

3. 製 剤

1) メタラキシル水和剤の急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-01)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 25%水和剤

試験動物 : Sic:Wistar/KY系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時6週齢、
体重：雄178.5±4.8g、雌139.5±5.1g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察し、投与直前と投与 3、7、10および14日後に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1667、2000、2400、 2880、3456	0、1389、1667、2000、 2400、2880、3456
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	2783 (2532.5～3142.6)	2194 (2020.0～2377.1)
死亡開始時間および終了時間	投与後20分から開始 投与後4時間に終了	投与後10分から開始 投与後5時間に終了
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始 投与後24時間に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1667	

中毒症状として、雌雄ともに自発運動の低下、痙れん、流涎、流涙、呼吸困難、歩行異常および眼の分泌物が観察された。体重変化については雌の2400 mg/kgで10日後に増加したが、その他は雌雄とも対照群と投与群との間に差は認められなかった。解剖所見では、死亡例に肺の出血またはうっ血が認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-02)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 25%水和剤

試験動物 : Slc:ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時6週齢、
体重：雄 30.1 ± 2.0 g、雌 24.2 ± 1.2 g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前、投与3、7、10および14日後に体重測定を行なった。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、剖検を行い、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1157、1389、1667、2000、2400、2880	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	2114 (1934.8~2319.1)	2120 (1929.6~2346.8)
死亡開始時間および終了時間	投与後10分から開始 投与後5時間に終了	投与後10分から開始 投与後24時間に終了
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始、投与後24時間に終了	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1389	

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の低下、痙れん、歩行異常、呼吸困難が観察された。体重変化については、対照群と投与群との間に差はなかった。解剖所見では、死亡例に肺のうっ血または出血が認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.F-03)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 25%水和剤

試験動物 : Slc:Wistar/KY系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時8週齢、
体重 : 雄235.9±7.2g、雌173.9±4.0g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせて綿布 (4×5cm) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に24時間適用した。適用後、皮膚に残った検体は、微温水で洗い流し、拭き取った。

試験項目 : 一般状態を14日間観察し、投与直前と投与 3、7、10および14日後に体重を測定した。試験終了時に全動物について剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

投与後の一般状態に異常は認められず、対照群との差は認められなかった。また、体重変化および解剖所見についても対照群と投与群との間に差異は認められなかった。

④ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.F-04)

報告書作成年：1977年

検 体 : 50%水和剤

試験動物 : Tif:RAIf 系ラット、1群雌雄各20匹、体重180~210g

試験期間 : 14日間観察

暴露方法 : 鼻端部暴露装置を用いてチャンバー内で検体粉末を4時間暴露させた。
チャンバー内の空気をフィルターに通して検体を捕集し、重量分析法により
実際濃度を求めた。

暴露条件 :

実際濃度 (mg/m ³)	約 840	約 2368	
粒子径分布 (%)	> 7 μm	20	15
	3~7 μm	25	55
	1~3 μm	45	25
	0~1 μm	10	5
チャンバー内通気量 (L/分)	20		
暴露条件	チャンバー内で4時間鼻端部暴露		

観察項目 : 暴露中および暴露後14日間、一般状態および生死の観察をした。
観察期間終了後、剖検を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
	雄
暴露濃度 (mg/L)	840、2368
LC ₅₀ 値 (mg/L)	>2300
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	暴露直後に発現、暴露5日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	2368

中毒症状として呼吸困難、眼球突出、うずくまり、立毛が認められた。
剖検時の肉眼的病理検査では特記すべき変化は認められなかった。

⑤ ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-05)

報告書作成年：1977年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：ヒマラヤ種ウサギ、雌雄各3匹、試験開始時12~14週齢、体重1.5~2.0kg

試験期間：72時間観察。

投与方法：検体0.5gを2.5×2.5cmのガーゼ塗布し、刈毛した動物の両腹側部に閉塞貼付した。暴露時間は24時間とし、左腹側部は擦過接触部、右腹側部は非擦過接触部とした。

