

(案)

## 農薬評価書

# メタラキシル及びメフェノキサム (第 2 版)

2011年5月13日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯 .....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿 .....	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	5
6	○ 要約 .....	8
7		
8	I. 評価対象農薬の概要 .....	9
9	1. 用途 .....	9
10	2. 有効成分の一般名 .....	9
11	3. 化学名 .....	9
12	4. 分子式 .....	10
13	5. 分子量 .....	10
14	6. 構造式 .....	10
15	7. 開発の経緯 .....	10
16	II. 安全性に係る試験の概要 .....	11
17	1. 動物体内運命試験 .....	11
18	(1) メタラキシル M 及びメタラキシル .....	11
19	(2) メタラキシル .....	13
20	2. 植物体内運命試験 .....	15
21	(1) メタラキシル M 及びメタラキシルの代謝比較試験 .....	15
22	(2) レタス (メタラキシル) .....	16
23	(3) ぶどう (メタラキシル) .....	16
24	(4) ばれいしょ (メタラキシル) .....	16
25	(5) たばこ (メタラキシル) .....	17
26	(6) 水稲 (メタラキシル M) .....	17
27	(7) 水稲 (メタラキシル) .....	178
28	3. 土壌中運命試験 .....	18
29	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル) .....	18
30	(2) 好氣的土壌中運命試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル) .....	20
31	(3) 好氣的、好氣的及び嫌氣的、滅菌好氣的土壌中運命試験 (メタラキシル) .....	20
32	(4) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 C1) .....	21
33	(5) 土壌吸着試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル) .....	21
34	(6) 土壌吸脱着試験 (メタラキシル M) .....	22
35	4. 水中運命試験 .....	22
36	(1) 加水分解試験 .....	22
37	(2) 水中光分解試験 .....	23
38	5. 土壌残留試験 .....	24

1	6. 作物等残留試験	25
2	(1) 作物残留試験	25
3	(2) 魚介類における最大推定残留値	25
4	(3) 推定摂取量	25
5	7. 一般薬理試験	25
6	8. 急性毒性試験	28
7	(1) メタラキシル M 原体	28
8	(2) メタラキシル原体	28
9	(3) 代謝物	29
10	(4) 原体混在物	30
11	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
12	(1) メタラキシル M	31
13	(2) メタラキシル	31
14	10. 亜急性毒性試験	31
15	(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、メタラキシル M とメタラキシルの比較試験)	31
16	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
17	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、メタラキシル M)	33
18	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット、メタラキシル M)	33
19	(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、メタラキシル)	34
20	(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット、メタラキシル M)	34
21	(7) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C1)	34
22	(8) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 J)	35
23	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
24	(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、メタラキシル)	35
25	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、メタラキシル)	36
26	(3) 2 年間発がん性試験 (マウス、メタラキシル)	36
27	12. 生殖発生毒性試験	36
28	(1) 3 世代繁殖試験 (ラット、メタラキシル)	36
29	(2) 発生毒性試験 (ラット)	37
30	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	38
31	13. 遺伝毒性試験	39
32	(1) メタラキシル M 原体	39
33	(2) メタラキシル原体	39
34	(3) 代謝物	40
35	(4) 原体混在物	41
36	14. その他の試験	42
37	(1) ラットの肝臓における酵素誘導試験 (メタラキシル)	42
38	(2) メタラキシルの <i>in vitro</i> 肝細胞毒性試験	43

1	(3) ラットの心臓に対する影響 ( <i>in vivo</i> )	43
2	(4) ラットの心臓に対する影響 ( <i>in vitro</i> )	43
3		
4	Ⅲ. 食品健康影響評価	44
5		
6	・別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	50
7	・別紙 2 : 検査値等略称	51
8	・別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	52
9	・別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	55
10	・別紙 5 : 推定摂取量	57
11	・参照	58
12		
13		
14		

1 <審議の経緯>

2 ○第 1 版関係

3 ー清涼飲料水関係ー

- 1984 年 2 月 3 日 メタラキシル (ラセミ体制剤) 初回農薬登録
- 2003 年 7 月 1 日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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 0701015 号)
- 2003 年 7 月 3 日 関係書類の接受 (参照 1)
- 2003 年 7 月 18 日 第 3 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2003 年 10 月 8 日 追加資料受理 (参照 2)  
(メタラキシルを含む要請対象 93 農薬を特定)
- 2003 年 10 月 27 日 第 1 回農薬専門調査会
- 2004 年 1 月 28 日 第 6 回農薬専門調査会
- 2005 年 1 月 12 日 第 22 回農薬専門調査会

4

5 ーメフェノキサム<sup>注)</sup>登録申請及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 3)
- 2007 年 5 月 10 日 農林水産省から厚生労働省へメタラキシル M の農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (新規: ピーマン、みょうが等)
- 2007 年 5 月 22 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0522004 号)、関係書類の接受 (参照 4~15)
- 2007 年 5 月 24 日 第 191 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2008 年 6 月 9 日 第 16 回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008 年 12 月 9 日 第 46 回農薬専門調査会幹事会
- 2009 年 1 月 29 日 第 271 回食品安全委員会 (報告)
- 2009 年 1 月 29 日 から 2 月 27 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2009 年 3 月 3 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009 年 3 月 5 日 第 276 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 16)
- 2010 年 8 月 10 日 残留農薬基準告示 (参照 17)

6

7 ○第 2 版関係

- 2010 年 8 月 5 日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼 (魚介類)
- 2010 年 9 月 9 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0909 第 11 号)
- 2010 年 9 月 13 日 関係書類の接受 (参照 18~21)
- 2010 年 9 月 16 日 第 348 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010 年 12 月 20 日 インポートトレランス設定の要請

2010 年 12 月 21 日 追加資料受理 (参照 22)

2011 年 5 月 13 日 第 72 回農薬専門調査会幹事会

1  
2 注)「メフェノキサム」は、メタラキシル M の別名である。本評価書中においては、ISO  
3 名に従い「メタラキシル M」で統一した。

4  
5 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

6

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

\* : 2009 年 7 月 9 日から      \* : 2011 年 1 月 13 日から

7  
8 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\* : 2005 年 10 月 1 日から

9

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

1

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

2

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清

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  
三枝順三\*\*\*

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

堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

\*\* : 2009 年 4 月 10 日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

1

(2010 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
小林裕子  
三枝順三

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  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011 年 3 月 1 日まで

\*\* : 2011 年 3 月 1 日から

2

3

4

5

要 約

殺菌剤（アシルアラニン誘導体）であるメタラキシル（CAS No. 57837-19-1）及びメタラキシル M（CAS No. 70630-17-0）について、農薬抄録及び各種資料（JMPR、米国等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（レタス、ぶどう、ばれいしょ、たばこ及び水稻）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、メタラキシル及びメタラキシル M 投与による影響は主に肝臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 <メタラキシル>

7 和名：メタラキシル

8 英名：metalaxyl (ISO 名)

9 <メタラキシル M>

10 和名：メタラキシル M

11 英名：metalaxyl-M (ISO 名)

12

13

14 **3. 化学名**

15 <メタラキシル>

16 **IUPAC**

17 和名：メチル=*N*-(メトキシアセチル)-*N*-(2,6-キシリル)-DL-アラニナート

18 英名：methyl *N*-(methoxyacetyl)-*N*-(2,6-xylyl)-DL-alaninate

19 又は

20 和名：メチル= 2- $\{[(2,6\text{-ジメチルフェニル})\text{メトキシアセチル}]\text{アミノ}\}$

21 プロピオナート

22 英名：methyl 2- $\{[(2,6\text{-dimethylphenyl})\text{methoxyacetyl}]\text{amino}\}$

23 propionate

24 **CAS (No. 57837-19-1)**

25 和名：メチル=*N*-(2,6-ジメチルフェニル)-*N*-(メトキシアセチル)-DL-

26 アラニナート

27 英名：methyl *N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)-DL-

28 alaninate

29

30 <メタラキシル M>

31 **IUPAC**

32 和名：メチル=*N*-(メトキシアセチル)-*N*-(2,6-キシリル)-D-アラニナート

33 英名：methyl=*N*-(methoxyacetyl)-*N*-(2,6-xylyl)-D-alaninate

34 又は

35 和名：メチル= (*R*)-2- $\{[(2,6\text{-ジメチルフェニル})\text{メトキシアセチル}]\text{アミノ}\}$

36 プロピオナート

37 英名：methyl (*R*)-2- $\{[(2,6\text{-dimethylphenyl})\text{methoxyacetyl}]\text{amino}\}$

38 propionate

39

40 **CAS (No. 70630-17-0)**

41 和名：メチル=*N*-(2,6-ジメチルフェニル)-*N*-(メトキシアセチル)-D-

1 アラニナート  
 2 英名 : methyl *N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)-D-  
 3 alaninate

4  
 5 **4. 分子式** <メタラキシル及びメタラキシル M 共通>

6  $C_{15}H_{21}NO_4$

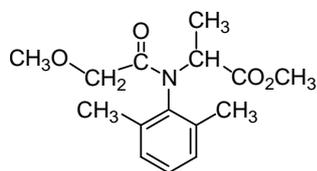
7  
 8 **5. 分子量** <メタラキシル及びメタラキシル M 共通>

9 279.34

10

11 **6. 構造式**

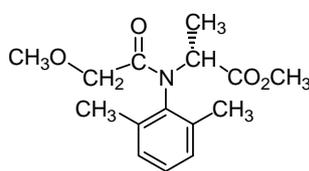
12 <メタラキシル>



13

(D : L=1 : 1)

14 <メタラキシル M>



15

(D 体)

16

17 **7. 開発の経緯**

18 メタラキシルは、1973年にスイスのチバガイギー社によって開発された殺菌剤（ア  
 19 シルアラニン誘導体）であり、作用機構は、菌体内におけるウリジンの RNA への取  
 20 り込み、又は RNA、DNA 及び脂質の合成阻害による病原菌の菌糸伸長及び孢子形成  
 21 の阻害である。

22 今回、魚介類への残留基準値及びインポートトレランスの設定要請（しゅんぎく、  
 23 セロリ等）がなされている。

24

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録(2007年)、JMPR資料(2002年)、米国資料(1994年)、豪州資料(1997年)及びカナダ資料(2007年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、メタラキシル M、メタラキシル及び分解物 C1 各化合物のフェニル基炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの(以下「 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M」、「 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル」及び「 $^{14}\text{C}$ -C1」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメタラキシル M 又はメタラキシルに換算した。代謝物/分解物/原体混在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) メタラキシル M 及びメタラキシル

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各 3~4 匹)に  $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 又は  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを 1 mg/kg 体重(以下、[1.(1)]において「低用量」という。)又は 100 mg/kg 体重(以下、[1.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

全血中放射能は、 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル高用量群の雌を除き、投与後 0.5~1.0 時間で最高濃度( $C_{\max}$ )に達した。その後、急速に減少し、消失半減期( $T_{1/2}$ )はすべての群で 8.5~13.7 時間であった。(参照 19)

(農薬抄録(メタラキシル M) : m-7~m-14 頁)

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	$^{14}\text{C}$ -メタラキシル M				$^{14}\text{C}$ -メタラキシル			
	1		100		1		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (h)	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	4.0
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.07	0.21	25.6	16.8	0.08	0.23	17.8	28.1
$T_{1/2}$ (h)	13.7	11.5	10.6	10.4	12.4	9.4	10.7	8.5
$\text{AUC}_{0-48}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ )	0.9	1.4	118.6	133.1	0.9	1.5	82.6	267.8

##### b. 吸収率

排泄試験[1.(1)④]で得られた尿中排泄率及び組織中残存率の合計から、メタラキシル M 及びメタラキシルの吸収率は、それぞれ 37%以上及び 48%以上と算出された。(参照 19)

(農薬抄録(メタラキシル M) : m-7~m-14 頁)

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 又は  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 168 時間後における体内分布試験が実施された。

低用量群における体内分布は両化合物で差がなく、血液より高い濃度を示したのは雌雄の肝臓（0.004～0.009  $\mu\text{g/g}$ ）及び雌の肺（0.009～0.010  $\mu\text{g/g}$ ）であった。体内における総残留放射能は低く、0.16～0.55% TAR であった。

高用量群で血液より高い濃度を示したのは、 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M では雌雄とも肝臓（0.456～0.562  $\mu\text{g/g}$ ）のみ、 $^{14}\text{C}$ -メタラキシルでは雌雄とも肝臓（0.307～0.743  $\mu\text{g/g}$ ）及び脂肪（0.246～0.286  $\mu\text{g/g}$ ）であった。低用量群と比較すると、脂肪以外の組織では、投与量の増加（100 倍）と同じ割合で残留放射能の増加が認められたが、脂肪では、雄及び雌でそれぞれ 166 倍及び 122 倍高くなった。体内における総残留放射能は低く、0.17～0.43% TAR であった。（参照 19）

