

に採取した葉、処理 133 日後に採取した塊茎、処理直後及び成熟期に採取した土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

両栽培における、ばれいしょ及び土壌試料中放射能分布は表 22 に示されている。

温室栽培においては、成熟期の塊茎中放射能は、0.36 mg/kg であった。成熟期の葉及び塊茎中、64.5~78.3%TRR の放射能が抽出画分に存在し、そのうち 90%以上が水溶性であった。

土壌① (0~3 cm 深) 中には、処理直後に親化合物が 94.5%TRR 存在したが、成熟期には 14.0%TRR に減少した。分解物として処理直後には U が、成熟期には B、U 及び Z が存在したが、いずれも 2%TRR 未満であった。試験終了時には、土壌中の 55.9%TRR が非抽出性放射能であった。

圃場栽培においては、成熟期の塊茎中放射能は、0.04 mg/kg であり、可食部への移行はごくわずかであると考えられた。成熟期の葉及び塊茎中、81.7~91.1%TRR の放射能が抽出画分に存在し、そのうち 80%以上が水溶性であった。

土壌①中には、処理直後に親化合物が 92.1%TRR 存在したが、成熟期には 10.5%TRR に減少した。成熟期には、土壌中の 73.2%TRR が非抽出性であった。

成熟期の葉及び塊茎抽出物は、多くの代謝画分に分画され、葉では N(10.7%TRR)、K (8.4%TRR)、O (6.5%TRR) 及び L (6.2%TRR) が、塊茎では O (13.6%TRR)、Z (7.0%TRR) 及び B (6.5%TRR) が主要代謝物であった。(参照 24)

表 22. ばれいしょ及び土壌試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	葉			塊茎			土壌		
	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	①	②	③
温室試料									
処理直後	/	/	/	/	/	/	9.48	1.60	1.92
処理 27 日後	1.51	91.1%	6.3%	/	/	/	/	/	/
59	1.45	82.0%	6.1%	/	/	/	/	/	/
109	2.70	78.3%	12.9%	0.36	64.5%	27.1%	3.40	1.47	1.11
圃場試料									
処理直後	/	/	/	/	/	/	0.68	0.10	0.21
処理 45 日後	0.08	98.1%	6.9%	/	/	/	/	/	/
63	0.12	85.8%	6.4%	/	/	/	/	/	/
133	0.29	91.1%	9.2%	0.04	81.7%	15.9%	0.53	0.12	0.10

注) 温室及び圃場土壌①: 0~3 cm 深 ②: 3~6 cm 深 ③: 6~8 cm 深

*: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、葉または塊茎における総残留放射能 (TRR) を 100%としたときの割合 (%)

/: 試料採取せず

(9) ばれいしょ及びとうもろこし (ラセミ体)

温室栽培のばれいしょ (品種: Red Pontiac) の植付け直前から、¹⁴C-メトラクロールを3回処理し、初回処理161日後 (成熟期) までに採取した葉、塊茎及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

また、温室栽培のとうもろこし (品種: 3055) の播種直前から、¹⁴C-メトラクロールを3回処理し、初回処理155日後 (成熟期) までに採取した茎葉、穂軸、子実及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

試験条件は表23に示されている。

表23 試験条件

作物	処理	処理時期*	処理方法	処理量	試料採取時期** (採取部位)
ばれい しょ	①	植付け直前	土壌混和	2,260 g ai/ha	29、66、99、161日後 (茎葉)
	②	植付け31日後	茎葉散布	1,390 g ai/ha	66、99、161日後 (塊茎)
	③	植付け66日後	土壌灌注	1,590 g ai/ha	0、31、67、99、161日後 (土壌)
とうも ろこし	①	播種直前	土壌混和	2,260 g ai/ha	29、98、155日後 (茎葉)
	②	播種74日後	茎葉幹注入	3.59 mg/植物	98、155日後 (穂軸)
	③	播種101日後	茎葉幹注入	3.59 mg/植物	155日後 (子実) 0、98、155日後 (土壌)

注) *: ばれいしょ及びとうもろこしは、初回処理当日に植付けまたは播種した。

** : 初回処理後日数で示した。

ばれいしょ試料中放射能分布は表24に、とうもろこし試料中放射能分布は表25に示されている。

ばれいしょでは、茎葉部の残留放射能濃度はほぼ一定であったが、非抽出残渣中の放射能が経時的に増加した。抽出性放射能の大部分 (75%以上) は水溶性であった。塊茎では、残留放射能濃度は時間とともに減少し、成熟期で0.1 mg/kgであった。塊茎においても、抽出性放射能の大部分 (86%以上) が水溶性であった。

とうもろこしでは、茎葉幹に2回、メトラクロールを注入したが、子実中の放射能濃度は0.064 mg/kgと低かった。茎葉、穂軸及び子実中抽出性放射能の大部分 (78%以上) は、水溶性であった。

土壌中の放射能濃度は、ばれいしょ栽培区及びとうもろこし栽培区でいずれも経時的に減少する傾向が認められ、成熟期 (ばれいしょで初回処理161日後、とうもろこしで初回処理155日後) の土壌中放射能濃度は、それぞれ1.73及び0.80 mg/kgであった。

成熟期のばれいしょ茎葉及びとうもろこし穂軸中の代謝物分析を実施した結果、両試料で代謝物パターンは類似しており、両植物における代謝経路はほぼ同じであると考えられた。(参照25)

表 24 ばれいしょ試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	茎葉			塊茎		
	全体	抽出 画分*	未抽出 残渣*	全体	抽出 画分*	未抽出 残渣*
初回処理 29 日後	1.48	96.7%	3.3%	/	/	/
66	1.76	92.7%	7.3%	0.35	80.4%	19.7%
99	1.55	90.7%	9.3%	0.21	79.3%	20.7%
161	1.73	87.0%	13.0%	0.10	68.2%	31.8%

