資料 3－1

府 食 第 530 号
平成 23 年 7 月 5 日

食品安全委員会
委員長　　小泉　直子　殿

農薬専門調査会
座　長　　納屋　聖人

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第11号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメタラキシル及びメフェノキサムに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

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７月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

頁
○ 審議の経緯 4
○ 食品安全委員会委員名簿 5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○ 要約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式　＜メタラキシル及びメタラキシルＭ共通＞ 10
５．分子量　＜メタラキシル及びメタラキシルＭ共通＞ 10
６．構造式 10
７．開発の経緯 10

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
１．動物体内運命試験 11
（１）メタラキシルＭ及びメタラキシル 11
（２）メタラキシル 13
２．植物体内運命試験 14
（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） 14
（２）レタス（メタラキシル） 15
（３）ぶどう（メタラキシル） 16
（４）ばれいしょ（メタラキシル） 16
（５）たばこ（メタラキシル） 17
（６）水稲（メタラキシルＭ） 17
（７）水稲（メタラキシル） 18
３．土壌中運命試験 18
（１）好気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
（２）好気的土壌中運命試験（メタラキシルＭ及びメタラキシル） 19
（３）好気的、好気的及び嫌気的、滅菌好気的土壌中運命試験（メタラキシル） 20
（４）好気的土壌中運命試験（分解物Ｃ1） 20
（５）土壌吸着試験（メタラキシルＭ及びメタラキシル） 21
（６）土壌吸脱着試験（メタラキシルＭ） 21
４．水中運命試験 22
（１）加水分解試験 22
（２）水中光分解試験 23

５．土壌残留試験 24
６．作物等残留試験 24
（１）作物残留試験 24
（２）魚介類における最大推定残留値 24
（３）推定摂取量 25
７．一般薬理試験 25
８．急性毒性試験 28
（１）メタラキシル M 原体 28
（２）メタラキシル原体 28
（３）代謝物 29
（４）原体混在物 30
（１）メタラキシル M 31
（２）メタラキシル 31
１０．亜急性毒性試験 31
（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
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 32
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、メタラキシル M） 33
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット、メタラキシル M） 33
（５）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、メタラキシル） 34
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット、メタラキシル M） 34
（７）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 CL1） 34
（８）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 J） 35
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 35
（１）2 年間慢性毒性試験（イヌ、メタラキシル） 35
（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
（３）2 年間発がん性試験（マウス、メタラキシル） 36
１２．生殖発生毒性試験 36
（１）3 世代繁殖試験（ラット、メタラキシル） 36
（２）発生毒性試験（ラット） 37
（３）発生毒性試験（ウサギ） 38
１３．遺伝毒性試験 39
（１）メタラキシル M 原体 39
（２）メタラキシル原体 39
（３）代謝物 40
（４）原体混在物 41
１４．その他の試験 42
（１）ラットの肝臓における酵素誘導試験（メタラキシル） 42
（２）メタラキシルの *in vitro* 肝細胞毒性試験 43

（３）ラットの心臓に対する影響（*in vivo*） 43
（４）ラットの心臓に対する影響（*in vitro*） 43

Ⅲ. 食品健康影響評価 44

・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 51
・別紙２：検査値等略称 52
・別紙３：作物残留試験成績（国内） 53
・別紙４：作物残留試験成績（海外） 56
・別紙５：推定摂取量 58
・参照 59

＜審議の経緯＞

○第１版関係

－清涼飲料水関係－

1984 年　 2 月　 3 日 メタラキシル（ラセミ体製剤）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

－メフェノキサム[注)] 登録申請及びポジティブリスト制度関連－

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値設定依頼（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）

○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値設定依頼（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（しゅんぎく、セロリ等）

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
2011 年　 7 月　 5 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

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 名に従い「メタラキシル M」で統一した。

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

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

*：2009 年 7 月 9 日から

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（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

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
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	

（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****	根岸友惠
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

（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	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

（2010 年 4 月 1 日から）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
小林裕子	根本信雄	吉田　緑
三枝順三	八田稔久	若栗　忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

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。また、今回新たに提出された魚介類における最大推定残留値に係る資料等を用いて、追加評価を実施した。

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、たばこ及び水稲）、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。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