## ③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、 $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 又は  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 168 時間後の体内分布について検討された。

$^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 又は  $^{14}\text{C}$ -メタラキシル投与群で代謝物の種類に差は認められず、尿中で 17 種類、糞中で 13 種類の代謝物が認められた。親化合物は、尿中で 0.3～1.3% TAR 認められたが、糞中では認められず、ほぼ完全に代謝されることが示唆された。（参照 19）

## ④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 又は  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄率並びに組織中残存率は表 2 に示されている。

$^{14}\text{C}$ -メタラキシル M 及び  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルともに急速に排泄され、投与後 72 時間以内に総投与放射能（TAR）の 90%以上が排泄された。投与後 168 時間の糞中に 32.9～59.0% TAR、尿中に 37.2～62.2% TAR が排泄され、雌では雄に比べて尿中排泄がわずかに高かった。（参照 19）

（農薬抄録（メタラキシル M）：m-7～m-14）

1 表 2 投与後 168 時間の糞及び尿中排泄率並びに組織中残存率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)		<sup>14</sup> C-メタラキシル M				<sup>14</sup> C-メタラキシル			
		1		100		1		100	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	糞	48.5	36.7	59.0	49.7	50.3	32.9	52.1	36.5
	尿*	50.2	62.2	37.2	46.5	47.3	60.3	48.8	59.2
	組織	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.5	0.2	0.4

2 \* : 尿の値はケージ洗浄液を含む。

## 3 (2) メタラキシル

### 4 ① 吸収

5 胆汁中排泄及び腸肝循環試験 [1. (2)④b.] の結果から、投与後 24 時間における  
6 吸収率は 92~95%と推定された。(参照 19、20)

### 7 ② 分布

8 SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に <sup>14</sup>C-メタラキシルを 1.0 mg/kg 体重(以下、[1. (2)]  
9 において「低用量」という。)又は 200 mg/kg 体重(以下、[1. (2)]において「高  
10 用量」という。)で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与又は反復経口投与し、  
11 体内分布試験が実施された。

12 主要組織における放射能濃度は、1.0 mg/kg 体重投与群では腸管 (0.019~0.045  
13 µg/g) 及び肝臓 (0.0037~0.010 µg/g) で比較的高く、投与経路による差は認めら  
14 れなかった。200 mg/kg 体重投与群でも、同じく腸管 (2.67~3.53 µg/g) 及び肝臓  
15 (0.64~0.98 µg/g) で高かった。いずれの投与量でも性差は認められず、投与 7 日  
16 後に組織から回収された放射能は 1%TAR 未満であった。赤血球及び血漿中の放射  
17 能濃度は低かった。(参照 19、20)

### 18 ③ 代謝

19 SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に <sup>14</sup>C-メタラキシルを低用量又は高用量で単回経  
20 口投与、低用量で単回静脈内投与又は反復経口投与し、投与後 4~36 時間の尿及び  
21 投与後 24~72 時間の糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

22 尿中の代謝物パターンは、性別又は投与量による差は認められなかった。親化合物  
23 は、雄では 0.1%TAR 未満、雌では 1.8%TAR 以下であった。主要代謝物は D で  
24 あり、雄で 3.2~6.1%TAR、雌で 10.3~20.3%TAR であった。他に、B、C1、E、  
25 F、I、L、M 及び N がいずれも 5.7%TAR 以下で認められた。また、これらの抱合  
26 体(未同定代謝物の抱合体も含む)が 16.2~32.2%TAR 認められ、多くはグルクロ  
27 ン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。

28 糞中の代謝物パターンは尿と同様であった。親化合物は 0.2~0.8%TAR であり、  
29 主要代謝物として D 及び I が含量で 7.1~11.0%TAR 認められた。他の代謝物は  
30 4.9%TAR 以下、抱合体は 3.6~17.8%TAR であった。

1 ラットにおけるメタラキシルの主要代謝経路は、脱メチル化、*N*-脱アルキル化及  
2 び水酸化、並びにその後のグルクロン酸抱合又は硫酸抱合であると考えられた。(参  
3 照 19、20)

#### 4 ④ 排泄

##### 5 a. 尿及び糞中排泄試験

6 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に <sup>14</sup>C-メタラキシルを低用量又は高用量で単回経  
7 口投与、低用量で単回静脈内投与又は反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施  
8 された。

9 全投与群において 95%TAR 以上が排泄され、89%TAR 以上が投与後 48 時間以  
10 内に排泄された。雄では、主要排泄経路は糞中であり、投与後 7 日に 54.2～  
11 63.6%TAR が糞中に、32.0～46.7%TAR が尿中に排泄された。雌での主要排泄経路  
12 は尿中であり、投与後 7 日に 65.6～74.1%TAR が尿中に、31.3～35.7%TAR が糞  
13 中に排泄された。静脈内投与と経口投与で同程度の放射能が尿中に排泄されたこと  
14 から、投与量のほぼ全量が吸収されたものと考えられた。また、静脈内投与でも糞  
15 中への排泄率が高いことから、胆汁中への排泄が示唆された。(参照 19、20)

##### 16 b. 胆汁中排泄及び腸肝循環試験

17 胆管カニューレを施した SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に <sup>14</sup>C-メタラキシル  
18 を 2 又は 80 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 2 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、  
19 胆汁中排泄試験が実施された。

20 胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

21 いずれの投与群でも、投与初期に性差が認められ、特に 80 mg/kg 体重投与群  
22 で顕著であった。

23 表 3 胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	<sup>14</sup> C-メタラキシル					
	経口投与				静脈内投与	
	2		80		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 10 分	—	—	—	—	30.2	9.1
投与後 5 時間	64.9	58.8	42.9	22.8	90.7	91.2
投与後 24 時間	71.0	65.8	69.4	54.5	—	—

24 —：試料なし

25  
26  
27  
28  
29 また、80 mg/kg 体重投与群の雄の投与後 6 時間までの胆汁を 0.4 mL（メタラ  
30 キシルとして 1.39 mg）を採取し、胆管カニューレを施した別の SD ラット（雌  
31 雄各 3 匹）の十二指腸内に投与し、腸肝循環試験が実施された。雄では、投与後  
32 1 及び 24 時間にそれぞれ 0.9 及び 46.2%TAR、雌ではそれぞれ 0.8 及び 18.7%TAR

1 が胆汁中に排泄され、腸肝循環が示唆された。なお、尿中排泄率は雄で 9.1%TAR、  
2 雌で 6.3%TAR であった。(参照 19、20)

## 3 4 2. 植物体内運命試験

### 5 (1) レタス(メタラキシル M 及びメタラキシルの代謝比較試験)

6 レタス(品種:Sunny)に、<sup>14</sup>C-メタラキシル M 又は <sup>14</sup>C-メタラキシルを 10 日  
7 間隔で 3 回(1 回目は定植 8 日後)、各 200 g ai/ha の処理量で散布(総処理量:  
8 600 g ai/ha)し、植物体内運命試験が実施された。

9 各試料における鏡像異性体比は表 4 に示されている。

10 メタラキシル M 処理区における鏡像異性体比は、レタス及び土壤中ともに試験期  
11 間を通して安定であった。一方、メタラキシル処理区については、レタス中ではほ  
12 ぼ一定であったが、L 体の方が D 体よりも若干多く存在していた。土壤中では、親  
13 化合物の鏡像異性体比に変化が認められ、D 体の分解速度が L 体に比べて速く、そ  
14 れに伴って、C1 の鏡像異性体比に変化が認められ、L 体の比率が高くなった。

15  
16 表 4 各試料における鏡像異性体比

試料	処理化合物	分析対象	鏡像異性体比 (D:L)		
			処理 1 時間後	処理 14 日後	処理 21 日後
レタス 結球部	メタラキシル M	親化合物	99.5 : 0.5	99.0 : 1.0	97.7 : 2.3
	メタラキシル	親化合物	48.6 : 51.4	39.0 : 61.0	46.2 : 53.8
土壌層 0~10 cm	メタラキシル M	親化合物	94.5 : 5.5	—	93.0 : 7.0
		代謝物 C1	96.8 : 3.2	—	96.7 : 3.3
	メタラキシル	親化合物	16.4 : 83.6	—	14.0 : 86.0
		代謝物 C1	71.6 : 28.4	—	64.0 : 36.0

17 — : 分析せず

18  
19 レタスにおける総残留放射能濃度は表 5 に示されている。

20 総残留放射能濃度は、両処理区ともほとんど差が認められなかった。また、放射  
21 能の抽出率についても差はなく、総残留放射能 (TRR) の 96%以上であった。さら  
22 に、メタラキシル M 及びメタラキシルの代謝物の数及び種類は同じであり、主に  
23 C1、E 及び E の抱合体が認められた。

24 以上より、メタラキシル M 及びメタラキシルの植物体における代謝経路は、同等  
25 であると考えられた。(参照 19)

26  
27 表 5 レタスにおける総残留放射能濃度 (mg/kg)

処理化合物	処理 1 時間後	処理 14 日後	処理 21 日後
メタラキシル M	8.73	2.44	0.615
メタラキシル	7.22	1.83	1.07

## 1 (2) レタス (メタラキシル)

2 温室栽培のレタス (品種 : Suzanne) に、<sup>14</sup>C-メタラキシルを 2 週間隔で 2 回、  
3 各 250 g ai/ha の処理量で散布 (総処理量 : 500 g ai/ha) し、植物体内運命試験が  
4 実施された。

5 最終散布 2 週間後に採取されたレタスの総残留放射能濃度は、5.47 mg/kg であつ  
6 た。このうち、親化合物は 18.2%TRR (1.02 mg/kg) であつた。主要代謝物は E 及  
7 び D であり、それぞれ抱合体も含めて 22.1 及び 10.1%TRR であつた。他に B、C1、  
8 H、I 及び L がそれぞれ 1.2~8.9%TRR で認められ、抽出残渣は 23.6%TRR であつ  
9 た。

10 レタスにおける主要代謝経路は、フェニル基の水酸化、フェニル基に結合したメ  
11 チル基の酸化、メチルエステルの加水分解、エーテル結合の開裂及び N-脱アルキ  
12 ル化ならびに糖との抱合体形成であると考えられた。(参照 19、20)

## 13 (3) ぶどう (メタラキシル)

14 ぶどう (品種 : Riesling 種及び Sylvaner 種) に、<sup>14</sup>C-メタラキシルを 2 週間隔  
15 で 6 回、総処理量 0.366 g ai/株となるように散布し、最終散布 68 日後に採取した  
16 果実 (果汁及び搾りかす) 及び葉を用いた植物体内運命試験が実施された。

17 ぶどう各試料における放射能分布は表 6 に示されている。

18 いずれの試料からも、親化合物、代謝物 B、C1、D 及び E が検出され、主要代  
19 謝物は E であつた。

20 ぶどうにおける主要代謝経路は、フェニル基の水酸化、フェニル基に結合したメ  
21 チル基の酸化、メチルエステルの加水分解、エーテル結合の開裂及びその後の糖と  
22 の抱合体形成であると考えられた。(参照 19、20)

23 表 6 ぶどう各試料における放射能分布

試料	総残留放射能濃度	親化合物 (%TRR)	代謝物 (%TRR*)
果実	1.4 mg/kg	64.1 (0.90 mg/kg)	E(20.4)、B(4.3)、C1+D(1.8)
(果汁)	0.9 mg/kg	7.8 (0.07 mg/kg)	E(7.0)、B(1.7)、C1+D(1.0)
(搾りかす)	1.7 mg/kg	56.3 (0.96 mg/kg)	E(13.4)、B(2.6)、C1+D(0.8)
葉	19.8 mg/kg	22.4 (4.44 mg/kg)	E(55.4)、B(13.0)、C1+D(5.0)

24 \* : いずれの代謝物についても抱合体を含む値。

## 25 (4) ばれいしょ (メタラキシル)

26 ばれいしょ (品種 : Green Mountain) に、<sup>14</sup>C-メタラキシルを 2 週間隔で 6 回  
27 (1 回目は移植 6 週間後)、1.28 kg ai/ha (総処理量 7.68 kg ai/ha) で茎葉処理し、  
28 初回処理 24 時間後の葉部、又は最終処理 1 週間後の葉部及び塊茎を用いた植物体  
29 内運命試験が実施された。