注) *: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、茎葉または塊茎における総残留放射能 (TRR) を 100%としたときの割合 (%)

/: 試料採取せず

表 25 とうもろこし試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	葉			穂軸			子実		
	全体	抽出 画分*	未抽出 残渣*	全体	抽出 画分*	未抽出 残渣*	全体	抽出 画分*	未抽出 残渣*
初回処理 29 日後	1.43	95.9%	4.1%	/	/	/	/	/	/
98	1.46	92.5%	7.5%	0.05	77.1%	23.0%	/	/	/
155	8.56	81.0%	10.5%	0.16	66.1%	33.9%	0.06	50.9%	49.1%

注) *: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、葉、穂軸または子実における総残留放射能 (TRR) を 100%としたときの割合 (%)

/: 試料採取せず

(10) だいず (温室①: ラセミ体)

温室栽培のだいず (品種: Lee 68) の播種直後に、¹⁴C-メトラクロールを混和した土壌を表層に広げ (2,240 g ai/ha 相当)、処理 4、8、12 及び 16 週後 (成熟期) に採取した茎及び 3 種類の深さから採取した土壌、処理 16 週後に採取した子実、豆かす及びだいず油を試料として、植物体内運命試験が実施された。

だいず及び土壌試料中放射能分布は、表 26 に示されている。

だいず茎中の放射能濃度は経時的に増加し、成熟期で 2.66 mg/kg であった。抽出性放射能の大部分 (72%以上) が水溶性であった。

土壌中放射能は、経時的に表層より深い部分で放射能濃度が増加した。

成熟期のだいず茎試料及び豆かすの抽出物中の代謝物を分析した結果、とうもろこしと同じ 8 種の代謝画分が存在した。(参照 26)

表 26 だいず及び土壤試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	葉			子実	豆かす	だいず油	土壤		
	全体	抽出画分*	未抽出残渣*				①	②	③
処理 4 週後	1.66	90.4%	12.7%	/	/	/	2.41	0.04	0.10
8 週後	3.26	—	—	/	/	/	2.05	0.24	0.16
12 週後	1.71	99.3%	9.9%	/	/	/	0.81	0.25	0.21
16 週後	2.66	95.3%	9.0%	0.17	0.14	0.01	0.71	0.56	0.43

注) 土壤①: 0~3 cm 深 ②: 3~6 cm 深 ③: 6~9 cm 深

*: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、葉における総残留放射能 (TRR) を 100% としたときの割合 (%)

/: 試料採取せず —: 分析せず

(11) だいず (温室②: ラセミ体)

温室栽培のだいず (品種: Corsoy) の播種直後に、¹⁴C-メトラクロールを混和した土壤を表層に広げ (2,240 g ai/ha 相当)、処理 104 日後 (成熟期) に採取した茎、さや及び子実ならびに試験開始時及び成熟期に採取した土壤を試料として、植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中放射能分布は表 27 に、土壤試料中放射能分布は表 28 に示されている。

成熟期の子実中放射能濃度は 0.49 mg/kg であった。茎、さや及び子実中抽出性放射能の大部分 (75%以上) が水溶性であった。(参照 27)

表 27 だいず試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	葉			さや			子実		
	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	全体	抽出画分*	未抽出残渣*
処理 104 日後	7.35	90.1%	14.0%	3.32	73.4%	16.8%	0.49	80.7%	18.0%

注) *: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、葉、さやまたは子実における総残留放射能 (TRR) を 100% としたときの割合 (%)

表 28 土壤試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	土壤		
	①	②	③
処理直後	3.87	—	—
処理 14 週後	2.53	0.07	0.05

注) 土壤①: 0~3 cm 深 ②: 3~6 cm 深 ③: 6~8 cm 深

—: 分析せず

(12) だいず (圃場: ラセミ体)

圃場栽培のだいず (品種: Wayne) の播種直後に、¹⁴C-メトラクロールを混和した土壌を表層に広げ (2,240 g ai/ha 相当)、処理 14 週後 (成熟期) に採取した茎、さや及び子実ならびに試験開始時と成熟期に採取した土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中放射能分布は表 29 に、土壌試料中放射能分布は表 30 に示されている。

成熟期の子実中の放射能濃度は 0.27 mg/kg であった。茎、さや及び子実中抽出性放射能の大部分 (79%以上) は水溶性であった。

土壌中放射能は、処理直後に比べ、成熟期には表層の放射能濃度が減少し、3 cm より深い部分の放射能濃度が増加した。

成熟期の茎試料及び子実の抽出物中の代謝物を分析した結果、とうもろこし及び温室栽培のだいずと同じ 8 種の代謝画分が存在した。また、だいず茎試料の加水分解後の試料からは、T、U 及び AN16 が検出された。(参照 28)

表 29 だいず試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	葉			さや			子実		
	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	全体	抽出画分*	未抽出残渣*	全体	抽出画分*	未抽出残渣*
処理 14 週後	10.8	79.1%	17.0%	0.69	79.2%	22.3%	0.27	64.9%	31.0%

注) *: 抽出画分及び未抽出残渣の値は、葉、さやまたは子実における総残留放射能 (TRR) を 100%としたときの割合 (%)

表 30 土壌試料中放射能分布 (mg/kg)

試料	土壌		
	①	②	③
処理直後	1.77	0.01	<0.01
処理 14 週後	0.49	0.27	0.19

注) 土壌①: 0~3 cm 深 ②: 3~6 cm 深 ③: 6~9 cm 深

(13) だいず (圃場: S体)

