

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 (<i>in vitro</i>)	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14に示されている。(参照8、10、17)

表14 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、痙攣または強直性痙攣、異常発声、呼吸音及びチアノーゼ、振戦(雄)または過敏性(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
	TifMAG 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食後：軽度の浅呼吸、不穩、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15に示されている。(参照9)

表15 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、彎曲姿勢あるいは腹臥位、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
	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

	TFMAG 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、彎曲姿勢あるいは腹臥位、粗毛、高用量群では強直性間代性筋痙攣 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、腹臥または横臥位姿勢、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、腹臥または横臥位姿勢 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 16 に示されている。(参照 8)

表 16 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 17 に示されている。(参照 8)

表 17 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

* : [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 8、10)

(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 9)

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 また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 18 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²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 8、10、17)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 18 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"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・Ure 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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、輪状また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 8、17）

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 9）

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、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 9)

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 19 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 9)

表 19 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"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 増加なら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 8、10、17)

(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) であるとと考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 8)

(5) 6 カ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 カ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 カ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) であるとと考えられた。(参照 9、10、12、17、18)

(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、剖検あるい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/日であるとと考えられた。(参照 8、10)

(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 8、10)

(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 8、10)

1.1. 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 20 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、結合織増生、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 8~10、17)

表 20 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"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 8、9、17）

(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 8～10、17）

1.2. 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 F₁ 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 F₁ 世代雄で体重増加抑制が認められたが、F₂ 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、F₁ 雄 : 106 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 127 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 99.2 mg/kg 体重/日、F₂ 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 8~10、12、17)

(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 8、10)

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 9)

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³、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 9、12、17)

(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 8、9)

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]よりも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。

³ 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。