観察項目：貼付終了直後および72時間後に貼付部分の刺激性変化（紅斑、痂皮および浮腫）の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間			
			24時間		72時間	
			非擦過皮膚	擦過皮膚	非擦過皮膚	擦過皮膚
1♂	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2♂	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3♂	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4♀	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5♀	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	2	0	0
6♀	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	6	0	0
	浮腫	24	0	2	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0.3	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

貼付後24時間に擦過皮膚に非常に軽度の紅斑および浮腫が観察されたが、72時間後には消失した。なお、非擦過皮膚には全く刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性を有するものと考えられる。

⑥ ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.F-06)

報告書作成年：1977年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：ヒマラヤ種ウサギ、雌雄各3匹、試験開始時12~14週齢、体重1.5~2.0kg

試験期間：7日間観察。

投与方法：検体 0.1gを左眼に投与し、雌3匹は30秒後に洗眼した。雄3匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後1、2、3、4および7日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目			最高 評点	適用後日数				
				1日	2日	3日	4日	7日
非洗 眼群	♂1	角膜	80	10	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0
		結膜	20	0	0	0	0	0
	♂2	角膜	80	5	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0
		結膜	20	0	0	0	0	0
	♂3	角膜	80	0	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0
		結膜	20	0	0	0	0	0
	合計	角膜	240	15	0	0	0	0
		虹彩	30	0	0	0	0	0
		結膜	60	0	0	0	0	0
	平均	角膜	80	5	0	0	0	0
		虹彩	10	0	0	0	0	0
		結膜	20	0	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	80	0	0	0	0	0	
	虹彩	10	0	0	0	0	0	
	結膜	20	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

角膜の刺激性変化は非洗眼群に極小度の刺激性が投与後1日目に認められたが、2日目には消失した。なお、この変化は洗眼群では認められず、洗眼の効果は良好であった。虹彩および結膜の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性を有するものと考えられる。

⑦ モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.F-07)

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検体の純度：25%水和剤

試験動物：Albino Dunkin-Hartley 系雌モルモット、1群20匹 (陽性対照群は1群10匹)
試験開始時 7~10週齢、体重313~400g

観察期間：48時間

試験操作：Buehler法

感 作；検体を蒸留水に懸濁させて75% (w/w) 溶液を調製し、0.5mlをリント布(15×35mm)に塗布し、刈毛した左腹側部に6時間貼付した。同様の操作を7および14日に実施した。非感作群には蒸留水を同様に適用した。

誘 発；最終感作の14日後、検体を蒸留水に懸濁させて75% (w/w) 溶液を調製し、0.5mlをリント布 (15×35mm) に塗布し、検体感作群及び非感作群の動物の剃毛した右腹側部に6時間閉塞貼付した。

観察項目：誘発の24および48時間後に適用部位の皮膚反応の評価を行った。

結 果：検体感作群及び非感作群では、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。
一方、陽性対照群では、明らかに皮膚反応が認められ、感作性を有すると考えられた。

以上の結果より、検体はモルモットに対して皮膚感作性はないものと考えられる。

2) メタラキシル粒剤の急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-01)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] メタラキシル : 2.0%

賦物質等 : 98.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時7週齢、
体重 : 雄240.1±7.8g、雌173.5±9.4g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を粉砕し、0.5% CMC-Na水溶液に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制
経口投与した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。投与直前と投与 3、7、10および14
日後に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について
剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒例及び死亡例とも認められず、体重変化においても投与群と対照群との間に差はなかった。解剖所見においても主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-02)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] メタラキシル : 2.0%

錠物質等 : 98.0%

試験動物 : Crj:ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時6週齢、

体重 : 雄 29.3 ± 1.1 g、雌 22.8 ± 1.0 g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を粉砕し、0.5% CMC-Na水溶液に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。投与直前と投与 3、7、10および14日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