乳剤に調製した ¹⁴C-S 体を、だいず (品種: Mapple Arrow) の発芽前に、1,720 g ai/ha (通常施用量) または 5,170 g ai/ha (通常施用量の 3 倍量) の用量で散布 (散布翌日に播種)、通常量散布区では散布 19、57、75 及び 156 日後 (成熟期) に、3 倍量散布区では散布 156 日後に採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。また、乳剤に調製した ¹⁴C-S 体を、だいず (品種: Mapple Arrow) の 3 葉期に 0.6 mg ai/本の用量で茎幹部注入し、注入 1、7 及び 99 日後に採取した植物体を試料とした試験も実施された。

だいず試料中放射能分布及び主要代謝物は表 31 に示されている。

植物体中の親化合物は、通常量散布区の散布 19 日後の植物体において、0.02 mg/kg (1.8%TRR) 検出されたが、それ以外の試料中からは検出されなかった。

代謝物は、I_{3a} (ホモグルタチオン抱合体:代謝物 I と推定される)、J 及び V が、通常量散布区の植物体中で 10%TRR を超えて存在したが、それ以外に 10%TRR を超える代謝物は存在しなかった。各試料中には、16 以上の代謝画分が存在した。

3 倍量散布区の、成熟期試料の抽出物を加水分解した試料より、T、U 及び AN16 が同定された。

以上より、だいずにおける S 体の主要代謝経路として、ホモグルタチオンとの抱合を第一段階とするグルタチオン経路及びクロロアセチル側鎖の酸化を第一段階とする酸化経路が存在すると考えられた。(参照 29)

表 31 だいず試料中放射能分布及び主要代謝物 (mg/kg)

試験区		通常量散布区					3 倍量散布区		茎幹部 注入区
採取時期* (日)		19	57	75	156		156		99
試料		全体	全体	全体	茎	子実	茎	子実	茎
総残留放射能	mg/kg	1.15	1.15	1.46	2.02	0.23	7.30	0.69	6.77
抽出画分	%TRR	93.9	98.8	92.4	69.0	40.7	70.3	56.9	46.0
抽出画分中									
親化合物 (S 体)	%TRR	1.8	—	—	—	—	—	—	—
代謝物 I _{3a}	%TRR	15.6	2.8	—	—	—	—	4.3	1.5
J	%TRR	19.9	3.1	0.9	—	—	—	—	3.1
V	%TRR	2.5	15.0	13.8	9.9	2.4*	8.9	1.8	5.4
未抽出残渣	%TRR	6.1	4.9	7.6	26.0	49.9	22.9	42.4	90.9

注) —: 検出されず /: 分析せず *: 処理後の日数

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)

埴壤土 (スイス) を用いて、¹⁴C-メトラクロールを乾土あたり 5 mg/kg となるよう添加し、14 時間/日の人工光 (蛍光灯) 照射下、21°C でインキュベートする好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

各試験区の試験条件は表 32 に示されている。

表 32 各試験区の試験条件

試験区	試験条件
①	非滅菌好氣的土壤、4 週間インキュベート
②	非滅菌好氣的土壤、12 週間インキュベート
③	非滅菌好氣的土壤、4 週間インキュベート＋ 非滅菌嫌氣的土壤、8 週間インキュベート
④	滅菌好氣的土壤、12 週間インキュベート

試験終了時、試験区①、②及び③では、非抽出性放射能が 33.0～40.7%TAR であったが、試験区④では非抽出性放射能は 5.0%TAR であった。土壤中親化合物は、試験終了時に試験区①、②、③及び④でそれぞれ 16.1、7.4、5.1 及び 64.8%TAR であった。

分解物として、P 及び Q が存在した。P は、試験区④では 30.4%TAR であったが、①、②及び③では 1.0%TAR 以下であった。Q は、試験区④では定量限界未満であったが、①、②及び③では 17.2～18.3%TAR 存在した。また、¹⁴CO₂ が試験区①、②及び③で 2.3～4.8%TAR、④で 0.1%TAR 発生した。(参照 30)

(2) 好氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)

シルト質壤土/壤土 (スイス) を用いて、¹⁴C-メトラクロールを乾土あたり 3.3 または 0.33 mg/kg となるよう添加し、暗条件で 105 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

各試験区の試験条件は表 33 に示されている。

表 33 各試験区の試験条件

試験区	添加濃度	土壤湿度 (%FC)	温度 (°C)
①	3.3 mg/kg	60	20±2
②		30	20±2
③		60	10±2
④	0.33 mg/kg	60	20±2

各試験区における、土壤中放射能分布は表 34 に示されている。

いずれも、親化合物は速やかに減少し、試験終了時 (添加 105 日後) には、0～11.4%TAR であった。主要分解物は Q であり、試験区①では添加 28 日後に最大 18.5%TAR、②及び③では試験終了時にそれぞれ最大 34.9 及び 25.6%TAR、④では添加 14 日後に最大 19.2%TAR 存在した。Q 以外に、8 種以上の分解物が存在したが、10%TAR 以上存在する化合物はなかった。

¹⁴CO₂ 発生量は、試験終了時まで、試験区①で 14.2%TAR、試験区②、③及び④では 1.0～1.7%TAR であった。

本試験条件でのメトラクロールの推定半減期は、試験区①、②、③及び④で、そ

それぞれ 14、24、35 及び 7 日と算出された。(参照 31)

表 34 各土壤中放射能分布 (%TAR)

添加後 日数	試験区①				試験区②				試験区③				試験区④			
	計	抽出性		非抽出性	計	抽出性		非抽出性	計	抽出性		非抽出性	計	抽出性		非抽出性
		A*	Q			A*	Q			A*	Q			A*	Q	
0	98.7	94.6	0.0	1.4	101	98.6	0	1.3	98.7	94.6	0	1.4	101	97.3	0	1.6
105	47.4	0	7.7	34.2	71.2	4.3	34.9	24.5	69.5	11.4	25.6	22.5	40.6	4.0	2.7	41.8

注) A は、親化合物 (メトラクロール)