30 ばれいしょ各試料における放射能分布は表 7 に示されている。

メタラキシルは速やかに代謝され、最終処理 1 週間後の葉部における親化合物は 2.2%TRR であった。葉部では、親化合物の加水分解又は酸化により生成した代謝物と糖との抱合による代謝物が生成していた。

塊茎中の総残留放射能は、葉部と比較して非常に低く、代謝物の生成率も同様に低かった。51.0%TRR が親化合物であり、葉部と同じく糖との抱合による代謝物が生成していた。(参照 19、20)

表 7 ばれいしょ各試料における放射能分布

採取時期	処理量 (kg ai/ha)	試料	総残留放射能 濃度	親化合物 (%TRR)	代謝物 (%TRR*)
初回処理 24 時間後	1.28	葉部	3.7 mg/kg	19.8 (0.73 mg/kg)	E(27.2)、B(8.9)、 D(2.6)、I(<0.2)
最終処理 1 週間後	7.68	葉部	31.9 mg/kg	2.2 (0.70 mg/kg)	E(50.6)、B(2.7)、 D(1.9)、I(<0.2)
		塊茎	0.5 mg/kg	51.0 (0.26 mg/kg)	E(11.2)、B(1.4)、D(2.0)、 I(<0.2)、J(<0.2)

\* : いずれの代謝物についても抱合体を含む値。

#### (5) たばこ (メタラキシル)

<sup>14</sup>C-メタラキシルを、ブライトタバコ (品種 : Coker319) に 280 g ai/ha 若しくは 560 g ai/ha で移植時に植穴処理、又はバーレータバコ (品種 : MS21XKY10) に 672 g ai/ha で移植前に土壌混和処理し、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能濃度は表 8 に示されている。

メタラキシルは、たばこ体内で代謝されて多くの極性又は非極性代謝物を生成した。親化合物は、処理 12 週間までの試料中いずれも 26.9~64.7%TRR を占めた。他には、酸化により生成した少量の C1 (乾燥前重量で 1.5%TRR 以下) が同定された。たばこの品種、処理法及び処理量にかかわらず、代謝パターンはほぼ同様であった。(参照 19、20)

表 8 各試料の総残留放射能濃度 (mg/kg)

処理量 (g ai/ha)	処理 3 週後	処理 6 週後	処理 12 週後 (乾燥下葉)	最終採取 (乾燥上葉)
280	35.3	15.2	69.3	36.6 (処理 20 週後)
560	73.9	32.6	148	93.7 (処理 19 週後)
672	23.4	31.3	162	80.2 (処理 16 週後)

#### (6) 水稲 (メタラキシルM) 今回追加された試験 上路専門委員修文

水稲 (品種 : コシヒカリ) に <sup>14</sup>C-メタラキシル M (3.77 mg) を混和した土壌に、水稲 (品種 : コシヒカリ) の種子を、土壌処理を含む処理溶液 (41.9 ppm) 90mL を土壌約 650mL に混和処理し、2 日後に播種した。さらに播種 4 日後に処理溶液

1 80mLを灌注処理 (3.35 mg) し、土壌混和 21 日後 (移植時)、55 日後 (出穂前)、  
2 97 日後 (出穂後) 及び 147 日後 (収穫期) に採取された根部、茎葉部及び穂を用  
3 いた植物体内運命試験が実施された。

4 移植時には根部で 0.020 %TRR、茎葉部で 0.024 %TRR の残留放射能が認められ  
5 たが、経時的に減少し、出穂後期及び収穫期の各部位での残留放射能は 0.001 %TRR  
6 未満～0.0036 %TRR であった。なお、収穫期玄米中の残留放射能は 0.001 %TRR  
7 未満であった。茎葉中から代謝物として、C1 及び D が認められた。

8 水稻におけるメタラキシル M の主要代謝経路は、メチルエステル基の加水分解に  
9 よる C1 の生成、それに続くメトキシアセチル基の加水分解による D の生成と考え  
10 られた。(参照 19)

11 (農薬抄録 (メタラキシル M) : m-79～m-83 頁)

### 12 13 (7) 水稻 (メタラキシル)

14 <sup>14</sup>C-メタラキシル約 1.26 mg 及びヒドロキシイソキサゾール 9.6 mg を処理した  
15 120 mL の土壌に、発芽した水稻 (品種: 日本晴) の種子を約 130 粒播種した後、  
16 処理 3 及び 5 週後に採取した稲苗を用いて植物体内運命試験が実施された。

17 処理された放射能の水稻体内への吸収は、処理 3 週後で 3.2%<sup>TAR</sup>、処理 5 週後  
18 で 12.7%<sup>TAR</sup> であった。

19 茎葉部では、処理 3 週後の総残留放射能濃度は 4.68 mg/kg であり、うち親化合物  
20 が 51.9%<sup>TRR</sup> (2.43 mg/kg) であった。代謝物として C1、E、F、I 及び J が 0.5  
21 ～7.0%<sup>TRR</sup> 認められた。処理 5 週後では、総残留放射能濃度は 12.2 mg/kg であり、  
22 うち親化合物が 56.7%<sup>TRR</sup> (6.90 mg/kg) であった。代謝物の種類は処理 3 週後と  
23 同じであり、E が 12.3%<sup>TRR</sup>、他が各 1.4～6.0%<sup>TRR</sup> であった。

24 いずれの時点でも、親化合物は遊離体として認められ、代謝物は遊離体又は抱合  
25 体として認められた。根部については、総残留放射能濃度は処理 3 及び 5 週後でそ  
26 れぞれ 1.07 及び 0.62 mg/kg であり、代謝物は分析されなかった。

27 水稻体内における主要代謝経路は、フェニル基に結合したメチル基の水酸化、メ  
28 チルエステルの加水分解及び代謝物の糖との抱合体形成であると考えられた。(参  
29 照 19、20)

## 30 31 3. 土壌中運命試験

### 32 (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル)

33 <sup>14</sup>C-メタラキシル M 及び <sup>14</sup>C-メタラキシルを、シルト質埴土 (スイス、河川及び  
34 池底より採取) に 0.1 g ai/ha となるように添加し、水深約 6 cm の湛水条件下、20  
35 ±2°C で最長 212 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。  
36 試験設計は表 9 に示されている。

1 表 9 好氣的湛水土壤中運命試験の試験設計

試験系	供試土壌	供試水	標識体
①	河川底質 (シルト質埴土、スイス)	河川水 (スイス、ライン川)	<sup>14</sup> C-メタラキシル M
②	池底質 (シルト質埴土、スイス)	池水 (スイス)	<sup>14</sup> C-メタラキシル M
③	河川底質 (シルト質埴土、スイス)	河川水 (スイス、ライン川)	<sup>14</sup> C-メタラキシル
④	池底質 (シルト質埴土、スイス)	池水 (スイス)	<sup>14</sup> C-メタラキシル

2  
3 各試験系の放射能回収率は 96.6~98.4%TAR であり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成は 1.2~  
4 2.9%TAR であった。各試験系における放射能分布は表 10 に示されている。

5 ①の河川底質中において、メタラキシル M の割合は、処理直後に 1.8%TAR であ  
6 ったが、処理 7 日後には 23.9%TAR の最大値となり、試験終了時 (処理 212 日後)  
7 には 3.9%TAR に減少した。認められた分解物は C2 のみであり、処理直後には検  
8 出されなかったものの、経過日数とともに増加し、試験終了時には 24.2%TAR に達  
9 した。

10 ②の池底質中におけるメタラキシル M の割合は、処理直後は 27.0%TAR であ  
11 ったが、処理 7 日後には 28.8%TAR と最大になり、試験終了時には 1.3%TAR に減少  
12 した。分解物は同じく C2 であり、処理直後には 0.4%TAR であったが、処理 126 日  
13 後には 28.9%TAR と最大になった。

14 ③の河川底質中では、メタラキシルは処理直後に 5.3%TAR であったが、処理 14  
15 日後に 21.6%TAR と最大になり、試験終了時には 10.5%TAR に減少した。認めら  
16 れた分解物は C1 のみであった。C1 は、処理直後には検出限界未満であったが、試  
17 験終了時には 16.2%TAR に達した。

18 ④の池底質中におけるメタラキシルの割合は、処理直後に 7.5%TAR であったが、  
19 処理 3 日後には 22.7%TAR と最大になり、試験終了時には 3.8%TAR に減少した。  
20 分解物は同じく C1 であり、処理直後には検出限界未満であったが、処理 126 日後  
21 には 19.4%TAR と最大になった。

22 いずれの試験系においても、抽出残渣は底質中のフルボ酸及びフミン酸可溶成分  
23 として存在、又は不溶性フミンに結合していた。推定半減期 (水相+底質) は、河  
24 川系の①及び③ではそれぞれ 44.8 及び 43.3 日、池系の②及び④ではそれぞれ 22.8  
25 及び 21.4 日であった。

26 好氣的湛水土壤中におけるメタラキシル M 及びメタラキシルの分解は、メチルエス  
27 テルの加水分解により進行し、それぞれ C2 (C1 の D-鏡像異性体) 及び C1 (ラセ  
28 ミ体) となると考えられた。(参照 19)

1

表 10 各試験系における放射能分布 (%TAR)

試験系	処理後 日数	水相	底質	
			抽出成分	抽出残渣
①	0 日	99.5	1.8	0
	212 日	54.6	28.4	11.0
②	0 日	71.2	27.5	0.5
	212 日	50.3	23.9	26.3
③	0 日	96.4	5.3	0.1
	212 日	51.7	26.9	11.2
④	0 日	95.4	7.5	0.2
	212 日	40.3	20.1	27.2

2

## 3 (2) 好氣的土壤中運命試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル)

4 <sup>14</sup>C-メタラキシル M 及び <sup>14</sup>C-メタラキシルを、砂壤土 (米国、カリフォルニア州)  
5 に 1.51 mg/kg となるように添加し、約 25°C で最長 160 日間インキュベートする好  
6 氣的土壤中運命試験が実施された。

7 メタラキシル M 及びメタラキシルともに、好氣的土壤中徐々に分解し、いずれ  
8 も二相性の減衰が認められた。メタラキシル M 及びメタラキシルの推定半減期は、  
9 それぞれ 83.5 及び 66.6 日であった。土壌における放射能の回収率は、95.4～  
10 109%TAR であった。

11 メタラキシル M 処理土壌では、メタラキシル M は処理直後に 100%TAR であっ  
12 たが、試験終了時 (処理 160 日後) には 8.0%TAR まで減少した。それに伴って分  
13 解物 C1 が生成し、試験終了時には 78.0%TAR と最大になった。

14 メタラキシル処理土壌においても、処理直後に 95.1%TAR であったメタラキシル  
15 は、試験終了時には 6.8%TAR まで減少した。同じく、C1 が経過日数に伴って増加  
16 し、処理 130 日後に 71.8%TAR と最大になった。

17 メタラキシル M 及びメタラキシルの主要分解経路は、ともにメチルエステルの加  
18 水分解による C1 の生成であり、メタラキシル M 及びメタラキシルの分解経路は同  
19 等であると考えられた。(参照 19)

20

## 21 (3) 好氣的、好氣的及び嫌氣的、滅菌好氣的土壤中運命試験 (メタラキシル)

22 <sup>14</sup>C-メタラキシルを、壤質砂土 (ドイツ、Neuhoden) に乾土あたり 10 mg/kg と  
23 なるように添加し、25°C の暗所下で 360 日間インキュベートする好氣的土壤中運命  
24 試験、好氣的条件下で 30 日間インキュベート後に嫌氣的条件下にし、合計で 89 日  
25 間インキュベートする好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験及びメタラキシル処理前に  
26 滅菌した土壌を用い、89 日間インキュベートする滅菌好氣的土壤中運命試験が実施  
27 された。

28 好氣的土壌では、試験終了時 (処理 360 日後) に残留していたメタラキシルは  
29 2%TAR 未満であった。主要分解物はエステル結合の開裂によって生じる C1 (ラ

1 セミ体)であり、処理 66 日後には 53.6%TAR に達したが、その後減少し、試験終  
 2 了時には 23.0%TAR であった。抽出残渣及び  $^{14}\text{CO}_2$  が経時的に増加し、試験終了時  
 3 にはそれぞれ 38.3 及び 25.3%TAR であった。推定半減期は 40 日であった。

4 好氣的及び嫌氣的土壤では、嫌氣的条件下においてメタラキシルの分解速度は低  
 5 下し、試験終了時(処理 89 日後)のメタラキシルは 32.5%TAR であった。推定半  
 6 減期は 68 日であった。好氣的土壤と同様、主要分解物は C1 であり、試験終了時  
 7 には 52.4%TAR に達していた。抽出残渣及び  $^{14}\text{CO}_2$  の増加は見られなかったこと  
 8 から、これらの生成は好氣的条件下に限られると考えられた。

