBAL（2,6-ジフルオロベンジルアルコール）は検出限界未満であり、2010 年の土壌残留試験が有効であると判断された。

4. 毒性試験

（1）一般薬理試験

メチオゾリン原体について、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 12 のとおりである

1 表 12 メチオゾリンの一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (最小作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin の変法)	SD ラット (雄 6 匹)	経口 0、200、600、2,000	600 (2,000)	2,000 mg/kg 体重の投与群のうち、1 例が死亡し、2 例に赤色尿が見られた。また、数例に中枢神経系の抑制の可能性のある所見(流涎、失調性歩行、緩徐呼吸、四肢筋緊張度の消失、握力の消失、躯幹筋緊張度の減弱、腹筋緊張度の減弱、眼瞼閉鎖、活動性の減弱、触逃避反応の減弱、流涙、体温低下)が見られた。
尿/電解質排泄	浸透圧、電解質	SD ラット (雄 6 匹)	経口 0、200、600、2,000	200 (600)	600 mg/kg 体重投与群で尿量及び尿中への Na ⁺ 並びに Cl ⁻ 排泄量の増加がみられた。2,000 mg/kg 体重投与群では、尿量及び尿中への Na ⁺ 並びに Cl ⁻ 排泄量の増加傾向と、尿中への K ⁺ 排泄量の増加が見られた。
循環器系	血圧、心拍数	SD ラット (雄 6 匹)	経口 0、200、600、2,000	600 (2,000)	心拍数について、200 mg/kg 体重投与群の投与後 4~8 時間で増加又は増加傾向が、また、2,000 mg/kg 体重投与群の投与後 4~8 時間で減少又は減少傾向が見られた。
消化器系	胃腸運動 (炭末輸送能)	SD ラット (雄 8 匹)	経口 0、200、600、2,000	2,000 (-)	検体投与による影響なし。

2
3
4 (2) 急性毒性試験 (農薬抄録: 34~37、69~70)

5 メチオゾリン原体についてラットを用いた急性毒性試験 (経口、経皮及び吸入)、
6 製剤 (25%乳剤) についてラットを用いた急性毒性試験 (経口及び経皮) が実施
7 された。

8 本試験の結果の概要は表 13 のとおりである。

1
2

表 13 メチオゾリンの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹)	/	
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入(ダスト)/14 日間/ 1.88 mg/L (実際濃度)	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	>1.88 mg/L	>1.88 mg/L
製剤 (25% 乳剤)	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹)	/	
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メチオゾリン原体についてウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験、並びに製剤（25%水和剤）についてウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 14 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体では刺激性は認められなかったが、製剤では強度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体では軽度の刺激性、製剤では中等度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び製剤ともに認められなかった。

表 14 メチオゾリンの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性 /3 日間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性 /3 日間	NZW ウサギ (一群雄 3 匹)	点眼/0.1 g	軽度の刺激性
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (検体群:雄各 20 匹、 陽性感作群及び非感 作群:雄各 10 匹)	Maximization 法/ 感作: 皮内投与 - 50%コーン油 溶液、0.1 mL 経皮貼付 -50%コーン 油溶液、0.4 mL 惹起: 経皮貼付 -50%コーン油 溶液、0.4 mL (腹側部)	感作性なし

製剤 (25% 乳剤)	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	貼付/0.5 mL	強度の刺激性
	眼刺激性 /21 日間	NZW ウサギ (一群雌 3 匹)	Draize 法 点眼/0.1 mL	中等度の刺激性
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (検体群：雄各 20 匹、 陽性感作群及び非感 作群：雄各 10 匹)	Buehler 法 感作： 貼付、25%溶液、0.5 mL、 3 回 惹起： 貼付、25%溶液、0.5 mL	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

① 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

メチオズリン原体について、SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1,250、2,500、及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		1,250	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	98.1	195.1	414.9
	雌	99.4	221.6	462.8

各投与群において認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液生化学検査において、投与期間終了時の 5,000 ppm 投与群の雄で総蛋白の増加が認められたが、背景データ³の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量において、投与期間中並びに投与期間終了時の 1,250 ppm 以上の投与群の雄で肝臓の相対重量の増加、投与期間中の 1,250ppm 以上の投与群の雄で胸腺の絶対重量の低下及び投与期間中の 2,500ppm 以上の投与群の雌で腎臓（右）の絶対重量の低下が認められたが、関連する血液生化学的検査結果及び病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、5,000 ppm 群の雄で一過性の下痢、軟便が認められた。

当該試験については、①混餌中での被験物質の安定性・均一性の確認が不十分であったこと、②摂餌量の計測が適切ではなくラットに対する正確な投与量が求められないことから、参考情報とした。