(3) 好氣的土壤中運命比較試験 (ラセミ体、S体)

砂壤土(米国)に、¹⁴C-メトラクロールまたは¹⁴C-S体を乾土あたり 1.3~1.4 mg/kg となるように混和処理し、暗条件下、25±1°Cでインキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。土壤は、非滅菌土壤及び滅菌土壤を用い、インキュベート期間は非滅菌土壤で6カ月、滅菌土壤で4カ月とした。

添加後の土壤中放射能分布は表 35 に、親化合物及び主要分解物の推移は表 36 に示されている。

メトラクロール及びS体添加区で、土壤中放射能分布に大きな差はなく、非滅菌土壤では、抽出性放射能は試験終了時にそれぞれ56.3及び61.4%TARであり、¹⁴CO₂が試験終了時までで19.8~20.2%TAR発生した。

主要分解物は、メトラクロール及びS体添加区いずれもQ及びVであり、Qは添加21日後に最大10.3~10.9%TAR、Vは添加2カ月後に最大10.7~12.4%TAR存在した。その他、メトラクロール及びS体添加区いずれも、分解物B、C、D、E、W、X及びYが存在したが、最大で10%TARを超える化合物はなかった。メトラクロール及びS体で、分解物の推移に差は認められなかった。

非滅菌土壤における推定半減期は、メトラクロール及びS体で、それぞれ7.5及び8.8日と算出された。(参照 32)

表 35 土壤中放射能分布 (%TAR)

標識体 土壤	¹⁴ C-メトラクロール						¹⁴ C-S体					
	非滅菌			滅菌			非滅菌			滅菌		
添加後 日数	抽出 性	非抽 出性	¹⁴ CO ₂	抽出 性	非抽 出性	¹⁴ CO ₂	抽出 性	非抽 出性	¹⁴ CO ₂	抽出 性	非抽 出性	¹⁴ CO ₂
0日	94.9	2.8	—	92.8	5.5	—	94.1	2.7	—	101	1.6	—
4カ月	66.2	6.1	17.1	89.6	1.7	—	66.7	5.3	16.6	91.3	10.4	—
6カ月	56.3	5.5	19.8				61.4	5.6	20.2			

注) — : 分析せず / : 試料採取せず

表 36 親化合物及び主要分解物の推移 (%TAR)

標識体 土壌	¹⁴ C-メトラクロール				¹⁴ C-S 体			
	非滅菌		滅菌		非滅菌		滅菌	
	親化合物	分解物		親化合物	親化合物	分解物		親化合物
Q		V	Q			V		
0日	91.4	—	—	91.3	92.0	0.3	—	97.9
21日	13.8	10.3	7.7	/	16.5	10.9	8.9	/
2カ月	6.1	8.8	10.7	/	8.0	7.8	12.4	/
4カ月	4.3	4.7	6.7	74.2	4.5	5.3	7.8	84.5
6カ月	3.0	2.7	5.8	/	3.3	3.6	6.7	/

注) —: 検出されず /: 試料採取せず

(4) 土壌吸着試験 (ラセミ体)

4種類の国内土壌 [黒ぼく土・砂質埴壤土 (北海道)、細粒黄色土・砂質埴壤土 (福島)、灰色台地土・砂壤土 (愛知) 及び砂丘未熟土・砂土 (宮崎)] を用いて、メトラクロールの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.40~2.53、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 70.7~184 であった。(参照 33)

(5) 土壌吸脱着試験 (S体)

4種類の米国土壌 (埴土、砂土、砂壤土及びシルト質壤土)、5種類のヨーロッパ土壌 [壤質砂土 (スイス)、砂土 (ドイツ) 及びシルト質壤土 (3種類: スイス)] 及び1種類の国内土壌 [火山灰土・砂壤土 (群馬)] を用いて、S体の土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} 、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} 、脱着係数 K_{des} 、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は表 37 に示されている。(参照 34~36)

表 37 各土壌における吸着係数及び脱着係数

供試土壌	吸着		脱着	
	K_{ads}	K_{oc}	K_{des}	K_{desoc}
米国土壌	0.3~4.7	110~369	1.3~8.0	357~740
ヨーロッパ土壌*	1.0~44.8	174~318	1.7~55.8	252~550
			3.1~65.4	330~1,030
国内土壌*	2.33	77	3.35	111
			4.59	152

注) *: 脱着係数の値は、上段: 1回目、下段: 2回目 (脱着処理を2回実施)

(6) 土壤吸着試験 (S-メトラクロール)

6種類の国内土壌 [砂質埴壌土 (北海道、福島及び高知)、埴土 (茨城)、砂壤土 (愛知) 及び壤質砂土 (宮崎)] を用いて、S-メトラクロールの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.31~6.62、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 87.3~247 であった。(参照 37)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (ラセミ体)

^{14}C -メトラクロールを、pH 1 (塩酸水溶液)、pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) の各水溶液に、100 mg/L となるように添加し、それぞれ 30、50 及び 70°C で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 1、5、7 及び 9 の各緩衝液中で、30°C ではメトラクロールの分解は認められず、50°C でも試験終了時に 80~90% TAR のメトラクロールが存在した。70°C では試験終了時のメトラクロールは 33% TAR 以下であった。pH 1、5、7 及び 9 の各緩衝液中で、30°C におけるメトラクロールの推定半減期は 200 日以上と算出された。

pH 13 では、30°C で 28 日間インキュベート後に、メトラクロールは 52% TAR に減少し、30°C での推定半減期は 32 日と算出された。(参照 38)

(2) 加水分解試験 (S体)

^{14}C -S 体を、pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 5 mg/mL となるように添加し、暗条件下、50°C で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの pH でも、S 体は試験期間中安定であり、25°C に換算した推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 39)

(3) 水中光分解試験 (自然水 : ラセミ体)