＜メタラキシル＞

和名：メタラキシル

英名：metalaxyl（ISO 名）

＜メタラキシル M＞

和名：メタラキシル M

英名：metalaxyl-M（ISO 名）

３．化学名

＜メタラキシル＞

IUPAC

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

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

又は

和名：メチル= 2-{[(2,6-ジメチルフェニル)メトキシアセチル]アミノ}
プロピオナート

英名：methyl 2-{[(2,6-dimethylphenyl)methoxyacetyl]amino}
propionate

CAS（No. 57837-19-1）

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-
アラニナート

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

＜メタラキシル M＞

IUPAC

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

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

又は

和名：メチル= *(R)*-2-{[(2,6-ジメチルフェニル)メトキシアセチル]アミノ}
プロピオナート

英名：methyl *(R)*-2-{[(2,6-dimethylphenyl)methoxyacetyl]amino}
propionate

CAS（No. 70630-17-0）

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-
アラニナート

英名：methyl *N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)-D-alaninate

４．分子式　＜メタラキシル及びメタラキシル M 共通＞

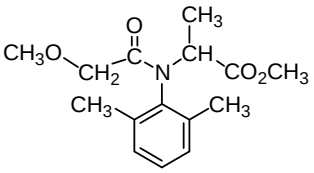
$C_{15}H_{21}NO_4$

５．分子量　＜メタラキシル及びメタラキシル M 共通＞

279.34

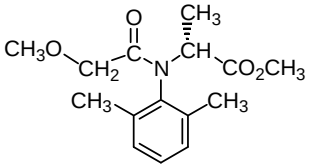
６．構造式

＜メタラキシル＞



（D：L＝1：1）

＜メタラキシル M＞



（D 体）

７．開発の経緯

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胞子形成の阻害である。

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、セロリ等）がなされている。

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}C で均一に標識したもの（以下「^{14}C-メタラキシル M」、「^{14}C-メタラキシル」及び「^{14}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}C-メタラキシル M 又は ^{14}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}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）

表１　薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	^{14}C-メタラキシル M				^{14}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}（μg/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
$AUC_{0\text{-}48}$（μg･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）

②　分布

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、^{14}C-メタラキシル M 又は ^{14}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 μg/g）及び雌の肺（0.009～0.010 μg/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}C-メタラキシル M では雌雄とも肝臓（0.456～0.562 μg/g）のみ、^{14}C-メタラキシルでは雌雄とも肝臓（0.307～0.743 μg/g）及び脂肪（0.246～0.286 μg/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}C-メタラキシル M 又は ^{14}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}C-メタラキシル M 又は ^{14}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}C-メタラキシル M 又は ^{14}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}C-メタラキシル M 及び ^{14}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僅かに高かった。（参照 19）

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）		^{14}C-メタラキシル M				^{14}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

*：尿の値はケージ洗浄液を含む。

（2）メタラキシル

① 吸収

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 時間における吸収率は 92～95%と推定された。（参照 19、20）

② 分布

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に ^{14}C-メタラキシルを 1.0 mg/kg 体重(以下、[1.(2)]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、体内分布試験が実施された。

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 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（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能濃度は低かった。（参照 19、20）

③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-メタラキシルを低用量又は高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与又は反復経口投与し、投与後 4～36 時間の尿及び投与後 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。

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、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、多くはグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体であった。

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、主要代謝物として D 及び I が合量で 7.1～11.0%TAR 認められた。他の代謝物は 4.9%TAR 以下、抱合体は 3.6～17.8%TAR であった。

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。(参照 19、20)

④ 排泄

a．尿及び糞中排泄試験

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

された。

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 54.2～63.6%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）

ｂ．胆汁中排泄及び腸肝循環試験

胆管カニューレを施した SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に ^{14}C-メタラキシルを 2 若しくは 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、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄率は表 3 に示されている。

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 体重投与群で顕著であった。

表 3　胆汁中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	^{14}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	－	－

－：試料なし

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（メタラキシルとして 1.39 mg）採取し、胆管カニューレを施した別の SD ラット（雌雄各 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 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 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、雌で 6.3%TAR であった。（参照 19、20）