投与後の一般状態に異常は認められず、対照群との差は認められなかった。また、体重変化および解剖所見についても対照群と投与群との間に差異は認められなかった。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-03)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検 体 : 2%粒剤

[組成] メタラキシル : 2.0%

鉱物質等 : 98.0%

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時7週齢、

体重 : 雄231.3±4.8g、雌170.0±4.8g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 粉碎した検体を蒸留水で湿らせて綿布 (4×5cm) に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚に24時間適用した。適用後、皮膚に残った検体は、微温水で洗い流し、拭き取った。

試験項目 : 一般状態および生死を14日間観察した。投与直前と投与 3、7、10および14日後に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	症状発現例なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

投与後の一般状態に異常は認められず、対照群との差は認められなかった。また、体重変化および解剖所見についても対照群と投与群との間に差異は認められなかった。

④ ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-04)

報告書作成年：1983年

検体の純度：5%粒剤

試験動物：HAR:PF/CF(NZW)BR系白色ウサギ、雌雄各3匹、試験開始時10～11週齢、
体重：雄2.1～2.3kg、雌2.2～2.3kg

試験期間：72時間観察

投与方法：動物の背部を刈毛し、精製水で湿らせた検体0.5gを左側の皮膚約6cm²に適用し、ガーゼパッチで覆い、4時間貼付した。右側部位は精製水を処理し、対照とした。

観察項目：検体除去30～60分後、24、48および72時間後の皮膚の変化（紅斑及び痂皮形成浮腫形成）を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察期間中、いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。

以上から検体は、ウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと考えられる。

⑤ ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No.F-05)

報告書作成年：1983年

検体の純度：5%粒剤

試験動物：NZW (SPF) 白色ウサギ、雄4匹、雌5匹、体重 2.073~2.417kg

試験期間：7日間観察

試験方法：粉砕した検体100mgを左眼に適用し、適用30秒後に3匹の動物の眼を精製水で洗浄し、残りの6匹については適用24時間後に洗浄した。

観察項目：検体適用後1、24、48、72および168時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

また、フルオレセイン試験を24、48、72及び168時間後の観察後に実施した。

結果：観察された刺激性変化の評点を下表に示す。

項目		最高 評点	観察時間					
			1	24	48	72	168	
洗 眼 群	適用30秒後 に洗眼 (3匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1.3	0.3	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	適用24時間後 に洗眼 (6匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	2.0	1.3	0.8	0.3	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0	0

[30秒後洗眼群]

検体適用後1時間後に結膜発赤が認められ、48時間以内に回復した。フルオレセイン試験では、24時間後の検査で1匹に角膜染色の斑点（最大直径0.1cm）が認められたが、それ以後の検査では認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

[24時間後洗眼群]

検体適用後1時間後に結膜発赤が、24時間後に結膜浮腫が認められた。これらの刺激性変化は168時間後には消失した。また、48時間後の観察時に上皮下浮腫を伴う角膜表面の粗ざうが認められたが、72時間の検査では消失していた。

フルオレイン試験では、24時間後の検査で4匹に角膜染色（最大直径0.3cmから角膜全体を含む大きさ）が認められたが、168時間後の検査では観察されなかった。

以上から検体はウサギの眼に対して中等度の一次刺激性を有するものと考えられる。

⑥ モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.F-06)

報告書作成年：1991年 [GLP対応]

検体の純度：メタラキシル2%粒剤

[組成] メタラキシル：2.0%

鉱物質等：98.0%

試験動物：Hartley系雄モルモット、試験開始時5週齢、体重316～375g
1群15匹（陽性対照群は1群10匹）

観察期間：48時間

試験操作：Buehler法

感 作；0.5gの検体50%(w/w)混合白色ワセリンを塗布したリント布（2×2cm）を剃毛した動物の左腹側部に6時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を7および14日目に行った。また、非感作群には同様に白色ワセリンを適用し、さらに、無処置対照群を設けた。