^{14}C -メトラクロールを、自然水 (池水、スイス、pH 8.0、滅菌) に 1.92 mg/L となるように添加し、 $25.0 \pm 0.39^\circ C$ で 25 日間キセノン光 (光強度 : $44.7 W/m^2$ 、測定波長 : 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

親化合物は徐々に分解し、試験終了時 (照射開始 25 日後) には 26.9% TAR に減少した。 $^{14}CO_2$ が試験終了時まで 20.2% TAR 発生した。分解物として 40 以上の成分が存在したが、いずれも 5% TAR 未満であった。分解物 B、B'、C 及び W の存在が確認された。暗条件下でメトラクロールの分解は認められなかった。

鏡像異性体 (エナンチオマー) の存在比は、試験期間を通じてほぼ R 体 : S 体 = 1 : 1 であり、鏡像異性体特異的な分解はないと考えられた。

メトラクロールの推定半減期は 10.1 日、東京における春の太陽光換算下に換算し

て 57.8 日と算出された。(参照 40)

(4) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水：ラセミ体)

非標識メトラクロールを、滅菌蒸留水及び自然水 (河川水、埼玉、pH 8.0、非滅菌) に 5 mg/L となるように添加し、25±2℃で 14 日間キセノン光 (光強度：36.9 W/m²、測定波長：300～400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時 (照射開始 14 日後)、蒸留水中及び自然水中の親化合物は、それぞれ 70.9 及び 23.8% TAR であった。暗所では、いずれの水試料中でも、親化合物の分解は認められなかった。

メトラクロールの推定半減期は、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 28.1 及び 7.0 日、東京における春の太陽光下に換算して、それぞれ 133 及び 33.2 日と算出された。(参照 41)

(5) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水：S-メトラクロール)

非標識 S-メトラクロールを、滅菌蒸留水及び自然水 (河川水、埼玉、pH 8.0、非滅菌) に 5 mg/L となるように添加し、25℃で 14 日間キセノン光 (光強度：36.9 W/m²、測定波長：300～400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時 (照射開始 14 日後)、蒸留水中及び自然水中の親化合物は、それぞれ 72.3 及び 22.2% TAR であった。暗所では、いずれの水試料中でも、親化合物の分解は認められなかった。

S-メトラクロールの推定半減期は、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 31.5 及び 6.3 日、東京における春の太陽光下に換算して、それぞれ 149 及び 29.9 日と算出された。(参照 42)

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験 (ラセミ体)

洪積土・埴壤土 (大阪)、火山灰土・壤土 (栃木)、洪積火山灰土・壤土 (千葉)、火山灰土・砂壤土 (北海道)、火山灰土・埴壤土 (岩手) 及び沖積土・壤土 (兵庫) を用いて、メトラクロール (ラセミ体) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 38 に示されている。(参照 43、44)

表 38 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日) **
			メトラクロール
容器内試験	2 mg/kg	洪積土・埴壌土	9.6 (39.2)
		火山灰土・壤土	18.7 (56.8)
圃場試験	2,000 ^{EC} g ai/ha	洪積火山灰土・壤土	20.1 (29.2)
		火山灰土・砂壌土	12.8 (20.8)
	1,200 ^{MG} g ai/ha	火山灰土・埴壌土	6 (39.6)
		沖積土・壤土	8 (61.8)

* : 容器内試験では純品、圃場試験では EC : 乳剤、MG : 細粒剤を使用

** : 数値はグラフより求めた。() 内は一次反応式から算定した推定半減期

(2) 土壤残留試験 (S-メトラクロール)

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び洪積土・砂壌土 (福島) を用いて、S-メトラクロール、分解物 Q 及び V を分析対象化合物とした土壤残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 39 に示されている。(参照 45)

表 39 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日) **
			S-メトラクロール+分解物
容器内試験	1 mg/kg	火山灰土・軽埴土	44 (108)
		洪積土・砂壌土	18 (83.5)
圃場試験	1,090 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	9 (38.7)
		洪積土・砂壌土	3 (21.7)

* : 容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

** : 数値はグラフより求めた。また () 内は一次反応式から算定した推定半減期

(3) 土壤残留比較試験 (ラセミ体、S-メトラクロール)

火山灰土・埴壌土 (岩手) 及び洪積土・砂壌土 (兵庫) を用いて、メトラクロール及びS-メトラクロールをそれぞれ処理、分析した土壤残留比較試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 40 に示されている。(参照 46)

表 40 土壌残留比較試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	処理化合物、濃度*	推定半減期 (日) **
容器内試験	火山灰土・埴壤土	メトラクロール 2 mg/kg	11 (43.9)
		S-メトラクロール 2 mg/kg	14 (39.6)
	洪積土・砂壤土	メトラクロール 2 mg/kg	9 (20.6)
		S-メトラクロール 2 mg/kg	11 (18.9)
圃場試験	火山灰土・軽埴土	メトラクロール 1,760 g ai/ha	9 (22.7)
		S-メトラクロール 1,090 g ai/ha	9 (30.7)
	洪積土・砂壤土	メトラクロール 1,760 g ai/ha	32 (34.7)
		S-メトラクロール 1,090 g ai/ha	26 (33.0)

*: 容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

**: 数値はグラフより求めた。() 内は一次反応式から算定した推定半減期

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

とうもろこし、だいず、えだまめ等を用いて、メトラクロール (ラセミ体)、代謝物の加水分解生成物 T 及び U 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。可食部におけるメトラクロールの最大値は、最終散布 116 日後に採取したにんじん (根部) の 0.01 mg/kg であった。また、可食部における T 及び U は、すべて定量限界未満であった。(参照 47~51)

