

表 17 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

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

(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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[2]	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	円背位、死亡例なし
[5]	SD ラット 雌雄各 5 匹	500~ 1,000	500~ 1,000	眼球突出、呼吸困難、自発運動低下、痙攣、強直性痙攣、チアノーゼ、開口障害、運動失調、強直性間代性痙攣、振戦、腹臥位、異常発声、立毛及び円背位 雌雄とも 1,000 mg/kg 体重で死亡例あり
[8]	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
[9]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	痙攣、異常呼吸音、運動失調、強直性痙攣、自発運動低下、横臥位、腹臥位、流涎、振戦、呼吸困難及び円背位 雄：1,000 mg/kg 体重、雌：600 mg/kg 体重以上で死亡例あり
[10]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,800~ 2,000	200~ 1,000	自発運動低下、筋線維束性収縮、筋緊張度の低下又は亢進、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<sup>1</sup>増加等、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾髄外造血亢進等が認められたことから、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)

<sup>1</sup> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量低下</li> <li>・ナトリウム及び Ure 低下、クロール増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大の程度増強</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量増加</li> <li>・Ure 低下</li> <li>・肝絶対重量増加傾向</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量増加</li> <li>・Alb 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	150 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

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

#### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、メタラキシル M)

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

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

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

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

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

投与群の雄で脳絶対重量が低値であったが、病理組織学的検査で脳に投与に関連し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)

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

**(2) 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）

**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 F<sub>1</sub> 世代雌については、一部 (10~15 匹) を妊娠 20 日目にと殺し、得られた胎児 (F<sub>1C</sub> 及び F<sub>2B</sub>) の催奇形性についても検討された。

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

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

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

### ① メタラキシル M

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

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

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

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

### ② メタラキシル

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

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



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<sup>2</sup>、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。

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

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

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

### 13. 遺伝毒性試験

#### (1) メタラキシル M 原体

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

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

表 22 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル M 原体)

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

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### (2) メタラキシル原体

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

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

表 23 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~5,000 µg/7 <sup>°</sup> イク (-S9)	陰性
	DNA 修復試験②	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> イク (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5,000~25,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-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/MU)	156~625 µg/mL (-S9, 24 及び 48 時間) 625~2,500 µg/mL (+/-S9, 6 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 3 匹)	595, 1,190, 2,380 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験②	Tf:MAGf マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	78.1, 156, 313 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

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

+/-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	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
[5]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
[8]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
[9]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
[10]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
[12]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	250~3,510 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	125~1,500 µg/mL (-S9) 1,000~2,500 µg/mL (+S9)	陰性

+/-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。

#### 1.4. 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<sub>5</sub> 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<sub>5</sub> 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<sub>5</sub> 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マイクロソ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  $\mu$ mol (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) <sup>1)</sup>					参考資料 (農薬抄録)
				JMPR	米国	豪州	カナダ	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	メタキシル M	0、25、50、250、625、 1,250 ppm 雄：0、1.72、3.50、 16.8、44.8、90.5 雌：0、1.86、3.71、 17.9、49.2、95.0	91 毒性所見なし	/	17 雄：肝細胞封入体 雌：肝細胞肥大	/	雄：16.8 雌：17.9 雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大	雄：16.8 雌：17.9 雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大
		メタキシル①	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.2、16.2、 79.3 雌：0、3.5、17.7、 85.6	79 毒性所見なし	17 雄：摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	/	雄：16.2 雌：3.5 雄：体重増加抑制及 び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	雄：16.2 雌：3.5 雄：体重増加抑制及 び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	
		メタキシル②	0、10、50、250、 1,250 ppm 雄：0、0.66、3.51、 15.4、71.8 雌：0、0.67、3.56、 15.8、73.9	0.66 (参考) 副腎重量増加 注) 評価に用いず	/	0.7 副腎重量増加	/	雄：71.8 雌：73.9 毒性所見なし	雄：71.8 雌：73.9 毒性所見なし
		メタキシル③	0、50、250、1,250、 9,380 ppm 雄：0、3.15、15.6、 79.8、605 雌：0、3.43、17.5、 87.0、646	/	/	/	/	雄：15.6 雌：17.5 雌雄：肝比重量増加 等	雄：15.6 雌：17.5 雌雄：肝比重量増加 等