誘 発；最終感作の14日後、0.5gの検体50% (w/w) 混合白色ワセリンを塗布したリント布（2×2cm）を刈毛した動物の右腹側部に6時間閉塞貼付した。

観察項目：誘発の24および48時間後に適用部位の皮膚反応の評価を行った。

結 果：検体感作群及び非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

一方、陽性対照群では、全例に明らかな皮膚反応がみられ、感作性を有すると考えられた。

以上から検体はモルモットに対して皮膚感作性を示さないと考えられる。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-01	動物代謝	ラット	吸収、排泄および分布 メタラキシル 0.5 または 25mg/kg を単回経口投与	投与 144 時間後までに処理放射能のほぼ 100%が糞、尿および呼気中に排泄された。主排泄経路は、糞または尿中であった。糞および尿中の排泄率について雌雄差が認められた。投与 144 時間後の組織内分布は、僅かであったが、高薬量群の各組織内の放射能濃度については、雌は雄より約 2 倍高かった。	(1977 年)	m-10
M-02	動物代謝	ラット	尿および糞中の代謝物の特性検討 メタラキシル 27.9 mg/kg を単回経口投与	尿中の代謝物として が遊離体および として存在していた。糞中では、 の存在が認められたが、同定出来なかった。	(1978 年)	m-12
M-03	動物代謝	ラット	尿および糞中の代謝物同定および代謝経路の推定 メタラキシル 27.8 mg/kg を単回経口投与	または として同定された。代謝経路は、 起こり 推定された。	(1981 年)	m-17
M-04	動物代謝	ラット	資料 M-1 の試験で認められた雌雄差について、資料 M-2 および M-3 の代謝物の特性検討試験を含め再検討 メタラキシル 0.5 または 25mg/kg を単回経口投与	投与後の排泄は、雌では主に尿中へ、雄では糞中に排泄された。体外への排泄速度に差は認められない。高薬量群の各組織内の放射能濃度については、雌は雄より約 2 倍高かった。代謝については、雌雄差は認められなかったが、一部の代謝物について、量的な差が見られた。	(1981 年)	m-21

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-05	動物代謝	ラット	<p>吸収、分布、排泄 (尿・糞・呼吸・胆汁中)、腸肝循環</p> <p>メタラキシル2 または 80mg/kg を単回経口投与または静脈内投与</p>	<p>[吸収] 経口投与では、消化管から 24 時間以内に投与量の 92~95% が吸収された。</p> <p>[血中濃度] 経口投与における T_{max} は、20~100 分、T_{1/2} は、0.7~2 時間であった。静脈内投与における T_{1/2} は、0.41~0.64 時間であった。特に経口投与による血中濃度は、雌が雄に比べて高値であった。</p> <p>[分布] いずれの投与群でも投与 1 時間後に最高濃度に達したが、速やかに消失し、組織への残留性は認められなかった。</p> <p>[排泄] 主要な排泄経路は、尿および糞中で、尿中の排泄率は、雌、糞中では、雄が高かった。胆汁中には、経口投与 24 時間後に投与量の 55~71% が排泄された。腸肝循環の可能性が示唆された。</p>	(1988 年)	m-24
M-06 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>分布および排泄</p> <p>群 I / 1.0mg/kg 単回静脈内投与</p> <p>群 II / 1.0mg/kg 単回経口投与</p> <p>群 III / 1.0mg/kg 反復経口投与 (14 回)</p> <p>群 IV / 200mg/kg 単回経口投与</p>	<p>[分布] 雌雄および投与経路による差は認められず、全ての投与群において腸肝および肝臓中の濃度が他の組織と比較して高かった。投与 7 日後に全組織から回収された放射能は投与量の 1% 未満であった。</p> <p>[排泄] 雌雄ともに経口および静脈内投与 48 時間後までに投与放射能の約 90%、7 日後に約 100% が排泄された。主要代謝経路は、雄では糞中、雌では、尿中であった。</p>	(1990 年)	m-36