上記の作物残留試験成績に基づき、メトラクロール (親化合物のみ) を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 41 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメトラクロールが最大の残留を示す使用条件で、今回 S-メトラクロールについて新規申請された作物 (とうもろこし、飼料用とうもろこし、かんしょ、えだまめ、だいず、らっかせい、いんげんまめ、さやいんげん、てんさい、キャベツ、ばれいしょ、こんにやく、ソルガム) を含む全適用作物に使用され、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 41 食品中より摂取されるメトラクロールの推定摂取量

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	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
にんじん	0.01	24.6	0.25	16.3	0.16	25.1	0.25	22.3	0.22
合計			0.25		0.16		0.25		0.22

- ・にんじんの残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のメトラクロールの平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査 (参照 122～124) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたメトラクロールの推定摂取量 (μg/人/日)
- ・とうもろこし、だいず、あずき、いんげんまめ、らっかせい、ばれいしょ、さといも、かんしょ、やまのいも、こんにゃくいも、てんさい、だいこん、かぶ、キャベツ、たまねぎ、えだまめ、うど、ソルガムは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。

(2) 作物残留試験 (ラセミ体及び S-メトラクロールの比較試験)

とうもろこしを用いて、メトラクロール及び S-メトラクロールを分析対象化合物とした作物残留比較試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。

メトラクロール及び S-メトラクロールは、すべて定量限界未満であった。(参照 52、53)

表 42 作物残留比較試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					メトラクロールまたは S-メトラクロール			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (未成熟子実) 1999 年度	1	メトラクロール	1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	2,030 ^{EC}	1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	S-メトラクロール	1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,260 ^{EC}	1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (乾燥子実) 1999 年度	1	メトラクロール	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	2,030 ^{EC}	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	S-メトラクロール	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,260 ^{EC}	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
とうもろこし (青刈り) 1999 年度	1	メトラクロール	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	2,030 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	S-メトラクロール	1	105	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,260 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) EC：乳剤
すべてのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

7. 一般薬理試験

(1) 一般薬理試験 (ラセミ体)

メトラクロールのマウス、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 43 に示されている。(参照 54)

表 43 一般薬理試験概要 (ラセミ体)

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	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 7	0, 200, 600, 1,000 (経口)	—	200	痙攣、洗顔運動、 過敏反応、挙尾 反応及びその後 の抑制傾向
	自発運動量 (回転カゴ)	ICR マウス	雄 10	0, 200, 400, 600 (経口)	—	200	自発運動量の低 下
末梢 神経系	摘出横隔膜 神経筋懸垂 動作	Wistar ラット	雄 4	0, 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	神経刺激による 筋収縮を増強 し、その作用は d-ツボクラリン で遮断。 PAM では影響 なし。
	瞳孔径	ICR マウス	雄 7	0, 100, 200, 400 (経口)	200	400	散瞳傾向
平滑 筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 6	0, 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL 以上 で ACh、 10^{-5} g/mL 以上で His による収縮 を抑制
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 6	0, 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-6} g/mL 以上 で ACh 及び Oxt、 10^{-5} g/mL 以上で His の収 縮作用を抑制
呼吸 循環 器系	呼吸数 (麻醉)	日本 白色種 ウサギ	雄 4~5	0, 0.1, 1, 10, 30 (静注)	0:1	1	呼吸数増加 ACh 相互作用増 強傾向
	1				10	血圧下降 心拍数減少 呼吸振幅の増大 ACh, Adr 相互 作用なし	
	心拍動数 (摘出心)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0, 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	10^{-3} g/mL	拍動数減少 ACh, Adr との 相互作用なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
冠血管灌流量、 心収縮力 (摘出心)				10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	灌流量減少、 心収縮力減少 ACh、Adr との 相互作用なし	
心収縮幅、 収縮回数 (摘出心房)	Hartley モルモット	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	収縮幅減少 収縮回数減少 ACh、Adr との 相互作用なし	
血液系	出血時間、 血液凝固時間	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、1.5、10 (静注)	10	—	投与による影響 なし
	溶血作用 (赤血球)	日本 白色種 ウサギ	雄 1	0、 0.01µg~1 mg/mL (<i>in vitro</i>)	0.01 mg/mL	0.1 mg/mL	0.1mg/mL 以上 で溶血作用

注) 検体は、経口投与試験及び静注試験では1%CMC生理食塩水に懸濁、*in vitro*の試験では培養液に添加した
—: 最大無作用量または最小作用量が設定できなかった

(2) 一般薬理試験 (S-メトラクロール、ラセミ体)

S-メトラクロール及びメトラクロールのマウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 44 に示されている。

一般状態に対する作用について、S-メトラクロールまたはメトラクロールを投与した試験を実施した。症状に関しては、S-メトラクロール及びメトラクロールで明らかな違いは認められなかったが、ラットよりマウスで感受性が高く、また、マウスでは、S-メトラクロールよりもメトラクロールで、より低い用量から症状が認められた。(参照 55)

表 44 一般薬理試験概要 (S-メトラクロール、ラセミ体)

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	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	S-メトラクロール: 0、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	痙攣、探索行動・ 自発運動・疼痛 反応・とんぼ返り 反射の抑制、 散瞳、閉眼、流 涎、流涙、立毛、 体温低下