２．植物体内運命試験

（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）

レタス（品種：Sunny）に、^{14}C-メタラキシル M 又は ^{14}C-メタラキシルを 10 日間隔で 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：600 g ai/ha）し、植物体内運命試験が実施された。

各試料における鏡像異性体比は表 4 に示されている。

メタラキシル M 処理区における鏡像異性体比は、レタス及び土壌中ともに試験期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。土壌中では、親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。

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

－：分析せず

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。

総残留放射能濃度は、両処理区でほとんど差が認められなかった。また、放射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 C1、E 及び E の抱合体が認められた。

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、同等であると考えられた。（参照 19）

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

（2）レタス（メタラキシル）

温室栽培のレタス（品種：Suzanne）に、^{14}C-メタラキシルを 2 週間隔で 2 回、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実施された。

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 であった。このうち、親化合物は 18.2%TRR（1.02 mg/kg）であった。主要代謝物は E 及び D であり、それぞれ抱合体も含めて 22.1 及び 10.1%TRR であった。他に B、C1、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 であっ

た。

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* -脱アルキル化並びに糖との抱合体形成であると考えられた。（参照 19、20）

（3）ぶどう（メタラキシル）

ぶどう（品種：Riesling 種及び Sylvaner 種）に、^{14}C-メタラキシルを 2 週間隔で 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。

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。

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、主要代謝物は E であった。

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の抱合体形成であると考えられた。（参照 19、20）

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)

*：いずれの代謝物についても抱合体を含む値。

（4）ばれいしょ（メタラキシル）

ばれいしょ（品種：Green Mountain）に、^{14}C-メタラキシルを 2 週間隔で 6 回（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、初回処理 24 時間後の葉部並びに最終処理 1 週間後の葉部及び塊茎を用いた植物体内運命試験が実施された。

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）

^{14}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 週後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）

^{14}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 2 日後に播種した。さらに播種 4 日後に灌注処理（3.35 mg）し、土壌混和 21 日後（移植時）、55 日後（出穂前）、97 日後（出穂後）及び 147 日後（収穫期）に採取された根部、茎葉部及び穂を用いた植物体内運命試験が実施された。

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たが、経時的に減少し、出穂後及び収穫期の各部位での残留放射能は 0.001 %TRR 未満～0.003 %TRR であった。収穫期玄米中の残留放射能は 0.001 %TRR 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。

水稲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

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 の生成と考えられた。（参照 19）

（7）水稲（メタラキシル）

^{14}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 120 mL の土壌に、発芽した水稲（品種：日本晴）の種子を約 130 粒播種した後、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。

処理された放射能の水稲体内への吸収は、処理 3 週後で 3.2%TAR、処理 5 週後で 12.7%TAR であった。

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、うち親化合物が 51.9%TRR（2.43 mg/kg）であった。代謝物として C1、E、F、I 及び J が 0.5～7.0%TRR 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、うち親化合物が 56.7%TRR（6.90 mg/kg）であった。代謝物の種類は処理 3 週後と同じであり、E が 12.3%TRR、他が各 1.4～6.0%TRR であった。

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。

水稲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。（参照 19、20）

3．土壌中運命試験

（1）好気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）

^{14}C-メタラキシル M 及び ^{14}C-メタラキシルを、シルト質埴土（スイス、河川及び池底より採取）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±2℃で最長 212 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。試験設計は表 9 に示されている。

表 9　好気的湛水土壌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）	^{14}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）	^{14}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）	^{14}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）	^{14}C-メタラキシル

各試験系の放射能回収率は 96.6～98.4%TAR であり、$^{14}CO_2$ の生成は 1.2～2.9%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。

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 であったが、処理 7 日後には 23.9%TAR と最大になり、試験終了時（処理 212 日後）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 に達した。

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 日後には 28.9%TAR と最大になった。

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 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、試験終了時には 16.2%TAR に達した。

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、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。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 日後には 19.4%TAR と最大になった。

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 及び 21.4 日であった。

好気的湛水土壌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（ラセミ体）となると考えられた。（参照 19）

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）好気的土壌中運命試験（メタラキシル M 及びメタラキシル）

^{14}C-メタラキシル M 及び ^{14}C-メタラキシルを、砂壌土（米国、カリフォルニア州）

に 1.51 mg/kg となるように添加し、約 25℃で最長 160 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