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-07 (GLP)	動物代謝	ラット	尿および糞中の代謝物同定および代謝経路の推定 群Ⅰ / 1.0mg/kg 単回 静脈内投与 群Ⅱ / 1.0mg/kg 単回 経口投与 群Ⅲ / 1.0mg/kg 反復 経口投与(14回) 群Ⅳ / 200mg/kg 単回 経口投与	尿または糞中で が または 抱合体として同定された。 代謝経路は、 と推定された。	(1990 年)	m-41
M-08	植物代謝	レタス	代謝物の同定、代謝経路の推定 メタラキシルを 0.5 kg/ha の割合で温室栽培のレタスに処理し、最終処理 2 週間後に収穫した。	残留放射能の 存在してい た。 が僅か に認められた。 代謝分解の初期過程として 推定された。	(1979 年)	m-47
M-09	植物代謝	レタス	代謝物の同定、代謝経路の推定 メタラキシルを 0.5 kg/ha の割合で温室栽培のレタスに処理し、最終処理 2 週間後に収穫した。	代謝物 が同定された。 代謝過程として が推定された。	(1980 年)	m-49
M-10	植物代謝	ぶどう	代謝物の特性検討、代謝経路の推定 メタラキシルを 1 樹当たり 914mg の割合で圃場栽培のぶどうに処理し、52 日後に収穫した。 試料は、葉部および果実 (果汁と残渣に分別) とした。抱合体は、酵素分解により代謝物を遊離させて分析した。	残留放射能の多くが葉に分布し、果実は、僅かであった。 残留放射能は主に として存在 していた。 各画分の代謝物 を検討した結果、 が推定された。	(1978 年)	m-52

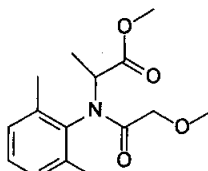
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-11	植物代謝	ぶどう	代謝物の同定、代謝経路の推定 メタラキシルを 1 樹当たり 366mg の割合で圃場栽培のぶどうに処理し、68 日後に収穫した。 試料は、葉部および果実 (果汁と残渣に分別) とした。	残留放射能の多くが葉に分布し、果実は、僅かであった。 残留放射能は として存在し、 が同定された。 と推定された。	(1979 年)	m-54
M-12	植物代謝	ばれいしょ	代謝物の同定、代謝経路の推定 メタラキシルを合計 2.55 または 7.66 kg ai/ha の割合で圃場栽培のばれいしょに処理し、葉部および塊茎を収穫して分析に供した。	残留放射能の多くが葉に分布し、塊茎では、ごく僅かであった。17 週時の葉部では が最も多く存在し、塊茎では として存在していた。 その他に が生成した。	(1980 年)	m-57
M-13	植物代謝	タバコ	代謝物の同定、代謝経路の推定 ブライトタバコでは、メタラキシルを 280 または 560g ai/ha の割合で、種苗移植時に植穴散布 パーリータバコでは、メタラキシルを 672 g ai/ha の割合で、種苗移植前に土壌混和	生成した。 品種および処理方法に係わらず代謝パターンは、ほぼ同様であった。	(1978 年)	m-60
M-14	植物代謝	稲	メタラキシル 10.5ppm を含む土壌に発芽した水稻種子を播種し、3 および 5 週間後に採取し、抽出画分を分析して代謝物を同定した。	残留放射能の が として存在していた。 が同定された。 代謝分解の過程として が確認された。	(1983 年)	m-64