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
		雄 3	メトラクロール: 0、30、100、 300、1,000 (経口)	30	100	挙尾、攣縮、痙攣、 探索行動・自発 運動・触刺激反 応・疼痛反応の 抑制、散瞳、閉 眼、流涎、流涙、 立毛、体温低下	
一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3	S-メトラクロール: 0、30、100、 300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	探索行動・自発運 動・とんぼ返り 反射の抑制、閉 眼、流涎、流涙、 立毛、体温低下	
		雄 3	メトラクロール: 0、30、100、 300、1,000 (経口)	300	1,000	触刺激反応の亢 進	
睡眠時間	ICR マウス	雄 8	S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (経口)	300	1,000	ヘキソバルビ タール睡眠時 間延長	
痙攣誘発作用 (電撃)	ICR マウス	雄 10	S-メトラクロール: 0、30、 100、300 (経口)	300	—	投与による 影響なし	
正常体温	Wistar ラット	雄 6	S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし	
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	S-メトラクロール: 3×10^{-7} 、 3×10^{-6} 、 3×10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	3×10^{-7} g/mL	3×10^{-6} g/mL	ACh 及び His による収縮を 抑制
	瞳孔径	Wistar ラット	雄 7	S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、心電 図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (十二指腸内)	1,000	—	投与による 影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 4 S-メトラクロール: 0、30、 100、300 (経口)	300	—	投与による 影響なし
骨格筋	横隔膜 神経筋標本	Wistar ラット	雄 4 S-メトラクロール: 0、 3×10^{-7} 、 3×10^{-6} 、 3×10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	3×10^{-6} g/mL	3×10^{-5} g/mL	横隔膜神経及 び筋刺激によ る横隔膜の収 縮を増大
血液系	血液凝固能	Wistar ラット	雄 6 S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし
	溶血作用	Wistar ラット	雄 6 S-メトラクロール: 0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし

注) 検体は、経口投与試験及び十二指腸内投与試験では0.5%CMC生理食塩水に懸濁、*in vitro*の試験では培養液に添加した。

—: 最小作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラセミ体)

メトラクロール原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 45 に示されている。(参照 56~62)

表 45 急性毒性試験概要 (ラセミ体)

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	3,300	2,000	軟便、縮瞳、流涙、虚脱、呼吸困難、 円背位、振戦、歩行失調、自発運動低 下、強直性痙攣、正向反射消失、接触 に対する過敏反応、流涎、全身性紅斑、 顔面の赤色着色、泌尿生殖器部の暗色 または黄色着色 雄: 2,500 mg/kg 体重以上、 雌: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,780	2,780	自発運動低下、呼吸困難、眼球突出、 うずくまり、咬齧、強直性間代性痙攣、 立毛 雌雄: 1,670 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	3,100	2,200	立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発 運動低下、眼瞼出血 雄: 2,100 mg/kg 体重以上、 雌: 1,450 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,150	1,170	立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 雌雄：840 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>4,000	>4,000	体重増加抑制、立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 死亡例なし
腹腔内	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	自発運動低下、歩行失調 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	830	620	立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 雄：700 mg/kg 体重以上、 雌：480 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	418	410	立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 雌雄：280 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>9,000	>9,000	体重増加抑制、立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 雄：4,300 mg/kg 体重以上、 雌：7,500 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,400	2,700	立毛、流涎、流涙、全身性痙攣、自発運動低下 雌雄：2,100 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、立毛 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 9 匹	>4.33	>4.33	
		>1.75	>1.75	症状及び死亡例なし

(2) 急性毒性試験 (S-メトラクロール)

S-メトラクロール原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 46 に示されている。(参照 63~66)

表 46 急性毒性試験概要 (S-メトラクロール)

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	3,270	2,580	軟便、流涎、うずくまり、呼吸困難、自発運動低下、顔面紅潮、泌尿生殖器部の着色及び湿り、眼周囲黒ずみ、強直性痙攣、接触過敏、縮瞳、振戦、流涙、よろめき歩行、紅斑、立ち直り反射の消失 雄：3,000 mg/kg 体重以上 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Tif : MAG マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	呼吸困難、活動低下、立毛、円背位 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		活動低下、鼻汁、立毛、多尿、眼瞼下垂、呼吸時の雑音、流涎 雌雄：2.91 mg/L で死亡例
		>2.91	>2.91	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)

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。その結果、NZW ウサギの眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。また、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。その結果、ロシアンウサギの眼に対する刺激性は認められなかったが、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められた。

Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Optimization 法) 及び CrI : (HA)BR モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。その結果、両試験とも、皮膚感作性が認められた。(参照 67~72)

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (S-メトラクロール)

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。その結果、ウサギの眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 73~75)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹、対照群のみ雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 47 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.00	20.2	210
	雌	2.32	23.4	259

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

30 ppm 投与群の雄 1 例及び 300 ppm 投与群の雌 1 例が採血後に死亡した。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で TP 及び Glob 増加、A/G 比減少等が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20.2 mg/kg 体重/日、雌：23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 76）

表 48 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）①の毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Glob 増加、A/G 比減少 ・ 尿中白血球数増加 ・ 腎尿細管好塩基性変化 ・ 膵腺房細胞萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）②

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 9,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 49 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）②の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.2	65.7	198	678
	雌	17.8	57.1	176	536

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量²増加等が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20.2 mg/kg 体重/日、雌：17.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 77）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 50 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体）②の毒性所見

投与群	雄	雌
9,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、LDH、尿酸減少 ・腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・TG 減少、BUN 増加 ・腎絶対重量増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・ALT、ALP、TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC 減少、PT 短縮 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH、MCHC 減少 ・カルシウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・尿酸減少
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）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 10,000 ppm 投与群では、回復群（一群雌雄各 5 匹）を設定し、投与後に 28 日間の回復期間を置いた。

表 51 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.9	18.5	188	625
	雌	2.3	24.0	238	764

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。回復期間終了時に、10,000 ppm 投与群の雌で腎比重量増加が認められた以外、表 54 に示されている所見は、回復期間終了時には対照群と同程度であった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：18.5 mg/kg 体重/日、雌：24.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 78）

表 52 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 減少 ・ BUN、Cre、GGT 増加、T.Bil 減少 ・ 肝細胞質内好酸性封入体 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 減少 ・ GGT 増加
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCV 減少 ・ TP 増加、A/G 比減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCH、MCV 減少 ・ TP 増加、A/G 比、T.Bil 減少 ・ 肝及び腎比重量増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群のみ雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）②の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.90	20.4	208
	雌	2.13	23.9	236