メタラキシル M 及びメタラキシルともに、好気的土壌中で徐々に分解し、いずれ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、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、95.4～109%TAR であった。

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。それに伴って分解物 C1 が生成し、試験終了時には 78.0%TAR と最大になった。

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し、処理 130 日後に 71.8%TAR と最大になった。

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等であると考えられた。（参照 19）

（３）好気的、好気的及び嫌気的、滅菌好気的土壌中運命試験（メタラキシル）

^{14}C-メタラキシルを、壌質砂土（ドイツ、Neuhoden）に乾土あたり 10 mg/kg となるように添加し、25℃の暗所下で 360 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験、好気的条件下で 30 日間インキュベート後に嫌気的条件下にし、合計で 89 日間インキュベートする好気的及び嫌気的土壌中運命試験及びメタラキシル処理前に滅菌した土壌を用い、89 日間インキュベートする滅菌好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌では、試験終了時（処理 360 日後）に残留していたメタラキシルは 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、試験終了時には 23.0%TAR であった。抽出残渣及び $^{14}CO_2$ が経時的に増加し、試験終了時にはそれぞれ 38.3 及び 25.3%TAR であった。推定半減期は 40 日であった。

好気的及び嫌気的土壌では、嫌気的条件下においてメタラキシルの分解速度は低下し、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。推定半減期は 68 日であった。好気的土壌と同様、主要分解物は C1 であり、試験終了時には 52.4%TAR に達していた。抽出残渣及び $^{14}CO_2$ の増加は見られなかったことから、これらの生成は好気的条件下に限られると考えられた。

滅菌好気的土壌では、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、メタラキシルの分解は土壌中の微生物に依存するものと考えられた。（参照 20）

（４）好気的土壌中運命試験（分解物 C1）

本試験は、メタラキシル M 及びメタラキシルの好気的土壌中運命試験[3. (2)]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、減衰が認められなかったことから、追加試験として実施された。

^{14}C-C1 を、砂壌土（ドイツ、ビルケンハイド）に乾土あたり 0.18 mg/kg となるように添加した後、最大容水量の約 40%の水分量に調整し、暗所下、20±2℃で最長 118 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

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 $^{14}CO_2$ の発生が認められ、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僅かであった。

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 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。

好気的土壌における C1 の主要分解経路は、CO_2 への変換であると考えられた。また、副経路として、J を経由した CO_2 への変換も考えられた。推定半減期は、直接 CO_2 へ変化した場合には 260 日、J 及び土壌結合残留物へ変化した場合には 68.5 日、この両方を考慮した場合には 54.2 日、土壌結合残留物がさらに CO_2 に変化した場合には 276 日と算出された。（参照 19）

（５）土壌吸着試験（メタラキシル M 及びメタラキシル）

① メタラキシル M

メタラキシル M（非標識）を用い、4 種類の国内土壌［軽埴土（宮城及び高知）、重埴土（茨城）、砂質埴壌土（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 0.679～19.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 44.1～646 であった。（参照 19）

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・埴壌土（北海道）、火山灰・シルト質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（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 Koc 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［砂壌土 2 種類（ドイツ及びスイス）、シルト質壌土 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 $K^{ads}oc$ 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 $K^{des}oc$ 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℃（pH 9 はさらに 25 及び 60℃）でインキュベートする加水分解試験が実施された。

メタラキシル M は 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℃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℃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℃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℃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℃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℃の 3 段階の温度で速度定数を測定し、20℃における推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 日であった。（参照 20）

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℃	>200	>200	>200	36	4.2
50℃	64	>200	>200	5	0.6
70℃	13	>200	30	0.8	0.1

③　メタラキシル②

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-メタラキシルを 10 mg/L となるように添加し、25±1℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5 では、加水分解は認められなかった。pH 7 では僅かな分解が認められ、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 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 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）

（２）水中光分解試験

①　メタラキシル M（緩衝液）

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に ^{14}C-メタラキシル M を 2.16 mg/L となるように添加し、25～26℃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^2、測定波長：300～400 nm）する水中光分解試験が実施された。

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 を占めていた。量的に極めて僅かであったため、特性は検討されなかった。（参照 8）

