

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

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
(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)	19
(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
(4) 好氣的土壌中運命試験 (分解物G1)	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. 土壤残留試験	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 C1)	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 <i>in vitro</i> 肝細胞毒性試験	43

(3) ラットの心臓に対する影響 (<i>in vivo</i>)	43
(4) ラットの心臓に対する影響 (<i>in vitro</i>)	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

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

ーメフェノキサム[※]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
 2011年 7月 7日 第389回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

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)	(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

(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

<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)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 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)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

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

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

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

(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

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、たばこ及び水稻）、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

<メタラキシール>

和名：メタラキシール

英名：metalaxyl (ISO 名)

<メタラキシール M>

和名：メタラキシール M

英名：metalaxyl-M (ISO 名)

3. 化学名

<メタラキシール>

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

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

<メタラキシール 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- $\{[(2,6\text{-ジメチルフェニル})\text{メトキシアセチル}]\text{アミノ}\}$
プロピオナート

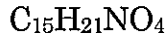
英名：methyl (*R*)-2- $\{[(2,6\text{-dimethylphenyl})\text{methoxyacetyl}]\text{amino}\}$
propionate

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>

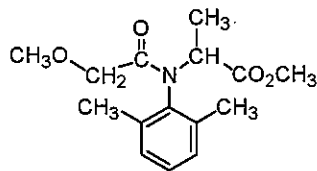


5. 分子量 <メタラキシル及びメタラキシル M 共通>

279.34

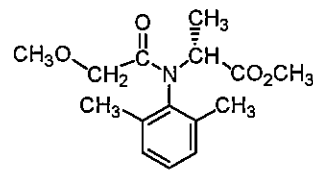
6. 構造式

<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孢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} ($\mu\text{g/g}$)	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
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）

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

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、¹⁴C-メタラキシル M では雌雄とも肝臓 (0.456~0.562 µg/g) のみ、¹⁴C-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、¹⁴C-メタラキシル M 又は ¹⁴C-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。

¹⁴C-メタラキシル M 又は ¹⁴C-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 ¹⁴C-メタラキシル M 又は ¹⁴C-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。

¹⁴C-メタラキシル M 及び ¹⁴C-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 $\mu\text{g/g}$)及び肝臓(0.0037~0.010 $\mu\text{g/g}$)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 $\mu\text{g/g}$)及び肝臓(0.64~0.98 $\mu\text{g/g}$)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 が含量で 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、¹⁴C-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、¹⁴C-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、¹⁴C-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)

¹⁴C-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)

¹⁴C-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) 水稻 (メタラキシル)

¹⁴C-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 の土壤に、発芽した水稻 (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稻体内への吸収は、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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験 (メタラキシル M 及びメタラキシル)

¹⁴C-メタラキシル M 及び ¹⁴C-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°C で最長 212 日間インキュベートする好氣的湛水土壤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 好氣的湛水土壤中運命試験の試験設計

試験系	供試土壤	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、¹⁴CO₂ 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。

好氣的湛水土壤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) 好氣的土壤中運命試験（メタラキシル M 及びメタラキシル）

¹⁴C-メタラキシル M 及び ¹⁴C-メタラキシルを、砂壤土（米国、カリフォルニア州）