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

対照群の雌 1 例に、運動失調、眼球蒼白、田背位及び自発運動低下が認められたため、切迫と殺した。この個体は、病理組織学的検査において悪性リンパ腫が認められた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：20.4 mg/kg 体重/日、雌：23.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 79）

表 54 90 日間亜急性毒性試験（ラット、S-メトラクロール）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TP、Glob 増加、A/G 比減少 ・ 尿中白血球数増加 ・ 肝、腎及び脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、飲水量増加 ・ T.Bil 減少 ・ 肝比重量増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、S-メトラクロール）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、300、500、1,000 及び

2,000³ ppm：平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 55 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm/ 700 mg
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.0	15.1	31.1	62.0
	雌	10.0	17.2	31.5	74.0

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。死亡例はなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：15.1 mg/kg 体重/日、雌：17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 80)

表 56 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、S-メトラクロール) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm/700 mg	・体重減少 ・流涎、嘔吐 (カプセル投与時)	・体重減少、摂餌量減少 ・流涎、嘔吐 (カプセル投与時)
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・糞便量の減少、無排便	・体重増加抑制 ・糞便量の減少、無排便
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ、ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照) 投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 1,000 ppm では、別に回復群 (一群雌雄各 2 匹) を設け、4 週間の回復期間を置いた。

表 57 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ、ラセミ体) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.92	9.71	29.6
	雌	2.97	8.77	29.4

1,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少及び ALP 増加が認められた。回復群では、回復期間終了時に対照群と投与群で、体重及び摂餌量に差は認められなかった。

³ 最高用量群は、最初 2,000 ppm で混餌投与したが、摂餌量が著しく減少し、体重減少が認められたため、投与開始 2 週間後より、700 mg/個体/日でカプセル経口投与した。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：9.71 mg/kg 体重/日、雌：8.77 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

(7) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体及び S-メトラクロール)

<参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 8 匹、対照群のみ雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (メトラクロールまたは S-メトラクロール原体：0、30、300、3,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 58 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体及び S-メトラクロール) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm (284 ppm) *	300 ppm (91 ppm) *	3,000 ppm	5,000 ppm
メトラクロール 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	(25.4)	(8.04)	265	447
	雌	(25.5)	(8.94)	264	433
S-メトラクロール 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.65	24.5	242	426
	雌	2.73	26.4	257	435

注) *：メトラクロールの 30 及び 300 ppm 投与群については、試料中の検体濃度が設定濃度と大きく食い違っていたため、分析した実際の検体濃度及びそこから計算された平均検体摂取量を参考値として () 内に示した。

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

S-メトラクロール 5,000 ppm 投与群の雄 1 例が採血時に死亡した。

メトラクロール及び S-メトラクロール投与群で、各用量群で類似の症状が認められており、毒性は同等であると考えられた。

本試験において、メトラクロール及び S-メトラクロールとも、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量はメトラクロール及び S-メトラクロールで、雌雄とも 300 ppm (メトラクロール (参考値)：雄：25.4 mg/kg 体重、雌：25.5 mg/kg 体重、S-メトラクロール：雄：24.5 mg/kg 体重/日、雌：26.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 82)

表 59 28 日間亜急性毒性試験（ラット、ラセミ体及び S-メトラクロール）で認められた毒性所見

投与群	メトラクロール		S-メトラクロール	
	雄	雌	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Alb 増加 肝絶対及び比重量増加、腎絶対重量増加 腎尿細管上皮硝子滴沈着 	<ul style="list-style-type: none"> Alb 増加、T.Bil 減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 腎比重量増加 	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> GGT、T.Chol、TP、Glob 増加、A/G 比、T.Bil 減少 腎比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、TP、Glob 増加、A/G 比減少 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> GGT、T.Chol、TP、Glob 増加、A/G 比、T.Bil 減少 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、TP、Alb、Glob 増加、A/G 比、T.Bil 減少 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ、ラセミ体）

ビーグル犬（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 ppm 投与群では、別に回復群（一群雌雄各 2 匹）を設け、4 週間の回復期間を置いた。

表 60 1 年間慢性毒性試験（イヌ、ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	9.7	32.7
	雌	3.6	9.7	33.0

死亡例は認められなかった。1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雌で ALP 増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：9.7 mg/kg 体重/日、雌：9.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 83）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹、対照群及び 3,000 ppm 投与群は雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）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。

表 61 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、ラセミ体）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	13.7	141
	雌	1.69	18.5	180

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に、肝腫瘍の発生頻度については表 63 に示されている。死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

腫瘍性病変として、3,000 ppm 投与群の雌で、肝細胞腺腫が対照群に比べ統計学的に有意に増加し、このうち肝変異細胞巣及び肝腫瘍性病変については再評価が行われ、再評価においてもほぼ同様の結果が得られた。肝細胞腺腫の発生頻度（10%）は、試験実施施設の背景データ（雌：0～12%、平均 1.5%）の範囲内であったが、変異肝細胞巣が有意に増加しており、弱い発がん性があると考えられた。

また、鼻腔組織について、追加試験として病理組織学的検査が実施されたが、鼻腔組織に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で変異肝細胞巣増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：18.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 84、85）

表 62 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、ラセミ体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 変異肝細胞巣（総数）増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 変異肝細胞巣（総数、好酸性細胞）増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 63 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、ラセミ体）で認められた肝増殖性病変発生頻度（再評価結果）

性別	雄				雌			
	0	30	300	3,000	0	30	300	3,000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
投与群 (ppm)	0	30	300	3,000	0	30	300	3,000
変異肝細胞巣（総数）	18	21	20	24*	11	16	20	23*
肝細胞腺腫	1	1	0	4	0	1	2	6*
肝細胞癌	2	1	3	3	0	0	0	1
肝細胞腺腫+癌	3	2	3	7	0	1	2	7*

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05