②　メタラキシル M（蒸留水及び自然水）

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

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、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}C-メタラキシルを 9.6 mg/L となるように添加し、31±7.9℃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^2）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、光分解は僅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}C-メタラキシルを 0.647 mg/L となるように添加し、約 25℃で最長 15 日間、キセノンアークランプ照射（光強度：48.0

W/m²、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。$^{14}CO_2$ 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・埴壌土（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・埴壌土		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・埴壌土		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

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 μg/L（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 mg/kg であった。

メタラキシル M の水産 PEC は 0.0079 μg/L （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 mg/kg 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非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 μg/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、すべ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 （μg/人/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）

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 (ﾍｷｿﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ 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^{-7}、 3×10^{-6}、 3×10^{-5} g/mL (*in vitro*)	3×10^{-6} g/mL	3×10^{-5} 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^{-6} g/mL	3×10^{-5} 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

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	3×10^{-7}、 3×10^{-6}、 3×10^{-5} g/mL (*in vitro*)	3×10^{-5} g/mL	－	影響なし	3×10^{-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

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

－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）メタラキシル M 原体

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 に示されている。（参照 10、17、19）

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_{50}（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_{50}（mg/L）		暴露中及び暴露終了直後：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	

（２）メタラキシル原体

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。（参照 20）

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_{50}(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、弯曲姿勢又は腹臥位、強直性間代性痙攣及び粗毛 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
	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、流延、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、弯曲姿勢又は腹臥位、粗毛、高用量群では強直性間代性痙攣 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_{50}(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	

（3）代謝物

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）

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_{50}(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

（4）原体混在物

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

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_{50}(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、筋緊張度の低下又は亢進、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

*：[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。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

（１）メタラキシル M

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。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson & Kligman の Maximization 法）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Closed 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。（参照 6、19）

（２）メタラキシル

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。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maurer らの Optimization 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あると考えられた。（参照 20）

１０．亜急性毒性試験

（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）

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 19 に示されている。

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、一般状態及び行動に異常は認められなかった。

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及び比重量[1]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毒性プロフィールを示した。（参照 6、13、19）

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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	・飲水量低下 ・ナトリウム及び Ure 低下、クロール増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大の程度増強	・飲水量増加 ・Ure 低下 ・肝絶対重量増加傾向 ・肝比重量増加	・飲水量増加 ・Alb 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
150 mg/kg 体重/日以上	・自発運動低下	・自発運動低下 ・小葉中心性肝細胞肥大	150 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比低下 ・脾髄外造血亢進
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）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

①　メタラキシル M

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、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。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。

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。

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：17.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 13、19）

②　メタラキシル（ⅰ）

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 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た。

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には認められなかった。

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（3.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 20）

③　メタラキシル（ⅱ）

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	・体重増加抑制、食餌効率低下 ・Ht 及び Hb 減少 ・A/G 比低下 ・T.Chol 及びカリウム増加 ・肝絶対重量増加	・摂餌量低下 ・RBC 及び Ht 低下 ・A/G 比、TP 及び Alb 低下 ・Glu 及び T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加
1,250 ppm 以上	・肝比重量増加	・体重増加抑制、食餌効率低下 ・肝比重量増加
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

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と関連し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。

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織学的検査は実施されなかった。

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 1,250 ppm（96.2 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（21.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 19）

（５）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、メタラキシル）

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 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。

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：7.41 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、8、13、14、20）

（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット、メタラキシル M）

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、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た。

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。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たが、剖検又は病理組織学的所見は認められなかった。

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/日であると考えられた。（参照 6、19）

（７）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C1）

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、10、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC・0.1%Tween80 水溶液に懸濁）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 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。

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、検体投与との関連はみられなかった。

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 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、

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

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）

（８）28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 J）

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、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC・0.1%Tween80 水溶液に懸濁）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 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。

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。

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、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。

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）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）2 年間慢性毒性試験（イヌ、メタラキシル）

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、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。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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切迫と殺例はなかった。

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、結合組織増生、色素沈着等が散見されたが、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れた。