90日間 亜急性神経 毒性試験	メラキシル 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	メラキシル	0、50、250、1,250 ppm P 雄：0、3.1、15.6、 77.6 P 雌：0、3.6、17.5、 92.9 F <sub>1</sub> 雄：0、4.1、20.9、 106 F <sub>1</sub> 雌：0、4.8、23.0、 127 F <sub>2</sub> 雄：0、4.0、19.7、 99.2 F <sub>2</sub> 雌：0、4.7、23.2、 124	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 <sub>1</sub> 雄：106 F <sub>1</sub> 雌：127 F <sub>2</sub> 雄：99.2 F <sub>2</sub> 雌：124 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：77.6 P 雌：92.9 F <sub>1</sub> 雄：106 F <sub>1</sub> 雌：127 F <sub>2</sub> 雄：99.2 F <sub>2</sub> 雌：124 毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められな い)

発生毒性試験	メタキシル 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	メタキシル	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 重量増加
	6か月間 亜急性 毒性試験	メラキシル	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 <i>N</i> -デメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATP	アデノシン三リン酸
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNCB	2,4-ジニトロクロロベンゼン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MAO	モノアミンオキシダーゼ
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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

<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 <sup>G</sup> (株元散布)	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	3	0.11	0.11	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.09	0.08
	1		3	1	0.07	0.07	0.06	0.06
			3	3	0.08	0.08	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.08	0.08
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1999年度	1	メタラキシルM 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM 131~137 <sup>SC</sup> (散布)	4	1	0.09	0.09	0.05	0.04
			4	3	0.04	0.04	0.05	0.04
			4	7	0.01	0.01	0.01	0.01
	1		4	1	0.15	0.15	0.14	0.14
			4	3	0.08	0.08	0.05	0.04
			4	7	0.03	0.03	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.13	0.12	0.09	0.09
			3	3	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.04	0.04	0.03	0.03
	1		3	1	0.13	0.13	0.12	0.12
			3	3	0.17	0.17	0.12	0.12
			3	7	0.05	0.05	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 145 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.19	0.18	0.18	0.18
			3	3	0.19	0.18	0.17	0.17
			3	7	0.11	0.11	0.09	0.08
なす (露地) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 86~99 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.05	0.05	0.09	0.08
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	0.17	0.16	0.18	0.18
			3	7	0.04	0.04	0.05	0.04
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 165~198 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01



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

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	メタラキシル WP(10%) 190~270 (散布)	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	メタラキシル WP(10%) 300 (散布)	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 +	5	7	0.08-4.3	
	6	220SP×4		14	0.06-4.0	
	1	2,200G +	5	4	0.44	
	6			5	<0.05-3.3	
	1			7	0.1	
	1	4,400G +	5	4	0.89	
	4			5	0.12-4.9	
	1			7	0.21	
	5	2,200EC +	5	7	0.08-4.25	
	4			220SP×4	14	0.06-3.99
	1	2,200EC +	6	7	0.50	
	1			220SP×5	14	0.18
	非結球レタス 1982-89年	9	2,200EC +	5	5	0.71-3.8
		5	2,200G +	5	5	0.82-3.6
5		4,400EC +	5	5	0.58-8.4	
2		4,400G +	5	5	2.7-4.1	
セロリ 1988-89年	7	2,200EC +	5	5	0.42-2.1	
	4	2,200G +	5	5	0.42-11*	
	4	4,400EC +	5	5	1.1-2.5	
	2	4,400G +	5	5	1.3-11*	
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985年	4	2,200EC +	3	0	<0.05-0.51	
ばれいしょ (未成熟塊茎) 1985年	1	4,400EC +	3	0	0.28	
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985年	3	2,200EC +	5	7	<0.05-0.07	
	1	220SP×4		9	0.11	
ばれいしょ (成熟塊茎) 1985年	2	4,400EC +	5	7	<0.05-0.05	
	1	440SP×4		9	0.16	

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

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麻網。

<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)
はげいしよ	0.01	36.6	0.37	21.3	0.21	39.8	0.40	27	0.27
はくさい	0.06	29.4	1.76	10.3	0.62	21.9	1.31	31.7	1.90
たまねぎ	0.02	30.3	0.61	18.5	0.37	33.1	0.66	22.6	0.45
ねぎ	0.2	11.3	2.26	4.5	0.90	8.2	1.64	13.5	2.70
トマト	0.15	24.3	3.65	16.9	2.54	24.5	3.68	18.9	2.84
ピーマン	0.11	4.4	0.48	2	0.22	1.9	0.21	3.7	0.41
ナス	0.18	4	0.72	0.9	0.16	3.3	0.59	5.7	1.03
きゅうり	0.18	16.3	2.93	8.2	1.48	10.1	1.82	16.6	2.99
みょうが	1.16	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12
魚介類	0.1	94.1	9.41	42.8	4.28	94.1	9.41	94.1	9.41
合計			22.3		10.9		19.8		22.1

注) ・\*を付した作物の残留値は、申請されている使用時期・回数平均残留値のうち最大のものを、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