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-15 (GLP)	土壌代謝	好氣的 湛水 条件	メタラキシルの 0.1 kg/ha 相当量を処理し、代謝経路、主要代謝物、半減期を検討 1 種類の土壌に対して 2 種類の供試自然水(池水および河川水) を使用して 2 試験系とした。	メタラキシルの主要分解経路は、 半減期は、池水-底質系で 21 日、河川水-底質系で 43 日であった。 DT ₉₀ は、375 および 152 日であった。	(1999 年)	m-68
M-16	土壌代謝	好氣的 条件 好氣的/ 嫌氣的 条件 滅菌 好氣的 条件	メタラキシルを 10ppm の濃度となるように乾燥土壌に処理し、代謝および半減期について検討	好氣的/嫌氣的条件では、半減期 68 日、DT ₉₀ は 227 日であった。 嫌氣的条件では、好氣的条件と比較して分解が遅かったが、代謝経路は、同等と考えられる。滅菌好氣的条件では、分解は認められない。	(1978 年)	m-76
M-17 省略	土壌代謝	嫌氣的 条件	好氣的土壌中運命試験の結果、土壌中における半減期が 100 日を超えないため、省略。			m-79
M-18	加水分解 動態試験	緩衝液	試験濃度は メタラキシルして 100ppm、緩衝液の pH を 1、5、7、9 および 10 とし、各 pH 毎に 30、50 および 70℃で試験を実施した。	各温度における分解速度から 20℃における半減期を推定した結果、pH 1~7 で >200 日、pH 9 で 115 日および pH 10 で 12 日であった。主要代謝物は、 であった。	(1976 年)	m-80
M-19	加水分解 動態試験	緩衝液	試験濃度は メタラキシルして 10ppm、緩衝液の pH は 5、7 および 9、温度 25±1℃で実施した。	半減期は、pH5 では分解せず、pH7 では 1000 日、pH 9 では 88 日であった。主要代謝物は、 であった。	(1988 年)	m-82

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-20 (GLP)	水中光分解動態試験	滅菌緩衝液	pH7 の滅菌蒸留水中のメタラキシル濃度を 6 mg/L とし、太陽光下 (2~75 w/m ²) で 28 日間、試験を行った。温度条件は、31±7.9℃。	東京の春期太陽光に換算したときの半減期は約 130 日。代謝物として、 が僅かに認められた。	(1988 年)	m-84
M-21	水中光分解動態試験	滅菌蒸留水および非滅菌自然水	メタラキシルの濃度を約 1ppm とし、キセノンランプ (50w/m ² , 300~400nm) を 336 時間照射。温度条件は、24.2~25.9℃。	東京の春期太陽光に換算したときの半減期は滅菌蒸留水中で 159 日、非滅菌自然水中で 100 日。	(1995 年)	m-86
M-22 (GLP)	水中光分解動態試験	滅菌自然水	メタラキシルの濃度 0.647 mg/L、キセノンランプ (48w/m ² , 300~400 nm) を 15 日間照射。温度条件は 24.7±0.7℃。ラセミ体であるメタラキシルの鏡像異性体間の相互変換の可能性について検討した。	15 日間照射(東京の春期太陽光換算で 93 日間)で安定であった。代謝物として、 が最大 %認められた。なお、試験期間中にメタラキシル中の鏡像異性体の比率を確認したところ、試験期間を通じて一定であった。	(2004 年)	m-88
M-23	土壌吸着	供試土壌：水田軽埴土(古川)、水田軽埴土(牛久)、水田軽埴土(高知)、火山灰埴壤土(十勝)、火山灰シルト質埴壤土(牛久)、砂質埴壤土(愛知)、試験条件：25±1℃、遮光下、平衡化 24 時間、試験濃度 メタラキシルして 0.037、0.208、1.05 および 4.70µg/mL (0.01M CaCl ₂ 溶液)、土壌容液比=1:5		吸着平衡定数 (Kd)= 16.28、3.25、0.73、0.35、1.15、1.72 有機炭素吸着定数 (Koc)= 483、125、60、14、28、155	(1992 年)	m-91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