³ 同一条件で過去に実施された試験において無処置群が示したデータを蓄積した文献データのこと（出典：「農薬科学用語辞典」）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
5,000ppm	下痢（7~9 日目、1~2 例）、軟便（8~10 日目、1~6 例）	毒性所見なし
2,500ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

メチオズリン原体について、SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、8、40、200、1,000、及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		8	40	200	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.54	2.72	13.15	68.07	345.36
	雌	0.63	3.00	15.02	75.78	379.51

各投与群において認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、投与期間終了時の 5,000 ppm 投与群の雌でプロトロンビン時間の短縮がみられたが、血小板数に変化がないことから臨床的意義はないと考えられた。

血液生化学検査において、回復期間終了時の 5,000 ppm 投与群の雄で AST の減少がみられたが毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量において、投与期間終了時の 5,000 ppm 投与群の雌で卵巣の相対重量増加がみられたが、絶対重量に変化がないこと、及び病理組織学的検査で異常がみられないことから検体投与との関連はないと考えた。回復期間終了時の 5,000 ppm 投与群の雌で肝臓及び腎臓の絶対重量の減少がみられたが、相対重量に変化がないことから、剖検時の体重の低値に関連する変化と考えられた。

（まとめ）

本試験において、5,000 ppm 群の雌雄で軟便、 γ -GTP の増加、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の胆管上皮の肥大、雄で T-Cho の増加、雌で体重の増加抑制傾向、摂餌量の減少、RBC、Hb、Ht の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：68.07 mg/kg 体重/日、雌：75.78 mg/kg 体重/日）、であると考えられた。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ γ-GTP、T-Chol の増加 ・ 肝臓重量の増加（絶対及び相対） ・ 肝臓の胆管上皮の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ 体重の増加抑制傾向 ・ 摂餌量の減少 ・ RBC、Hb、Ht の減少 ・ γ-GTP の増加 ・ 肝臓重量の増加（絶対及び相対） ・ 肝臓の胆管上皮の肥大
1,000ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）生殖発生毒性試験

メチオズリンについて、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

①発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（0、62.5、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施された。

（毒性所見以外の所見）

母動物に一時的な軟便が認められたが対照群にも認められたことから、コーン油投与による影響と考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓の絶対及び相対重量増加がみられたが剖検では異常が認められないこと、90 日間反復経口投与毒性試験では、肝臓に被験物質に関連した病理組織学的所見及び血液生化学的検査の異常が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

（まとめ）

本試験において、母動物、胎児に対する影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

②発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

500 mg/kg 体重/日投与群で心臓、腎臓及び副腎の相対重量増加は体重の低下によるものと考えられた。250 mg/kg 体重/日及び 500 mg/kg 体重群/日でみられ

た肝臓の相対重量増加はラットを用いた反復経口投与毒性試験においても認められているが検体投与による適応反応と考えられたことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験において、母動物では、250 mg/kg 体重/日以上以上の群で肝相対重量増加及び流産がみとめられ、胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少が認められた。したがって、本試験における無毒性量は母動物で 125 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。250 mg/kg 体重/日までの投与には、催奇形性は認められなかった⁴。

表 19 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・胸水（2 例） ・胎盤重量の低値 	（参考） <ul style="list-style-type: none"> ・着床前胚損失の増加（注） ・体重低値（雌雄） ・一腹生存胎児数の減少傾向
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低値 ・体重増加抑制 ・流産 	毒性所見なし
125 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注：本試験では投与期間が妊娠 6～28 日であることから、本所見は投与の影響ではないと考えられる。しかし、着床直後の発生段階である「妊娠 6～7 日頃」の本剤投与により初期胚が致死した場合には、投与開始 3 週間後の帝王切開による子宮観察において、一般の毒性試験に用いられている検査法では着床痕の確認ができない場合も多くあることから、安全性評価の立場から本所見を毒性所見とした。

（6）遺伝毒性試験（農薬抄録：57～63）

メチオズリン原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験が実施された。

結果は表 20 に示したとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

⁴ 500 mg/kg 体重/日投与群にあつては、高用量 500 mg/kg において母動物の半数が流産した結果、十分な数の末期胎児を得ることができず、催奇形性、胎児発育などを含む発生毒性（胎児毒性）については、本群については適切に評価はできなかった。

1

表 20 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)	20～80 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	0、250、500、1,000、 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強 制経口投与)	陰性