9 滅菌好氣的土壤では、メタラキシルの分解はほとんど認められなかったことから、  
 10 メタラキシルの分解は土壤中の微生物に依存するものと考えられた。(参照 20)

#### 12 (4) 好氣的土壤中運命試験(分解物 C1)

13 本試験は、メタラキシル M 及びメタラキシルの好氣的土壤中運命試験[3. (2)]に  
 14 において、分解物 C1 の割合が試験終了時には 72~78%TAR に達し、減衰が認められ  
 15 なかったことから、追加試験として実施された。

16  $^{14}\text{C}$ -C1 を、砂壤土(ドイツ、ビルケンハイド)に乾土あたり 0.18 mg/kg となる  
 17 ように添加した後、最大容水量の約 40%の水分量に調整し、暗所下、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で最  
 18 長 118 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

19 試験期間中の抽出性放射能の割合は、処理直後では 97.3%TAR であったが、試験  
 20 終了時(処理 118 日後)には 28.1%TAR に減少していた。一方、非抽出性能放射  
 21 能の割合は、試験終了時に 43.3%TAR に達していた。また、多量の  $^{14}\text{CO}_2$  の発生が  
 22 認められ、試験終了時には 21.9%TAR に達した。その他の揮発性物質の生成はごく  
 23 わずかであった。

24 抽出性放射能中の C1 の割合は、経時的に低下し、試験終了時には 25.4%TAR で  
 25 あった。唯一の分解物である J は、処理 42 日後までは検出されなかったが、処理  
 26 64 日後に 2.6%TAR 検出され、試験終了時までほぼ一定に保たれていた。

27 好氣的土壤における C1 の主要分解経路は、 $\text{CO}_2$  への変換であると考えられた。  
 28 また、副経路として、J を経由した  $\text{CO}_2$  への変換も考えられた。推定半減期は、直  
 29 接  $\text{CO}_2$  へ変化した場合には 260 日、J 及び土壤結合残留物へ変化した場合には 68.5  
 30 日、この両方を考慮した場合には 54.2 日、土壤結合残留物がさらに  $\text{CO}_2$  に変化した  
 31 場合には 276 日と算出された。(参照 19)

#### 32 (5) 土壤吸着試験(メタラキシル M 及びメタラキシル)

##### 34 ① メタラキシル M

35 メタラキシル M (非標識)を用い、4 種類の国内土壤[軽埴土(宮城及び高知)、  
 36 重埴土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)]における土壤吸着試験が実施された。

37 Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 0.679~19.2、有機炭素含有率により補正した吸着  
 38 係数  $K_{\text{oc}}$  は 44.1~646 であった。(参照 19)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

## ② メタラキシル

メタラキシル（非標識）を用い、6 種類の国内土壌〔軽埴土（宮城、茨城及び高知）、火山灰・埴壤土（北海道）、火山灰・シルト質埴壤土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）〕における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.35～16.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 14～483 であった。（参照 20）

## （6）土壌吸脱着試験（メタラキシル M）

$^{14}C$ -メタラキシル M を用い、4 種類の海外土壌〔砂壤土 2 種類（ドイツ及びスイス）、シルト質壤土 2 種類（スイス）〕における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.34～0.72、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{adsoc}$  は 30.8～40.5、脱着係数  $K_{des}$  は 0.53～1.38、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K_{desoc}$  は 38.3～121 であった。（参照 19）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験

#### ① メタラキシル M

pH 1（塩酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、 $^{14}C$ -メタラキシル M を 5.0 mg/L となるように添加し、50°C（pH 9 はさらに 25 及び 60°C）でインキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 1～7 の緩衝液中では安定であった。pH 9 における推定半減期は、25、50 及び 60°C でそれぞれ 116、7.7 及び 2.7 日であった。同定された唯一の分解物は C2 であった。25°C では、試験終了時（処理 32 日後）にメタラキシル M は 79.7% TAR、C2 は 16.0% TAR であった。50°C では、試験終了時（処理 15 日後）にメタラキシル M が 26.2% TAR、C2 が 69.5% TAR を占めた。60°C では、試験終了時（処理 11 日後）のメタラキシル M は 7.1% TAR、C2 は 91.3% TAR であった。

推定分解経路は、エステル結合の加水分解による C2 の生成であると考えられた。（参照 19）

#### ② メタラキシル①

pH 5、7、9 及び 10 の各緩衝液（組成不明）に、メタラキシルを 100 mg/L となるように添加し、30、50 及び 70°C で最長 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

各試験条件下における推定半減期は表 11 に示されている。

メタラキシルは、酸性及びアルカリ性の高温条件で分解し、分解物として C1 が生成した。30、50 及び 70°C の 3 段階の温度で速度定数を測定し、20°C における推

1 定半減期を算出した結果、pH 1～7 で 200 日超、pH 9 で 115 日、pH 10 で 12 日  
2 であった。(参照 20)

3  
4 表 11 各試験条件下における推定半減期 (日)

	pH 1	pH 5	pH 7	pH 9	pH 10
30°C	>200	>200	>200	36	4.2
50°C	64	>200	>200	5	0.6
70°C	13	>200	30	0.8	0.1

5  
6 **③ メタラキシル②**

7 pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩  
8 衝液に、<sup>14</sup>C-メタラキシルを 10 mg/L となるように添加し、25±1°C で 30 日間イン  
9 キュベートする加水分解試験が実施された。

10 pH 5 では、加水分解は認められなかった。pH 7 ではわずかな分解が認められ、  
11 推定半減期は 1,000 日であった。pH 9 では加水分解が認められ、推定半減期は 88  
12 日であった。主要分解物は C1 であり、試験終了時 (処理 30 日後) の生成量は pH  
13 5、7 及び 9 でそれぞれ 1.7、2.4 及び 21.8% TAR であった。(参照 9)

14  
15 **(2) 水中光分解試験**

16 **① メタラキシル M (緩衝液)**

17 pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に <sup>14</sup>C-メタラキシル M を 2.16 mg/L となるように添加  
18 し、25～26°C で 10 日間、キセノンアークランプ照射 (光強度: 49.8 及び 54.7 W/m<sup>2</sup>、  
19 測定波長: 300～400 nm) する水中光分解試験が実施された。

20 光照射区及び暗所対照区ともに、メタラキシル M は安定であり、半減期は求めら  
21 れなかった。極めて少量の分解物が認められ、試験終了時に平均で 0.22～1.8% TAR  
22 を占めていた。量的に極めてわずかであったため、特性は検討されなかった。(参  
23 照 8)

24  
25 **② メタラキシル M (蒸留水及び自然水)**

26 滅菌蒸留水及び自然水 (河川水、埼玉、pH 7.4) に <sup>14</sup>C-メタラキシル M を 5.0 mg/L  
27 となるように添加し、25±1 及び 2°C で最長 14 日間、キセノンアークランプ照射 (光  
28 強度: 36.5 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300～400 nm、又は光強度 401 W/m<sup>2</sup>、測定波長:  
29 300～800 nm) する水中光分解試験が実施された。

30 滅菌蒸留水における光分解は緩慢であり、推定半減期は 207 日 (東京の春期太陽  
31 光換算で 971 日) であった。自然水中では比較的速やかに分解し、推定半減期は、  
32 6.7 日 (東京の春期太陽光換算で 31.4 日) であった。いずれにおいても C1 は検出  
33 限界未満 (<0.01 µg/mL) であった。暗所対照区での分解は認められなかった。(参  
34 照 19)

### ③ メタラキシル（緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（組成不明）に  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを 9.6 mg/L となるように添加し、 $31 \pm 7.9^\circ\text{C}$  で 28 日間、北緯 41 度 46 分における 6～7 月の太陽光を照射（光強度：2～75 W/m<sup>2</sup>）する水中光分解試験が実施された。

試験終了時において、照射区では 83.8%TAR がメタラキシルとして存在していた。暗所対照区でも 88.2%TAR がメタラキシルとして認められ、光分解はわずかであったと考えられた。主要分解物としては、C1 が最高で 5.4～6.0%TAR 認められた。推定半減期は約 263 日（東京、春の太陽光換算では約 763 日）であった。（参照 20）

### ④ メタラキシル（自然水）

滅菌自然水（池水、スイス、pH 8.1）に  $^{14}\text{C}$ -メタラキシルを 0.647 mg/L となるように添加し、約  $25^\circ\text{C}$  で最長 15 日間、キセノンアークランプ照射（光強度：48.0 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～400 nm）する水中光分解試験が実施された。

照射区及び暗所対照区ともに、メタラキシルの分解はほとんど認められなかった。同定された分解物は C1 のみであり、照射区で最大 2.5%TAR、暗所対照区で最大 3.4%TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$  の発生は 0.3%TAR 以下であった。

メタラキシル及び C1 の鏡像異性体の比は、ほぼ一定（1:1）であった。15 日間の観察では、メタラキシルは滅菌自然水中で光に対して安定であり、鏡像異性体の選択的な分解は観察されなかった。（参照 20）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、メタラキシル M、メタラキシル及び分解物 C1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場、畑地状態）が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 19）

表 12 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	メタラキシル M			メタラキシル		
		濃度※	推定半減期（日）		濃度※	推定半減期（日）	
			親化合物	親化合物 +C1		親化合物	親化合物 +C1
容器内試験	火山灰土・軽埴土	2.5 mg/kg	約 30	約 72	5.0 mg/kg	約 23	約 55
	沖積土・埴壤土		約 42	約 120		約 50	約 135
圃場試験	火山灰土・軽埴土	2.0 kg ai/ha	約 12	約 13	4.0 kg ai/ha	約 10	約 10
	沖積土・埴壤土		約 9	約 12		約 6	約 20

※：容器内試験では純品、圃場試験では 1.0 又は 2.0%粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、果実及び野菜を用いて、メタラキシル M 及びメタラキシルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。メタラキシル M の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したねぎで認められた 0.20 mg/kg であり、メタラキシルの最大残留値は、最終散布 23 日後に収穫したみょうがで認められた 1.19 mg/kg であった。(参照 19)

また、海外において、レタス、セロリ等を用いて、メタラキシルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。メタラキシルの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫しただいこん(葉)で認められた 14 mg/kg であった。(参照 22)

### (2) 魚介類における最大推定残留値 上路専門委員修文

メタラキシル M 及びメタラキシルの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に魚介類における最大推定残留値が算出された。

メタラキシルの水産 PEC は  $2.6 \mu\text{g/Lppb}$  (水田)、BCF は 7.6 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は  $0.099 \text{ mg/kgppm}$  であった。

メタラキシル M の水産 PEC は  $0.0079 \mu\text{g/Lppb}$  (非水田)、BCF は 7.0 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は  $0.00028 \text{ mg/kgppm}$  であった。(参照 21)

注) メタラキシル M は水田で使用されないため水田における最大推定残留値を算出。なお、メタラキシルの水産 PEC (非水田) は  $0.015 \mu\text{g/L}$  であった。

### (3) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、メタラキシル M 及びメタラキシル(親化合物のみ)を暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている(別紙 5 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からメタラキシル M 及びメタラキシルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 13 食品中から摂取されるメタラキシル M 及びメタラキシルの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	22.3	10.9	19.8	22.1

## 7. 一般薬理試験

メタラキシル M 及びメタラキシルのマウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 19)

1  
2

表 14 一般薬理試験概要 (メタラキシル M 及びメタラキシル)

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	メタラキシル M			メタラキシル		
				最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 0、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：自発運動低下 1,000 mg/kg 体重：警戒性、受 動性、身づくろい、運動性減少、 接触刺激反応及び疼痛反応低 下、運動協調障害、筋緊張度及 び握力低下、反射抑制、正向反 射消失、散瞳、閉眼、体温低下 等、24 時間後に 1 例死亡	100	300	300 mg/kg 体重：自発運動低下 1,000 mg/kg 体重：警戒性、受 動性、身づくろい、運動性減少、 接触刺激反応及び疼痛反応低 下、運動協調障害、筋緊張度及 び握力低下、反射抑制、正向反 射消失、散瞳、閉眼、呼吸異常、 体温低下等 死亡例なし
	睡眠時間 (ハキソバルビタール 誘発睡眠)	ICR マウス	雄 8 0、100、 300、1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：対照群より約 1.8 倍の延長 1,000 mg/kg 体重：対照群より 約 4.2 倍の延長、2 例死亡	100	300	300 mg/kg 体重：対照群より約 2.0 倍の延長 1,000 mg/kg 体重：対照群より 約 4.6 倍の延長、2 例死亡
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし	1,000	—	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし	300	1,000	投与 30 分後から 6 時間後まで 体温上昇
自律 神経 系	摘出回腸	Hartley モルモット	4 標本 3×10 <sup>-7</sup> 、 3×10 <sup>-6</sup> 、 3×10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	3×10 <sup>-6</sup> g/mL	3×10 <sup>-5</sup> g/mL	ACh、His 及びバリウムによる 回腸の収縮反応をそれぞれ 10、20 及び 13%抑制	3×10 <sup>-6</sup> g/mL	3×10 <sup>-5</sup> g/mL	ACh、His 及びバリウムによる 回腸の収縮反応をそれぞれ 16、 10 及び 27%抑制