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/日であると考えられた。（参照 6、13、19、20）

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	・強直性痙攣及び流涎（うち 2 例死亡） ・Ht、Hb 及び RBC 低下 ・ALP、ALT、Alb、TP、A/G 比、及びカルシウム増加、Glob 低下 ・肝及び腎絶対及び比重量増加	・強直性痙攣及び流涎（うち 2 例死亡） ・Ht、Hb 及び RBC 低下 ・ALP、ALT、Alb、TP、A/G 比、及びカルシウム増加、Glob 低下 ・肝比重量増加
8.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（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）

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。

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。

腫瘍性病変には、検体投与の影響は認められなかった。

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）

（3）2 年間発がん性試験（マウス、メタラキシル）

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。

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。

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。

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）

１２．生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖試験（ラット、メタラキシル）

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_1 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_{1C} 及び F_{2B}）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_1 世代雄で体重増加抑制が認められたが、F_2 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_1 雄：106 mg/kg 体重/日、F_1 雌：127 mg/kg 体重/日、F_2 雄：99.2 mg/kg 体重/日、F_2 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。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

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 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。催奇形性は認められなかった。（参照 20）

③ メタラキシル（追加試験）

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 6～15 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[2]、1%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/日以上投与群で鎮静、痙攣、正向反射の消失、活動性低下、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かったが、検体投与の影響と考えられた。

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れ、検体投与との関連が示唆された。

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。（参照8、13、20）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

① メタラキシル

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実施された。

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。催奇形性は認められなかった。（参照 19、20）

② メタラキシル（追加試験）

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 に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

---

[2] 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
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-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
in vivo	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）

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
in vitro	DNA 修復試験①	*Bacillus subtilis* （H17、M45 株）	20～5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	DNA 修復試験②	*B. subtilis* （H17、M45 株）	10～5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験①	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*hcr* 株）	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験②	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*hcr* 株）	5,000～25,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験③	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*hcr* 株）	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-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
in vivo	小核試験①	チャイニーズハムスター （骨髄細胞） （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	Tif:MAGf マウス （骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	78.1、156、313 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（3）代謝物

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 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試験が実施された。

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）

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	*B. subtilis* （H17、M45 株）	75～2,500 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100 株）	100～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
C1	DNA 修復試験	*B. subtilis* （H17、M45 株）	150～10,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験①	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験②	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
E	DNA 修復試験	*B. subtilis* （H17、M45 株）	75～2,500 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	復帰突然 変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100 株）	100～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
H	復帰突然 変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
J	復帰突然 変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-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$^{+/-}$）	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

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（4）原体混在物

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ンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

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）

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	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2、WP2*uvr*A 株）	100～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
[5]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
[8]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2、WP2*uvr*A 株）	100～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
[9]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
[10]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
[12]	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvr*A 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	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

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：[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。

１４．その他の試験

（１）ラットの肝臓における酵素誘導試験（メタラキシル）

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 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、肝薬物代謝酵素活性（チトクローム b_5 及び P450（CYP）、アミノピリン *N*-デメチラーゼ（APDM）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 DNCB GSN-トランスフェラーゼ活性）について検討された。

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 7 日間投与群では、チトクローム b_5 活性を除くいずれの酵素活性も有意に上昇した。また、40 mg/kg 体重/日の 7 日間投与群では、チトクローム b_5 及び NADPH-チトクローム C リダクターゼ活性を除くいずれの酵素活性も僅かに上昇した。(参照 6、20)

（2）メタラキシルの *in vitro* 肝細胞毒性試験

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、非タンパクスルフヒドリル（NPSH）、LDH、マロンジアルデヒド（MDA）及び ATP 含有量について検討された。

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細胞毒性を示さなかった。（参照 13）

（3）ラットの心臓に対する影響（*in vivo*）

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。試験設計は表 26 に示されている。

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

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、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、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拍数が減少した。

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かった。（参照 6、13）

（4）ラットの心臓に対する影響（*in vitro*）

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 μmol（溶媒：DMSO）加え、室温で 30 分間培養後、モノアミンオキシダーゼ（MAO）活性について検討された。

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）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、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た。また、今回新たに提出された植物代謝試験等を用いて、追加評価を実施した。