2 注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

3

4

Ⅲ. 総合評価

¹⁴C で標識したメチオゾリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与による吸収率は 61～78%、血中濃度の推移には性差があり、Tmax は雄で早く、Cmax、AUC は雌で高く標識化合物の吸収及び排泄は雌が雄よりも遅かった。また、血漿中放射能の最終消失半減期は血漿と比較して全血で長く、放射性成分は赤血球に存在することが示唆された。体内分布では、胃腸管で最も高く、次いで肝臓、膀胱、甲状腺、腎臓に比較的多く認められた。残留放射能濃度は時間経過とともに減少したが、血球での残存量にあまり変化はみられなかった。放射能の大部分は 72 時間以内に主として糞として排泄された。代謝経路としては、メチオゾリンは、ヒドロキシ化されて MT（ヒドロキシメチオゾリン）を生成する経路、GTM（メチオゾリンのグルタチオン抱合体）を生成する経路及び GCM（メチオゾリンのグルクロン酸抱合体）を生成する経路が考えられる。MT はさらに代謝されて、GTHM（水酸化されたメチオゾリンのグルタチオン抱合体）及び GCMT（MT の O-グルクロン酸抱合体）を生成し、また、この GTHM は CHM（水酸化されたメチオゾリンのシステイン抱合体）へと代謝され糞中に排泄されると推定された。

各種毒性試験の結果から、メチオゾリンの反復投与による影響は、主にラットでは肝臓（重量増加等）に認められた。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量と、最小毒性量で認められた所見を表 21 に示す。

表 21 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）及び 最小毒性量で認められた所見
ラット SD	90 日間 亜急性毒性試験	雄：68.07 (345.36) 雌：75.78 (379.51) 雄：軟便、T-Cho・ γ -GTP の増加、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の胆管上皮の肥大 雌：軟便、体重の増加抑制傾向、摂餌量の減少、RBC・Hb・Ht の減少、 γ -GTP の増加、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の胆管上皮の肥大
	発生毒性試験	母動物：1,000 (—) 胎 児：1,000 (—) 母動物：— 胎 児：— (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：125 (250) 胎 児：250 (500) 母動物：摂餌量低値、体重増加抑制、流産 胎 児：着床前胚損失の増加、体重低値、一腹生存胎児数の減少傾向

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日）及び 最小毒性量で認められた所見
		（250 mg/kg 体重/日までは、催奇形性は認められない）

1 ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

2

3

4 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②であり、
5 これを非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考
6 えられた。

7 以上の結果を踏まえ、メチオズリンに対する非食用農薬 ADI（案）を次のように評価
8 する。

9

非食用農薬 ADI（案）	0.068 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間亜急性毒性試験②
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌投与
無毒性量	68.07 mg/kg 体重/日
安全係数	1000
	種間差 10、個体差 10、データ不 足 10（慢性毒性、発がん性試験及 び繁殖毒性試験が実施されていな い）

10

11

1

2 <別紙 1> 代謝物略称

名称 (記号)	由来	名 称
MZ	親化合物	(5 <i>RS</i>)-5-[(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)メチル]-4,5-ジ ヒドロ-5-メチル-3-(3-メチル-2-チエニル)-1,2-オキサゾ ール (メチオゾリン)
DFBAL	水中	2,6-ジフルオロベンジルアルコール
DFBAC	水中	2,6-ジフルオロ安息香酸
MT	動物 水中	(5 <i>RS</i>)-5-[(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)メチル]-4,5-ジ ヒドロ-5-メチル-3-(3-ヒドロキシメチル-2-チエニ ル)-1,2-オキサゾール (ヒドロキシメチオゾリン)
MTOM	水中	(5 <i>RS</i>)-4,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシメチル-5-メチル-3-(3- メチル-2-チエニル)-1,2-オキサゾール
DBOMDMIC	水中	(5 <i>RS</i>)-5-[(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)メチル]-4,5-ジ ヒドロ-5-メチル-1,2-オキサゾール-3-カルボン酸
GCMT	動物	ヒドロキシメチオゾリンのグルクロン酸抱合体
GTHM	動物	水酸化されたメチオゾリンのグルタチオン抱合体
GTM	動物	メチオゾリンのグルタチオン抱合体
GCM	動物	メチオゾリンのグルクロン酸抱合体
DOM	水中	二酸化メチオゾリン
HOOM	水中	ジヒドロキシメチオゾリン
HOM	水中	ジヒドロキシメチオゾリン 水酸化体
DHM	水中	ジヒドロメチオゾリン
DHOM	水中	ジヒドロデオキシメチオゾリン
CHM	動物	水酸化されたメチオゾリンのシステイン抱合体

3

4

1

2 <別紙 2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BCF _K	動的生物濃縮係数
BCF _{SS}	定常状態における生物濃縮係数
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
C _{max}	血漿中最高濃度
CHL	チャイニーズハムスター肺細胞
DT ₅₀	土壌中半減期、加水分解半減期、水中光分解半減期
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _p ^{ads oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
NZW	New Zealand White
NOAEL	無毒性量
ppm	百万分の 1 (Parts per million)
RBC	赤血球
SD	Sprague-Dawley
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与放射能
T-Chol	総コレステロール
T _{max}	血漿中最高濃度到達時間
γ-GTP	γ グルタミルトランスペプチターゼ

3