2011/5/13 第 72 回農薬専門調査会幹事会 メタラキシル及びメフェノキサム(第 2 版)評価書案

循環器系	呼吸数 血圧 心拍数 心電図 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0, 30, 100, 300 (十二指腸内)	30	100	100 mg/kg 体重: 投与前と比較して血圧低下、呼吸数及び心拍数減少 300 mg/kg 体重: 4 例死亡	30	100	100 mg/kg 体重: 投与前と比較して血圧低下、心拍数減少及び呼吸数増加、1 例死亡 300 mg/kg 体重: 投与前と比較して血圧低下、心拍数減少及び呼吸数増加、1 例死亡
骨格筋	摘出 横隔膜 神経標本	Wistar ラット	4 標本	$3 \times 10^{-7}$ 、 $3 \times 10^{-6}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$3 \times 10^{-5}$ g/mL	—	影響なし	$3 \times 10^{-5}$ g/mL	—	影響なし
消化器系	腸管 輸送能	ICR マウス	雄 8	0, 100, 300, 1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重: 対照群より 49%抑制 1,000 mg/kg 体重: 6 例死亡、2 例は、対照群より 70%の抑制	100	300	300 mg/kg 体重: 対照群より 49%抑制 1,000 mg/kg 体重: 7 例死亡、1 例は、対照群より 80%の抑制
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0, 100, 300, 1,000 (経口)	300	1,000	APTT 延長 PT に影響なし	1,000	—	APTT 及び PT に影響なし

1 \* : *in vitro* の試験を除き、溶媒として 0.5%CMC 水溶液を用いた。

2 — : 最小作用量は設定できなかった。

3

1 **8. 急性毒性試験**2 **(1) メタラキシル M 原体**

3 メタラキシル M を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されてい  
4 る。(参照 10、17、19)

5

6

表 15 急性毒性試験結果概要 (メタラキシル M 原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	953	375	立毛、異常姿勢、呼吸困難、自発運動低下、痙攣又は強直性痙攣、異常発声、呼吸音及びチアノーゼ、振戦(雄)又は過敏性(雌)、歩行失調 雄：1,000 mg/kg 体重以上、雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	Tif:MAG マウス 雌雄各 5 匹	>1,000	500～ 1,000	腹臥、横臥、呼吸困難、自発運動低下、痙攣、振戦、強直性痙攣、円背位、立毛、歩行失調 雄：1,000 mg/kg 体重、雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露中及び暴露終了食後：軽度の浅呼吸、不穏、軽微な呼吸数減少、円背位及び運動失調 観察期間中(14日間)：被毛の脂性黄色化及び右前肢の脱毛(雌1例) 死亡例なし
		>2.29	>2.29	

7

8 **(2) メタラキシル原体**

9 メタラキシルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。  
10 (参照 20)

11

12

1 表 16 急性毒性試験結果概要 (メタラキシル原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	669	669	全投与群で沈静化、呼吸困難、眼球突出、彎曲姿勢又は腹臥位、強直性間代性筋痙攣及び粗毛 2,150 mg/kg体重で雌雄全例、1,290 mg/kg体重で雌雄各4例、1,000 mg/kg体重で雄2例、雌5例、775 mg/kg体重で雄2例、雌5例、464 mg/kg体重で雄3例が死亡 <u>松本専門委員修正</u>
	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,880	1,080	自発運動低下、うずくまり、振戦、流涎、流涙、間代性痙攣及び腹臥位姿勢 雄：1,300 mg/kg体重以上、雌：900 mg/kg体重以上で死亡例あり
	Tif:MAG マウス 雌雄各 5 匹	788	788	全投与群で沈静化、呼吸困難、眼球突出、彎曲姿勢又は腹臥位、粗毛、高用量群では強直性間代性筋痙攣 <u>松本専門委員修正</u> 2,150 mg/kg体重で雌雄全例、1,000 mg/kg体重で雄2例、雌4例、600 mg/kg体重で雄4例、464 mg/kg体重で雌1例が死亡
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	818	835	自発運動低下、よろめき歩行、腹臥又は横臥位姿勢、挙尾反応及び間代性痙攣 雌雄とも600 mg/kg体重以上で死亡例あり
経皮	SD ラット 雌雄各 3 匹	>3,100	>3,100	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	259	210	自発運動低下、うずくまり、振戦、流涎、流涙、間代性痙攣及び腹臥位姿勢 雄：208 mg/kg 体重以上、雌：174 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	450	470	自発運動低下、よろめき歩行、挙尾反応、間代性痙攣、腹臥又は横臥位姿勢 雌雄とも 403 mg/kg 体重以上で死亡例あり
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,110	427	自発運動低下、うずくまり、振戦、流涎、流涙、間代性痙攣及び腹臥位姿勢 雄：864 mg/kg 体重以上、雌：417 mg/kg 体重以上で死亡例あり
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	540	490	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり、腹臥位姿勢、挙尾反応及び間代性痙攣 雌雄とも 460 mg/kg 体重以上で死亡例あり
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、うずくまり、呼吸困難及び自発運動量低下が観察されたが、暴露後 3 日以内に回復死亡例なし
		>3.6	>3.6	

2

## 3 (3) 代謝物

4           メタラキシル M 及びメタラキシルの代謝物 B、C1、D、E 及び J を用いた急性  
5 毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 19)

1 表 17 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	ICR マウス 雄 5 匹	1,000~ 2,000		自発運動低下、鎮静及び呼吸困難 2,000 mg/kg 体重で死亡例あり
C1	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
D	経口	ICR マウス 雄 5 匹	>2,000		自発運動低下 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり
E	経口	ICR マウス 雄 5 匹	1,000~ 2,000		自発運動低下、鎮静、呼吸困難及び振戦 2,000 mg/kg 体重で死亡例あり
J	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位及び呼吸困難 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	適用部位に軽度の紅斑 死亡例なし

2  
3 (4) 原体混在物

4 メタラキシル M の原体混在物[2]、[5]、[8]、[9]、[10]及び[12]を用いた急性毒性  
5 試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 19)

6  
7 表 18 急性経口毒性試験結果概要 (原体混在物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[2]	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	円背位、死亡例なし
[5]	SD ラット 雌雄各 5 匹	500~ 1,000	500~ 1,000	眼球突出、呼吸困難、自発運動低下、痙攣、 強直性痙攣、チアノーゼ、開口障害、運動失 調、強直性間代性痙攣、振戦、腹臥位、異常 発声、立毛及び円背位 雌雄とも 1,000 mg/kg 体重で死亡例あり
[8]	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
[9]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	痙攣、異常呼吸音、運動失調、強直性痙攣、 自発運動低下、横臥位、腹臥位、流涎、振戦、 呼吸困難及び円背位 雄：1,000 mg/kg 体重、雌：600 mg/kg 体重 以上で死亡例あり
[10]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,800~ 2,000	200~ 1,000	自発運動低下、筋線維束性収縮、筋緊張度の 低下もしくは亢進、横臥位、体表温低下、呼 吸困難、立毛、円背位、眼瞼下垂、運動失調、 腹臥位、流涎及び痙攣 雄：2,000 mg/kg 体重、雌：1,000 mg/kg 体 重以上で死亡例あり
[12]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

8 \* : [5]はメタラキシル M 固有の原体混在物、他はメタラキシルと共通の原体混在物。

1 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

2 **(1) メタラキシル M**

3 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対し  
4 て刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

5 Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson & Kligman  
6 の Maximization 法) 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Closed  
7 Patch 法) が実施された。いずれの試験においても、皮膚感作性は陰性であった。  
8 (参照 6、19)

9  
10 **(2) メタラキシル**

11 ロシアンウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対  
12 して極めて軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

13 Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maurer らの Optimization  
14 法) が実施された。陽性率が 35%であったことから、皮膚感作性を有する可能性が  
15 あると考えられた。(参照 20)

16  
17 **10. 亜急性毒性試験**

18 **(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、メタラキシル M とメタラキシルの比較試験)**

19 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いたメタラキシル M 又はメタラキシルの強制  
20 経口 (原体: 各検体 0、10、50、150 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間  
21 亜急性毒性試験が実施された。

22 各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

23 メタラキシル M 投与群の初回投与後 2 時間以内に、150 mg/kg 体重/日以上投与  
24 群の全例に自発運動の低下が認められ、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例は虚脱に  
25 陥った。しかし、投与 2 日目以降の投与後及びメタラキシル投与群には、一般状態  
26 及び行動に異常は認められなかった。

27 本試験において、メタラキシル M では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で  
28 自発運動低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であ  
29 ると考えられた。メタラキシルについては、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対  
30 及び比重量<sup>1</sup>増加等、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾髄外造血亢進等が認め  
31 られたことから、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日であ  
32 ると考えられた。また、本試験において、メタラキシル M 及びメタラキシルは同様の  
33 毒性プロフィールを示した。(参照 6、13、19)

34  
35  

---

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

1 表 19 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	メタラキシル M		メタラキシル	
	雄	雌	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量低下</li> <li>・ナトリウム及び Ure 低下、クロール増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大の程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量増加</li> <li>・Ure 低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量増加</li> <li>・Alb 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	150 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

2

## 3 (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

## 4 ① メタラキシル M

5 SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたメタラキシル M の混餌 (原体 : 0、25、  
6 50、250、625 及び 1,250 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。  
7 なお、対照群及び 1,250 ppm 投与群については、4 週間の回復群を設けた。

8 病理組織学的検査において、625 ppm 以上投与群の雄で肝細胞内封入体が認めら  
9 れた。この封入体は、小葉周辺性肝細胞肥大を伴い、輪状又は渦巻状を呈した好酸  
10 性小体として小葉周辺性肝細胞の細胞質内に観察された。また、625 ppm 以上投与  
11 群の雌で肝細胞肥大の発生頻度増加が認められた。これらの変化は、回復期間終了  
12 時には観察されなかったことから可逆性の変化と考えられた。

13 本試験において、625 ppm 以上投与群の雄で肝細胞内封入体、雌で肝細胞肥大が  
14 認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 16.8 mg/kg 体重/日、雌 :  
15 17.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 13、19)

16

## 17 ② メタラキシル (i)

18 SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250  
19 及び 1,250 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群  
20 及び 1,250 ppm 投与群は雌雄各 25 匹とし、うち各 5 匹は 4 週間の回復試験に用い  
21 た。

22 1,250 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下、250 ppm 以上投与群の雌  
23 で軽度の肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は、1,250 ppm 投与群の回復試験中  
24 には認められなかった。

25 本試験における無毒性量は、雄で 250 ppm (16.2 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm  
26 (3.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 20)

27

## 28 ③ メタラキシル (ii)

29 SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、10、50、

250 及び 1,250 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

50 ppm 以上投与群の雄で副腎絶対重量、比重量及び対脳重量比の増加が認められたが、雌ではみられていないこと、また、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連した所見が得られていないことから、雄でみられた副腎重量増加には毒性学的意義がないと考えられた。

本試験において、雌雄ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,250 ppm (雄 : 71.8 mg/kg 体重/日、雌 : 73.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 20)

#### ④ メタラキシル (iii)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250、1,250 及び 9,380 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 15.6 mg/kg 体重/日、雌 : 17.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 20)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、メタラキシル) (iii) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9,380 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ T.Chol 及びカリウム増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量低下</li> <li>・ RBC 及び Ht 低下</li> <li>・ A/G 比、TP 及び Alb 低下</li> <li>・ Glu 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> </ul>
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率低下</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、メタラキシル M)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたメタラキシル M の混餌 (原体 : 0、50、125、250 及び 1,250 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加並びに肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 7.25 mg/kg 体重/日、雌 : 7.93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、13、19)

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット、メタラキシル M)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いたメタラキシル M の混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

1,250 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。1,250 ppm

1 投与群の雄で脳絶対重量が低値であったが、病理組織学的検査で脳に投与に関連し  
2 た所見がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