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キシル M はいずれも速やかに吸収、排泄され、吸収率はそれぞれ 48%以上及び 37%以上であった。両化合物とも、雄では糞中、雌では尿中への排泄がやや高かった。メタラキシルの糞及び尿中で認められた親化合物は 1.8%TAR 以下と低く、メタラキシルの主要代謝物は D であった。体内における総残留放射能は、両化合物とも 0.16～0.55%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、体内分布及び代謝に差は認められなかった。

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。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。

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 7 日後に収穫しただいこん（葉）で認められた 14 mg/kg（海外）、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（国内）であった。

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）、メタラキシル M で 0.00028 mg/kg（非水田）であった。

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、暴露評価対象物質に含めないこととした。

各試験における無毒性量等は表 27 に示されている。

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、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。

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

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 体重/日）[1)]					
				JMPR	米国	豪州	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 （農薬抄録）
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	91		17		雄：16.8 雌：17.9	雄：16.8 雌：17.9
			雄：0、1.72、3.50、16.8、44.8、90.5 雌：0、1.86、3.71、17.9、49.2、95.0	毒性所見なし		雄：肝細胞封入体 雌：肝細胞肥大		雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大	雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大
		ﾒﾀﾗｷｼﾙ①	0、50、250、1,250 ppm	79	17			雄：16.2 雌：3.5	雄：16.2 雌：3.5
			雄：0、3.2、16.2、79.3 雌：0、3.5、17.7、85.6	毒性所見なし	雄：摂餌量低下 雌：肝細胞肥大			雄：体重増加抑制及び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	雄：体重増加抑制及び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大
		ﾒﾀﾗｷｼﾙ②	0、10、50、250、1,250 ppm	0.66（参考）		0.7		雄：71.8 雌：73.9	雄：71.8 雌：73.9
			雄：0、0.66、3.51、15.4、71.8 雌：0、0.67、3.56、15.8、73.9	副腎重量増加 注）評価に用いず		副腎重量増加		毒性所見なし	毒性所見なし
		ﾒﾀﾗｷｼﾙ③	0、50、250、1,250、9,380 ppm					雄：15.6 雌：17.5	雄：15.6 雌：17.5
			雄：0、3.15、15.6、79.8、605 雌：0、3.43、17.5、87.0、646					雌雄：肝比重量増加等	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）	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	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）		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）	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）
	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_1 雄：0、4.1、20.9、106 F_1 雌：0、4.8、23.0、127 F_2 雄：0、4.0、19.7、99.2 F_2 雌：0、4.7、23.2、124	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）		親動物及び児動物 P 雄：77.6 P 雌：92.9 F_1 雄：106 F_1 雌：127 F_2 雄：99.2 F_2 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 P 雄：77.6 P 雌：92.9 F_1 雄：106 F_1 雌：127 F_2 雄：99.2 F_2 雌：124 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		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）
		ﾒﾀﾗｷｼﾙ	0、20、60、120	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				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：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）
		ﾒﾀﾗｷｼﾙ (追加試験)	0、50、250、400	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	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）		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）
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	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）		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）	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）

ウサギ	発生毒性試験	ﾒﾀﾗｷｼﾙ	0、5、10、20	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		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）	母動物及び胎児 20 毒性所見なし（催奇形性は認められない）
		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		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）
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	7.3 ALP 増加等		7.6 ALP 増加等		雄：7.25 雌：7.93 雌雄:ALP 増加並びに肝絶対及び比重量増加	雄：7.25 雌：7.93 雌雄：ALP 増加並びに肝絶対及び比重量増加
	6 か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	7.8 ALP 増加等	7.4 ALP 増加等	8.0 ALP 増加等	7.41	雄：7.80 雌：7.41 雄：ALP 増加 雌:ALP 及び肝対脳重量比増加	雄：7.80 雌：7.41 雄：ALP 増加 雌：ALP 及び肝対脳重量比増加

	2 年間 慢性毒性 試験	ﾒﾀﾗｷｼﾙ	雌雄：0、0.8、8.0、80	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		雌雄：8.0 雌雄：強直性痙攣及び流涎を伴う死亡等	雌雄：8.0 雌雄:強直性痙攣及び流涎を伴う死亡等
ADI（cRfD）				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	NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022	NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022
ADI 設定根拠資料				イヌ 2 年間 慢性毒性試験	イヌ 6 か月間 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 か月間 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	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験