3 詳細な症状観察及び機能観察総合検査 (FOB) において、検体投与に関連した影  
4 響は認められなかった。また、1,250 ppm 投与群の雌雄において、投与に関連した  
5 神経病理学的変化が認められなかったことから、250 ppm 以下投与群の神経病理組  
6 織学的検査は実施されなかった。

7 本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 1,250 ppm 投与群で体重  
8 増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量  
9 1,250 ppm (96.2 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (21.4 mg/kg 体重/日) であると  
10 考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 19)

#### 11 12 (5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、メタラキシル)

13 ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250  
14 及び 1,000 ppm) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群  
15 と 1,000 ppm 投与群の各 2 例には、1 か月間の回復期間を設けた。

16 1,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、雌で肝対脳重量比増加が認められたこと  
17 から、本試験における無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 7.80 mg/kg 体重/日、雌 :  
18 7.41 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8、13、14、20)

#### 19 20 (6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット、メタラキシル M)

21 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いたメタラキシル M の経皮 (原体 : 0、50、  
22 250 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施され  
23 た。

24 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で統計学的有意差のない体重増加抑制がみられた。  
25 また、同群の雄で脾絶対重量低下及び肝比重量増加、雌で肝比重量増加が認められ  
26 たが、剖検又は病理組織学的所見は認められなかった。

27 本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であ  
28 ると考えられた。(参照 6、19)

#### 29 30 (7) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C1)

31 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた代謝物 C1 の強制経口 (代謝物 C1 : 0、  
32 10、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC・0.1%Tween80 水溶液に懸濁)  
33 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群、200 及び 1,000  
34 mg/kg 体重/日投与群については、28 日間の回復試験群を設けた。

35 対照群の雄 2 例、10 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が試験 5 日に死亡したが、検  
36 体投与との関連はみられなかった。

37 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の軽度な増加、50 及び 1,000 mg/kg  
38 体重/日投与群の雌で肝比重量の増加傾向がみられ、50 mg/kg 体重/日投与群の雌、

1 200 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度な肝細胞肥大が認められたが、い  
2 ずれも 28 日間の回復期間中に回復し、可逆的な変化であった。

3 本試験において、毒性所見は認められなかったことから、C1 の無毒性量は雌雄  
4 とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、19)

#### 5 6 (8) 28 日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物 J)

7 SD ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた代謝物 J の強制経口(代謝物 J : 0、10、  
8 50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC・0.1%Tween80 水溶液に懸濁)投  
9 与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群、200 及び 1,000 mg/kg  
10 体重/日投与群については、28 日間の回復試験群を設けた。

11 200 mg/kg 体重/日投与群において、雄 1 例及び雌 2 例が死亡したが、病理組織学  
12 的所見から、検体投与時の投与ミスによるものと考えられた。

13 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で Glu 及びカリウムがやや高い平均値を示したが、  
14 回復試験終了時までには対照群とほぼ同等の値となった。

15 本試験において、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本  
16 試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、19)

### 17 18 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 19 (1) 2 年間慢性毒性試験(イヌ、メタラキシル)

20 ビーグル犬(一群雌雄各 6 匹)を用いたメタラキシルのカプセル経口(原体 : 0、  
21 0.8、8.0、80 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

22 各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

23 80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 4 匹において、投与 10~30 分後に一過性の強  
24 直性痙攣及び流涎が観察された。これらの動物のうち雌雄各 2 匹が投与 20~52 週  
25 の間に死亡した。8 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群では、このような症状や死亡及び  
26 切迫と殺例はなかった。

27 80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、肝臓に軽度の局所性炎症反応、結合組織増  
28 生、色素沈着などが散見されたが、いずれも有意な増加ではなかった。なお、貧血  
29 を示唆する血液学的所見は、急性暴露とは関連性がなく、長期暴露後にのみ観察さ  
30 れた。

31 本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で強直性痙攣及び流涎を伴う死  
32 亡等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 8.0 mg/kg 体重/日であると考え  
33 られた。(参照 6、13、19、20)

1 表 21 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性痙攣及び流涎 (うち 2 例死亡)</li> <li>・Ht、Hb 及び RBC 低下</li> <li>・ALP、ALT、Alb、TP、A/G 比、及びカルシウム増加、Glob 低下</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性痙攣及び流涎 (うち 2 例死亡)</li> <li>・Ht、Hb 及び RBC 低下</li> <li>・ALP、ALT、Alb、TP、A/G 比、及びカルシウム増加、Glob 低下</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
8.0 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、メタラキシル)

4

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

5

250 ppm 以上投与群の雌で肝細胞脂肪化、1,250 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められた。雄では、毒性所見は認められなかった。

6

腫瘍性病変には、検体投与の影響は認められなかった。

7

本試験において、雄では毒性所見が認められず、250 ppm 以上投与群の雌で肝細胞脂肪化が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,250 ppm (46.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (雌 : 2.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 13、19、20)

8

9

### (3) 2 年間発がん性試験 (マウス、メタラキシル)

10

ICI Swiss マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250 及び 1,250 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

11

死亡率は、投与 78 週時までは各群とも 50%以下であったが、投与 104 週時では 0、50、250 及び 1,250 ppm 投与群について雄で 92、90、90 及び 83%、雌で 87、87、92 及び 90%であった。死因の主なものとしては、悪性リンパ腫、加齢による腎障害が考えられた。

12

1,250 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。雌では、毒性所見は認められなかった。また、雌雄とも、腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

13

本試験における無毒性量は、雄で 250 ppm (22.8 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,250 ppm (132 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、13、19、20)

14

## 12. 生殖発生毒性試験

15

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット、メタラキシル)

16

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いたメタラキシルの混餌 (原体 : 0、50、250

及び 1,250 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、親動物の P 世代及び F<sub>1</sub> 世代雌については、一部 (10~15 匹) を妊娠 20 日目にと殺し、得られた胎児 (F<sub>1C</sub> 及び F<sub>2B</sub>) の催奇形性についても検討された。

親動物において、1,250 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代雄で体重増加抑制が認められたが、F<sub>2</sub> 世代では認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。児動物でも検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物、児動物ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 1,250 ppm (P 雄 : 77.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 92.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 106 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 127 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 99.2 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 124 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 6、8、13、19、20)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

### ① メタラキシル M

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日にメタラキシル M を強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、0.5%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では、検体投与に関連した所見は認められなかった。250 mg/kg 体重/日投与群で第 1 中足骨及び第 5 指末節骨の未骨化の発生頻度が有意に増加したが、背景データの範囲内 (第 1 中足骨 : 胎児発現率 23.6% に対し、背景データは 0.6~25.9%、腹発現率 45.5% に対し、4.5~66.7%、末節骨 : 胎児発現率 3.1% に対し、0~3.6%、腹発現率 13.6% に対し、0~16.7%) であったことから、検体が特異的な奇形を誘発することを示すものではないと考えられた。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 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。(参照 6、19)

### ② メタラキシル

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日にメタラキシルを強制経口 (原体 : 0、20、60 及び 120 mg/kg 体重/日、2%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、120 mg/kg 体重/日投与群で軽度の嗜眠、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。60 mg/kg 体重/日投与群でも体重増加抑制が認められたが、この群では検体投与開始前から体重が低かったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

1 胎児では、検体投与の影響は認められなかった。  
 2 本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認め  
 3 られ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 60  
 4 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
 5 催奇形性は認められなかった。(参照 20)

### 7 ③ メタラキシル (追加試験)

8 先のラットを用いた発生毒性試験[12. (2)②]よりも高い用量における催奇形性  
 9 の有無を検討するため、SD ラット (一群雌 27 匹、最高用量群は 38 匹) の妊娠 6  
 10 ~15 日にメタラキシルを強制経口 (原体 : 0、50、250 及び 400 mg/kg 体重/日<sup>2</sup>、  
 11 1%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

12 母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で鎮静、痙攣、正向反射の消失、活動  
 13 性低下、死亡及び体重増加抑制が認められ、いずれも統計学的有意差は認められな  
 14 かったが、検体投与の影響と考えられた。

15 胎児では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延を示す胎児数の増加が認めら  
 16 れ、検体投与との関連が示唆された。

17 本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡及び体重増加抑制  
 18 等、胎児で骨化遅延を示す胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物  
 19 及び胎児で 50 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。  
 20 (参照 8、13、20)

### 22 (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

#### 23 ① メタラキシル

24 チンチラウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日にメタラキシルを強制経口 (原  
 25 体 : 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、2%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が  
 26 実施された。

27 本試験において、母動物、胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、無  
 28 毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
 29 催奇形性は認められなかった。(参照 19、20)

#### 31 ② メタラキシル (追加試験)

32 先のウサギを用いた発生毒性試験[12. (3)①]より高い投与量における催奇形性  
 33 の有無を検討するため、Dutch Belted ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日にメ  
 34 タラキシルを強制経口 (原体 : 0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日、1%CMC に懸  
 35 濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 最高用量は試験開始時には 575 mg/kg 体重/日であったが、母動物に死亡が認められ、次に 500 mg/kg 体重/日に投与量を下げたものの、この用量でも死亡が認められた。よって、最終的には、最高用量を 400 mg/kg 体重/日とした。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。胎児では、検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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。(参照 6、8、19、20)

### 13. 遺伝毒性試験

#### (1) メタラキシル M 原体

メタラキシル M の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 22 に示されており、すべて陰性であったことから、メタラキシル M に遺伝毒性はないと考えられた。(参照 6、13、19)

表 22 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル M 原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	① 15.9~2,030 µg/mL (+/-S9) ② 63.4~2,030 µg/mL (-S9) 127~2,030 µg/mL (+S9) ③ 15.9~2,030 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	4.88~625 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄: 200, 400, 800 mg/kg 体重 (24 時間) 500 mg/kg 体重 (48 時間) 雌: 125, 250 mg/kg 体重 (24 時間) 500 mg/kg 体重 (24 及び 48 時間) (すべて単回経口投与)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### (2) メタラキシル原体

メタラキシルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、ハムスター及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 23 に示されており、すべて陰性であったことから、メタラキシルに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 20)

1 表 23 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~5,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	DNA 修復試験②	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	10~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5,000~25,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL/IU)	156~625 µg/mL (-S9, 24 及び 48 時間) 625~2,500 µg/mL (+/-S9, 6 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 3 匹)	595, 1,190, 2,380 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験②	TifMAGf マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	78.1, 156, 313 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

2 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

## 4 (3) 代謝物

5 メタラキシル及びメタラキシル M の代謝物 B、C1、D、E、H 及び J の細菌を用  
6 いた復帰突然変異試験が実施された。この他に、B、C1 及び E の細菌を用いた DNA  
7 修復試験、C1 及び J のチャイニーズハムスター V79 細胞又はマウスリンパ腫細胞  
8 を用いた突然変異試験、J のチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常  
9 試験が実施された。

10 結果は表 24 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 6、19)

11

12

1

表 24 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
B	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	75~2,500 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
C1	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	150~10,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	突然変異 試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	111~4,000 µg/mL (-S9) 92.6~3,000 µg/mL (+S9)	陰性
D	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
E	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	75~2,500 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
H	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
J	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	突然変異 試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	37.0~1,200 µg/mL (-S9) 55.6~2,000 µg/mL (+S9)	陰性
	突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	500~2,950 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	750~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

2 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

## 4 (4) 原体混在物

5 メタラキシル M の原体混在物[2]、[5]、[8]、[9]、[10]及び[12]の細菌を用いた復  
6 帰突然変異試験並びに[12]のマウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験及びヒトリ  
7 ンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

8 結果は表 25 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 19)

9

1 表 25 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質*	試験	対象	処理濃度	結果
[2]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[5]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[8]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[9]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[10]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
[12]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	250~3,510 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	125~1,500 µg/mL (-S9) 1,000~2,500 µg/mL (+S9)	陰性

2 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3 \* : [5]はメタラキシル M 固有の原体混在物、他はメタラキシルと共通の原体混在物。

4

## 5 14. その他の試験

## 6 (1) ラットの肝臓における酵素誘導試験 (メタラキシル)

7 SD ラット (一群雄 5 匹) にメタラキシルを 40 mg/kg 体重/日で 7 日間若しくは  
8 80 mg/kg 体重/日で 3 又は 7 日間連続強制経口投与、陽性対照としてフェノバルビ  
9 タール (PB) を 80 mg/kg 体重/日で 3 日間、連続腹腔内投与し、肝薬物代謝酵素活  
10 性 (チトクローム b<sub>5</sub> 及び P450 (CYP)、アミノピリン N-デメチラーゼ (APDM)  
11 活性、*p*-ニトロアニソール O-デメチラーゼ活性、NADPH-チトクローム C リダク  
12 ターゼ活性、*p*-ニトロフェニル UDP-グルクロニル トランスフェラーゼ活性及び  
13 DNCB GSN-トランスフェラーゼ活性) について検討された。

14 PB 投与群では、すべての酵素活性が有意に上昇した。80 mg/kg 体重/日の 3 及び  
15 7 日間投与群では、チトクローム b<sub>5</sub> 活性を除くいずれの酵素活性も有意に上昇した。  
16 また、40 mg/kg 体重/日の 7 日間投与群では、チトクローム b<sub>5</sub> 及び NADPH-チト  
17 クローム C リダクターゼ活性を除くいずれの酵素活性もわずかに上昇した。(参照  
18 6、20)

1  
2 **(2) メタラキシルの *in vitro* 肝細胞毒性試験**

3 SD ラット (雄) から採取した肝細胞、ミトコンドリア及びミクロゾーム分画に  
4 メタラキシルを 0.1、1.0 又は 10 mmol (溶媒 : DMSO) 加えて培養し、非タンパ  
5 クスルフィドリン (NPSH)、LDH、マロンジアルデヒド (MDA) 及び ATP 含有  
6 量について検討された。

7 メタラキシルによる影響は認められず、本試験条件下においてメタラキシルは肝  
8 細胞毒性を示さなかった。(参照 13)

9  
10 **(3) ラットの心臓に対する影響 (*in vivo*)**

11 Wistar ラット (一群雄 5~6 匹) を用い、メタラキシル、クロニジン、フェント  
12 ラミン、ヨヒンビン及びプラゾシンが心臓活動に及ぼす影響について検討された。  
13 試験設計は表 26 に示されている。

14  
15 **表 26 ラットの心臓に対する影響試験の試験設定**

観察項目	投与化合物・投与量 (いずれも単回腹腔内投与)
心電図 解析	①メタラキシル (0、200、250 及び 300 mg/kg 体重)
	②クロニジン (20 mg/kg 体重)
	③フェントラミン (25 mg/kg 体重) 単独投与又は メタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与
	④ヨヒンビン (10 mg/kg 体重) 単独投与又は メタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与
	⑤プラゾシン (5 mg/kg 体重) 単独投与又は メタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与

16  
17 メタラキシル又はクロニジンの単独投与では、投与 5 分後から心拍数が減少し、  
18 少なくとも 1 時間は持続した。ヨヒンビン単独投与でも、投与 30~60 分後から心  
19 拍数が減少した。フェントラミン単独投与でも軽度の心拍数減少が認められたが、  
20 投与 60 分後には投与前の値まで回復した。プラゾシン単独投与による心拍数への  
21 影響は認められなかった。また、①では、メタラキシル投与により用量相関的に心  
22 拍数が減少した。

23 また、メタラキシル投与によって生じる心拍数減少は、フェントラミン又はプラ  
24 ゾシンの前投与により明らかに軽減されたが、ヨヒンビン前投与では軽減されな  
25 かった。(参照 6、13)

26  
27 **(4) ラットの心臓に対する影響 (*in vitro*)**

28 Wistar ラット (雄) の心臓ホモジェネートにメタラキシルを 4~40  $\mu$ mol (溶媒 :  
29 DMSO) 加え、室温で 30 分間培養後、モノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性につ  
30 いて検討された。

31 メタラキシルにより、MAO 活性は用量相関的に阻害された。(参照 17)

### 1 III. 食品健康影響評価

2 今回追加された水稻を用いた植物代謝試験、作物残留試験等を含む参照に挙げた資  
3 料を用いて、農薬「メタラキシル及びメタラキシル M」の食品健康影響評価を実施し  
4 た。

5 ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタラキシル及びメタラ  
6 キシル M はいずれも速やかに吸収、排泄された。両化合物とも、雄では糞中、雌では  
7 尿中への排泄がやや高かった。糞及び尿中で認められた親化合物は 1.8% TAR 以下と  
8 低く、主要代謝物は D であった。体内における総残留放射能は、両化合物とも 0.16  
9 ~0.55% TAR と低かった。メタラキシル及びメタラキシル M の吸収、排泄、体内分  
10 布及び代謝に差は認められなかった。ず、ラットにおける推定代謝経路は、メチルエ  
11 ステル加水分解、N-脱アルキル化、メチルエーテル開裂、2-(6)-メチル酸化及びグル  
12 タロン酸抱合体の生成と考えられた。なお、メフェノキサムの代謝物は、メタラキシ  
13 ルで生成するラセミ代謝物のうちの D-鏡像異性体が生成していると考えられた。

14 レタスにおける植物体内運命試験の結果、メタラキシル及びメタラキシル M の代謝  
15 物の数及び種類は同じであり、主に親化合物、C、E 及び E の抱合体が認められた。  
16 また、鏡像異性体比は試験期間を通して安定であった。植物体内でも、メタラキシル  
17 及びメタラキシル M の代謝経路は同等であると考えられた。主要代謝経路は、フェ  
18 ニル基の水酸化、環メチル基の酸化、メチルエステルあるいはメチルエーテル結合の  
19 開裂、N-脱アルキル化及び抱合体形成であると考えられた。

20 果実及び野菜を用いて、メタラキシル及びメタラキシル M を分析対象化合物とした  
21 作物残留試験が国内及び海外で実施された。メタラキシルの最大残留値は、最終散布  
22 237 日後に収穫しただいこん(葉)みょうがで認められた 1.1914 mg/kg (海外) であ  
23 り、メタラキシル M の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したねぎで認められた  
24 0.20 mg/kg (国内) であった。海外においては、レタス、セロリ等を用いて、メタラ  
25 キシルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。メタラキシルの最大残留  
26 値は、最終散布 7 日後に収穫しただいこん(葉)で認められた 14 mg/kg であつた。

27 また、魚介類における最大推定残留値はメタラキシルで 0.099 mg/kg (水田) ppb、  
28 メタラキシル M で 0.00028 mg/kg (非水田) ppb であつた[上路専門委員修文]。

29 各種毒性試験結果から、メタラキシル及びメタラキシル M 投与による影響は主に  
30 肝臓(絶対及び比重量増加等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する  
31 影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

32 各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメタラキシル及びメ  
33 タラキシル M (親化合物のみ)と設定した。なお、植物体内運命試験において、代謝  
34 物 E (抱合体を含む)が 10% TRR 以上認められたが、E は動物体内運命試験でも代  
35 謝物として認められ、また、親化合物よりも毒性が低いことが示唆されたことから、  
36 暴露評価対象物質に含めないこととした。

37 各試験における無毒性量等は表 27 に示されている。

38 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラッ

1 トを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.2 mg/kg 体重/日であったことから、  
2 これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量  
3 (ADI) と設定した。

4  
5

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

6  
7  
8  
9  
10

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1

表 27 各試験における無毒性量等

動物種	試験	検体	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体		
				農薬抄録	JMPR	米国
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	メタラキシル M	0、25、50、250、625、1,250 ppm 雄：0、1.72、3.50、16.8、44.8、90.5 雌：0、1.86、3.71、17.9、49.2、95.0	雄：16.8 雌：17.9 雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大	91 毒性所見なし	
		メタラキシル①	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.2、16.2、79.3 雌：0、3.5、17.7、85.6	雄：16.2 雌：3.5 雄：体重増加抑制及 び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	79 毒性所見なし	17 雄：摂餌量低 雌：肝細胞肥
		メタラキシル②	0、10、50、250、1,250 ppm 雄：0、0.66、3.51、15.4、71.8 雌：0、0.67、3.56、15.8、73.9	雄：71.8 雌：73.9 毒性所見なし	0.66 (参考) 副腎重量増加 注) 評価に用いず	
		メタラキシル③	0、50、250、1,250、9,380 ppm 雄：0、3.15、15.6、79.8、605 雌：0、3.43、17.5、87.0、646	雄：15.6 雌：17.5 雌雄：肝比重量増加 等		
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	メタラキシル M	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.8、19.3、96.2 雌：0、4.4、21.4、109	雄：96.2 雌：21.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及 び摂餌量低下 (神経毒性は認めら れない)		

2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	メタラキシル	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、1.9、9.4、46.6 雌：0、2.2、11.1、55.1	雄：46.6 雌：2.2 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞脂肪化 (発がん性は認められない)	43 毒性所見なし (発がん性は認められない)	13 肝比重量増加等 (発がん性は認められない)	3 肝重量増加等 (発がん性は認められない)	
	3 世代 繁殖試験	メタラキシル	0、50、250、1,250 ppm P 雄：0、3.1、15.6、77.6 P 雌：0、3.6、17.5、92.9 F <sub>1</sub> 雄：0、4.1、20.9、106 F <sub>1</sub> 雌：0、4.8、23.0、127 F <sub>2</sub> 雄：0、4.0、19.7、99.2 F <sub>2</sub> 雌：0、4.7、23.2、124 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：77.6 P 雌：92.9 F <sub>1</sub> 雄：106 F <sub>1</sub> 雌：127 F <sub>2</sub> 雄：99.2 F <sub>2</sub> 雌：124 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 96 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 63 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 100 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
発生毒性 試験	メタラキシル M	0、10、50、250	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：10 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：中足骨及び末節骨の未骨化増加	
	メタラキシル	0、20、60、120	母動物：60 胎児：120 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：120 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) 注) 参考試験			

2011/5/13 第 72 回農薬専門調査会幹事会 メタラキシル及びメフェノキサム(第 2 版)評価書案

		メタラキシル (追加試験)	0、50、250、400	母動物及び胎児： 50  母動物：死亡及び体重増加抑制等 胎児：骨化遅延を示す胎児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：400  母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 50  母動物：死亡等 胎児：骨化遅延を示す胎児数の増加 (催奇形性は認められない)		
マウス	2年間 発がん性 試験	メタラキシル	0、50、250、1,250 ppm ----- 雄：0、4.5、22.8、119 雌：0、5.0、24.9、132	雄：22.8 雌：132  雄：体重増加抑制及び食餌効率低下 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	19  雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)		25  体重低下 (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	メタラキシル	0、5、10、20	母動物及び胎児 20  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		5  母動物：体重低下等 胎児：毒性所見なし	
		メタラキシル (追加試験)	0、30、150、300	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	30  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	

イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	メタラキシル M	0、50、125、250、1,250 ppm 雄：0、1.57、4.07、7.25、38.6 雌：0、1.56、4.33、7.93、39.5	雄：7.25 雌：7.93 雌雄：ALP 増加なら びに肝絶対及び比重 量増加	7.3 ALP 増加等	/	7.6 ALP 増加等	/
	6 カ月間 亜急性 毒性試験	メタラキシル	0、50、250、1,000 ppm 雄：0、1.57、7.80、30.6 雌：0、1.71、7.41、32.4	雄：7.80 雌：7.41 雄：ALP 増加 雌：ALP 及び肝対脳 重量比増加	7.8 ALP 増加等	7.4 ALP 増加等	8.0 ALP 増加等	7.41
	2 年間 慢性毒性 試験	メタラキシル	雌雄：0、0.8、8.0、80	雌雄：8.0 雌雄：強直性痙攣及 び流涎を伴う死亡等	8 強直性痙攣及び流 涎を伴う死亡等	/	8 強直性痙攣及び流 涎を伴う死亡等	/
ADI (cRfD)			NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022	NOAEL：8 SF：100 ADI：0.08	NOAEL：7.4 UF：100 cRfD：0.074	NOAEL：3.0 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：7.41 UF：100 cRfD：0.074	
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ 2 年間 慢性毒性試験	イヌ 6 カ月間 亜急性毒性試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ 6 カ月間 亜急性毒性試験	

- 1 /：用いた資料に記載なし
- 2 ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数
- 3 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
- 4

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称&gt;

記号	略称	化学名	
代謝物 / 分解物	B	CGA 100255	2-[(3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	C1	CGA 62826	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	C2	NOA 409045 (C1 の D-鏡像異性体)	D-2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)-アミノ]-プロピオン酸
	D	CGA107955	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	E	CGA94689	2-[(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	F	HMA	2-[(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	H	CGA 67869	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	I	CGA 108905	2-[(2-カルボキシ-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	J	CGA 108906	2-[(2-カルボキシ-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	L	CGA 37734	<i>N</i> -(2,6-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
	M	CGA 79353	<i>N</i> -(カルボキシカルボニル)- <i>N</i> -(2,6-ジメチルフェニル)アラニンメチルエステル
	N	CGA 67867	<i>N</i> -(2,6-ジメチルフェニル)アラニン
原体混在物	[2]	CGA 226046	
	[5]	CGA 363736	
	[8]	CGA 132689	
	[9]	CGA 64188	
	[10]	CGA 100645	
	[12]	CGA 226048	