／：用いた資料に記載なし

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

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。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

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	*N*-(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	*N*-(カルボキシカルボニル)-*N*-(2,6-ジメチルフェニル)アラニンメチルエステル
	N	CGA 67867	*N*-(2,6-ジメチルフェニル)アラニン
原体混在物	[2]	CGA 226046	（原体混在物）
	[5]	CGA 363736	（原体混在物）
	[8]	CGA 132689	（原体混在物）
	[9]	CGA 64188	（原体混在物）
	[10]	CGA 100645	（原体混在物）
	[12]	CGA 226048	（原体混在物）

＜別紙 2：検査値等略称＞

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 *N*-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_{max}	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_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MAO	モノアミンオキシダーゼ
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
$T_{1/2}$	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_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

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 G (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 SC (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 G (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 G (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 G (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 G (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 G (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		

G：粒剤、SC：フロアブル

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

WP：水和剤

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

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 ＋ 220SP×4	5	7	0.08-4.3
	6			14	0.06-4.0
	1	2,200G ＋ 220SP×4	5	4	0.44
	6			5	<0.05-3.3
	1			7	0.1
	1	4,400G ＋ 440SP×4	5	4	0.89
	4			5	0.12-4.9
	1			7	0.21
	5	2,200EC ＋ 220SP×4	5	7	0.08-4.25
	4			14	0.06-3.99
	1	2,200EC ＋ 220SP×5	6	7	0.50
	1			14	0.18
非結球レタス 1982-89 年	9	2,200EC ＋ 220SP×4	5	5	0.71-3.8
	5	2,200G ＋ 220SP×4	5	5	0.82-3.6
	5	4,400EC ＋ 440SP×4	5	5	0.58-8.4
	2	4,400G ＋ 440SP×4	5	5	2.7-4.1
セロリ 1988-89 年	7	2,200EC ＋ 220SP×4	5	5	0.42-2.1
	4	2,200G ＋ 220SP×4	5	5	0.42-11*
	4	4,400EC ＋ 440SP×4	5	5	1.1-2.5
	2	4,400G ＋ 440SP×4	5	5	1.3-11*
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985 年	4	2,200EC ＋ 220SP×2	3	0	<0.05-0.51
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985 年	1	4,400EC ＋ 440SP×2	3	0	0.28
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985 年	3	2,200EC ＋ 220SP×4	5	7	<0.05-0.07
	1			9	0.11
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985 年	2	4,400EC ＋ 440SP×4	5	7	<0.05-0.05
	1			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

注）SL：液剤、WG：顆粒水和剤、WP：水和剤

*****：高温のため試料調製に府手癖綱。

＜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)
ばれいしょ	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

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、摂取量は当該残留値と農産物摂取量から求めた。

・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）

＜参照＞

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）
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
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 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
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 ジャパン株式会社（2007 年）一部公表予定
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 ジャパン株式会社（2007 年）一部公表予定
6　JMPR : Pesticide residues in food -2002 METALAXYL AND METALAXYL -M（2002 年）
7　JMPR：Pesticide residues in food -1982 METALAXYL（1982 年）
8　US EPA：Reregistration Eligibility Decision (RED) for Metalaxyl（1994 年）
9　US EPA：Federal Register / Vol. 60, No. 220 / Wednesday, November 15, 1995 / Rules and Regulations 57361（1995 年）
10　US EPA：Federal Register / Vol. 60, No. 239 / Wednesday, December 13, 1995 / Rules and Regulations 63958（1995 年）
11　US EPA：Federal Register / Vol. 60, No. 244 / Wednesday, December 20, 1995 / Rules and Regulations 65579（1995 年）
12　US EPA：Federal Register / Vol. 65, No. 186 / Monday, September 25, 2000 / Rules and Regulations 57550（2000 年）
13　Australia NRA：Toxicology Evaluation for Metalaxyl-M（1997 年）
14　Health CANADA：Proposed Re-evaluation Decision for Metalaxyl and Metalaxyl-M（2007 年）
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）
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）
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（平成 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号）
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）
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 年）、一部公表予定
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 ジャパン株式会社（2010 年）、一部公表予定
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
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：シンジェンタ ジャパン株式会社（2010 年）、非公表
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
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
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