2

3

## 1 &lt;別紙 2 : 検査値等略称&gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ACh	アセチルコリン
ai	有効性分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
APDM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATP	アデノシン三リン酸
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNCB	2,4-ジニトロクロロベンゼン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MAO	モノアミノオキシダーゼ
MDA	マロンジアルデヒド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NPSH	非タンパクスルフヒドリル
PB	フェノバルビタール
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

2  
3  
4

## 1 &lt;別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) &gt;

## 2 ①メタラキシル M 又はメタラキシルを用いた作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) (処理方法)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					親化合物			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシル M 0.03 g ai/株 <sup>G</sup> (株元散布)	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	3	0.11	0.11	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.09	0.08
	1		3	1	0.07	0.07	0.06	0.06
			3	3	0.08	0.08	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.08	0.08
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1999年度	1	メタラキシル M 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシル M 131~137 <sup>SC</sup> (散布)	4	1	0.09	0.09	0.05	0.04
			4	3	0.04	0.04	0.05	0.04
			4	7	0.01	0.01	0.01	0.01
	1		4	1	0.15	0.15	0.14	0.14
			4	3	0.08	0.08	0.05	0.04
			4	7	0.03	0.03	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシル M 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.13	0.12	0.09	0.09
			3	3	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.04	0.04	0.03	0.03
	1		3	1	0.13	0.13	0.12	0.12
			3	3	0.17	0.17	0.12	0.12
			3	7	0.05	0.05	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシル M 145 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.19	0.18	0.18	0.18
			3	3	0.19	0.18	0.17	0.17
			3	7	0.11	0.11	0.09	0.08
なす (露地) [果実] 2005年度	1	メタラキシル M 86~99 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.05	0.05	0.09	0.08
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	0.17	0.16	0.18	0.18
			3	7	0.04	0.04	0.05	0.04
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシル M 165~198 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

たまねぎ (露地) [鱗茎] 2005年度	1	メタラキシル M 132~165 <sup>SC</sup> (散布)	3	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1		3	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	7	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	14	0.01	0.01	0.01	0.01
ねぎ (露地) [茎葉部] 2005年度	1	メタラキシル M 132~198 <sup>SC</sup> (散布)	3	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	7	0.03	0.02	0.02	0.02
			3	14	0.02	0.02	0.02	0.02
	1		3	3	0.20	0.20	0.12	0.12
			3	7	0.04	0.04	0.03	0.03
			3	14	0.03	0.03	0.03	0.03
はくさい (露地) [茎葉] 2005年度	1	メタラキシル M 145~198 <sup>SC</sup> (散布)	3	3	0.05	0.04	0.04	0.04
			3	7	0.02	0.02	0.03	0.02
			3	14	0.01	0.01	0.02	0.02
	1		3	3	0.04	0.04	0.06	0.06
			3	7	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	14	0.03	0.03	0.03	0.03
みょうが (施設) [花蕾] 1983年度	1	メタラキシル 6,000 <sup>G</sup> (土壌表面散布)	2	23	1.19	1.14	/	/
			2	30	1.03	1.02		
			2	37	0.79	0.71		
		メタラキシル 2,000~6,000 <sup>G</sup> (土壌表面散布)	2	13	1.05	1.00		
			2	20	0.93	0.90		
			2	27	0.65	0.64		
		メタラキシル 6,000 <sup>G</sup> (土壌表面散布)	1	23	0.89	0.89		
			1	30	0.60	0.60		
			1	37	0.32	0.31		
	メタラキシル 4,000 <sup>G</sup> (土壌表面散布)	1	23	0.54	0.52			
		1	30	0.45	0.44			
		1	37	0.24	0.23			
	1	メタラキシル 4,000 <sup>G</sup> (土壌表面散布)	4	28	1.16	1.16		
			4	47	0.81	0.74		
			4	62	0.39	0.39		
			2	39	0.23	0.20		
			2	58	0.25	0.24		
			2	73	0.36	0.35		
2			28	0.31	0.30			
2			47	0.21	0.20			
2			62	0.21	0.20			

1 G : 粒剤、SC : フロアブル

2

3

1 ②メタラキシル M 含有剤とメタラキシル含有剤による作物残留比較試験

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) (処理方法)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					メタラキシル M				メタラキシル	
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 1999 年度	1	メタラキシル M WP(5%) 95~135 又は メタラキシル WP(10%) 190~270 (散布)	3	1	0.12	0.12	0.06	0.06	0.17	0.17
			3	3	0.08	0.08	0.04	0.04	0.08	0.07
			3	7	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
	1		4	1	0.11	0.11	0.10	0.10	0.30	0.30
			4	3	0.05	0.05	0.06	0.06	0.15	0.15
			4	7	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.05
きゅうり (施設) [果実] 1999 年度	1	メタラキシル M WP (5%) 150 又は メタラキシル WP (10%) 300 (散布)	4	1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.13	0.12
			4	3	0.08	0.08	0.07	0.07	0.12	0.12
			4	7	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	1		4	1	0.10	0.10	0.11	0.11	0.24	0.24
			4	3	0.12	0.12	0.13	0.13	0.21	0.21
			4	7	0.03	0.03	0.02	0.02	0.06	0.06

2 WP : 水和剤

3

4

## 1 &lt;別紙 4：作物残留試験成績（海外）&gt;

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)
結球レタス 1982-87 年	6	2,200EC +	5	7	0.08-4.3
	6	220SP×4		14	0.06-4.0
	1	2,200G +	5	4	0.44
	6	220SP×4		5	<0.05-3.3
	1	220SP×4		7	0.1
	1	4,400G +	5	4	0.89
	4	440SP×4		5	0.12-4.9
	1	440SP×4		7	0.21
	5	2,200EC +	5	7	0.08-4.25
	4	220SP×4		14	0.06-3.99
	1	2,200EC +	6	7	0.50
	1	220SP×5		14	0.18
	非結球レタス 1982-89 年	9	2,200EC +	5	5
5		2,200G +	5	5	0.82-3.6
5		4,400EC +	5	5	0.58-8.4
2		4,400G +	5	5	2.7-4.1
セロリ 1988-89 年	7	2,200EC +	5	5	0.42-2.1
	4	2,200G +	5	5	0.42-11*
	4	4,400EC +	5	5	1.1-2.5
	2	4,400G +	5	5	1.3-11*
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985 年	4	2,200EC +	3	0	<0.05-0.51
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985 年	1	4,400EC +	3	0	0.28
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985 年	3	2,200EC +	5	7	<0.05-0.07
	1	220SP×4		9	0.11
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985 年	2	4,400EC +	5	7	<0.05-0.05
	1	440SP×4		9	0.16

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985 年	1	2,200EC + 220SP×3 + 187SP×1	5	8	0.19
ばれいしょ (全塊茎) 1985 年	1	2,200EC + 220SP×4	5	7	<0.05
ばれいしょ (全塊茎) 1985 年	1	4,400EC + 440SP×4	5	7	<0.11
にんじん (葉) 1985 年	4	2,200EC + 220SP×4	5	7	1.7-6.7
にんじん (葉) 1985 年	2	4,400EC + 440SP×4	5	7	4.4-7.1
にんじん (根) 1985 年	4	2,200EC + 220SP×4	5	7	<0.05-0.22
にんじん (根) 1985 年	2	4,400EC + 440SP×4	5	7	0.26-0.9
だいこん (葉) 1985 年	3	2,200EC + 220SP×2	3	7	1.8-13
だいこん (葉) 1985 年	1	4,400EC + 440SP×2	3	7	14
だいこん (根) 1985 年	3	2,200EC + 220SP×2	3	7	0.28-0.35
だいこん (根) 1985 年	1	4,400EC + 440SP×2	3	7	0.57
てんさい (葉) 1985 年	5	2,200EC + 220SP×4	5	7	1.5-4.4
	1			8	1.1
てんさい (葉) 1985 年	1	4,400EC + 440SP×2	5	7	3.2
てんさい (根) 1985 年	6	2,200EC + 220SP×4	5	7	0.036-0.20
	1			8	<0.05
てんさい (根) 1985 年	2	4,400EC + 440SP×2	5	7	0.07-0.90

1 注) SL : 液剤、WG : 顆粒水和剤、WP : 水和剤

2 \* : 高温のため試料調製に府手癖網。

3

1 <別紙 5 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重 : 15.8 kg)		妊婦 (体重 : 55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重 : 54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
ほいしよ	0.01	36.6	0.37	21.3	0.21	39.8	0.40	27	0.27
はくさい	0.06	29.4	1.76	10.3	0.62	21.9	1.31	31.7	1.90
たまねぎ	0.02	30.3	0.61	18.5	0.37	33.1	0.66	22.6	0.45
ねぎ	0.2	11.3	2.26	4.5	0.90	8.2	1.64	13.5	2.70
トマト	0.15	24.3	3.65	16.9	2.54	24.5	3.68	18.9	2.84
ピーマン	0.11	4.4	0.48	2	0.22	1.9	0.21	3.7	0.41
ナス	0.18	4	0.72	0.9	0.16	3.3	0.59	5.7	1.03
きゅうり	0.18	16.3	2.93	8.2	1.48	10.1	1.82	16.6	2.99
みょうが	1.16	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12
魚介類	0.1	94.1	9.41	42.8	4.28	94.1	9.41	94.1	9.41
合計			22.3		10.9		19.8		22.1

- 2注) ・\*を付した作物の残留値は、申請されている使用時期・回数の平均残留値のうち最大のものを用い、摂取量は  
 3 当該残留値と農産物摂取量から求めた。  
 4 ・ff : 平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 23~25) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)  
 5

1 <参照>

- 2 1 諮問書(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 3 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正につい
- 4 て: 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
- 5 3 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 17
- 6 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号)
- 7 4 農薬抄録メタラキシル M(殺菌剤)(平成 19 年 1 月 19 日改訂):シンジェンタ ジャパン
- 8 株式会社(2007 年)一部公表予定
- 9 5 農薬抄録メタラキシル(殺菌剤)(平成 19 年 2 月 23 日改訂):シンジェンタ ジャパン株
- 10 式会社(2007 年)一部公表予定
- 11 6 JMPR: Pesticide residues in food -2002 METALAXYL AND METALAXYL -M(2002 年)
- 12 7 JMPR: Pesticide residues in food -1982 METALAXYL(1982 年)
- 13 8 US EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Metalaxyl(1994 年)
- 14 9 US EPA: Federal Register / Vol. 60, No. 220 / Wednesday, November 15, 1995 / Rules
- 15 and Regulations 57361(1995 年)
- 16 10 US EPA: Federal Register / Vol. 60, No. 239 / Wednesday, December 13, 1995 / Rules
- 17 and Regulations 63958(1995 年)
- 18 11 US EPA: Federal Register / Vol. 60, No. 244 / Wednesday, December 20, 1995 / Rules
- 19 and Regulations 65579(1995 年)
- 20 12 US EPA: Federal Register / Vol. 65, No. 186 / Monday, September 25, 2000 / Rules and
- 21 Regulations 57550(2000 年)
- 22 13 Australia NRA: Toxicology Evaluation for Metalaxyl-M(1997 年)
- 23 14 Health CANADA: Proposed Re-evaluation Decision for Metalaxyl and Metalaxyl-M
- 24 (2007 年)
- 25 15 食品健康影響評価について(平成 19 年 5 月 22 日付け厚生労働省発食安第 0522004 号)
- 26 16 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 21 年 3 月 5 日付け府食第 211 号)
- 27 17 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号)の一部を改正する件(平
- 28 成 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号)
- 29 18 食品健康影響評価について(平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 11 号)
- 30 19 農薬抄録メタラキシル M(平成 22 年 3 月 10 日改訂):シンジェンタ ジャパン株式会社(2010
- 31 年)、一部公表予定
- 32 20 農薬抄録メタラキシル(殺菌剤)(平成 22 年 4 月 20 日改訂):シンジェンタ ジャパン株
- 33 式会社(2010 年)、一部公表予定
- 34 21 メタラキシル及びメタラキシル M の魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 35 22 メタラキシル及びメタラキシル M の海外における残留基準値・適正農業規範:シンジェン
- 36 タ ジャパン株式会社(2010 年)、非公表
- 37 23 国民栄養の現状-平成 10 年国民栄養調査結果-:健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 38 24 国民栄養の現状-平成 11 年国民栄養調査結果-:健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 39 25 国民栄養の現状-平成 12 年国民栄養調査結果-:健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 40