メタラキシル及びメタラキシル M の代謝物等一覧表

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
A1	メタラキシル CGA48988	メチル=N-(2-メトキシアセチル)-N-(2,6-キシリル)-DL-アラニナート	 <p>The chemical structure shows a central nitrogen atom bonded to a 2,6-dimethylphenyl ring, a methyl group, and a 2-methoxyacetyl group. The nitrogen is also bonded to a 2-methoxyacetyl group.</p>	ラセミ体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来

1. 動物における代謝

(1) ラットにおける代謝試験 (吸収、排泄および分布)

(資料 No. M-01)

報告書作成年：1977 年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

試験動物：Tif:RAIf系ラット、1群雌雄各2匹 (体重185~214g)

試験方法：雌雄ラットに供試標識化合物約0.5または約25mg/kgを1回強制経口投与した。

投与72時間後まで24時間毎に尿、糞および呼気を採取し分析に供した。

投与6日(144時間)後に動物を屠殺し、肝、脂肪、腎、筋肉、精巣、卵巣、血液、脾、肺、心、脳及びカーカス中の残留量を測定した。

結果：投与した放射能は、両投与群とも雌雄のラットにおいて速やかに排泄され、24時間以内に60%以上が排泄された。投与144時間後までの尿、糞および呼気への総排泄率は、投与した放射能の98~103%で、組織内に残留していた放射能は、僅かであった。高薬量群の各組織内の放射能濃度については、雌は雄よりも高かった。主排泄経路は、雄は糞中、雌は尿中であつた。本試験の放射能の総回収率は、投与放射能の100~104%であつた。

投与放射能の排泄率および分布率の%を図1、組織内濃度(ppm)を図2に示す。

表 1：処理放射能に対する排泄率%

投与量		0.5mg/kg		25mg/kg	
性別		雄	雌	雄	雌
尿	0～24 時間	26.92	37.56	28.34	45.74
	24～48 時間	7.49	11.28	6.72	9.90
	48～72 時間	1.90	3.88	1.70	4.53
	72～144 時間	0.85	1.98	0.82	2.46
	合計	37.16	54.70	37.58	62.63
糞	0～24 時間	37.79	26.26	34.00	17.62
	24～48 時間	20.41	14.10	24.37	12.87
	48～72 時間	4.02	2.67	3.30	3.28
	72～144 時間	3.48	1.94	1.37	1.34
	合計	65.70	44.97	63.04	35.11
呼吸	0～48 時間	0.46	0.01	< 0.01	0.01
	72～144 時間	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
総排泄率		103.31	99.68	100.63	97.75
組織内分布		0.08	0.12	0.12	0.20
ケージ洗液		0.67	0.37	0.32	1.66
総回収率		104.06	100.17	101.07	99.61

* 表中の数値は、投与放射能に対する排泄率%を示す。

表 2：組織内の放射能濃度(ppm)

投与量		0.5mg/kg		25mg/kg	
性別		雄	雌	雄	雌
組織	脾	<L _Q	<L _Q	0.025	0.046
	カーカス	<L _Q	0.003	0.093	0.172
	肝	0.002	0.004	0.146	0.225
	脂肪	<L _Q	<L _Q	0.056	0.194
	腎	<L _Q	<L _Q	0.032	0.063
	筋肉	<L _Q	<L _Q	0.009	0.016
	血液	<L _Q	0.002	0.068	0.117
	脳	<L _Q	<L _Q	0.009	0.019
	心	<L _Q	<L _Q	0.018	0.034
	肺	<L _Q	<L _Q	0.032	0.074
	精巣	<L _Q	—	<L _Q	—
	卵巣	—	<L _Q	—	0.046

* 表中の数値は、放射能濃度 (メタラキシル相当量 ppm) を示す。
<L_Q は、定量限界以下であることを示す。

(2) ラットにおける代謝試験 (代謝物同定および代謝経路の推定)

(資料 No.M-02)

報告書作成年：1978年

試験目的：先に実施したメタラキシルのラットにおける吸収・排泄および分布試験 (資料 No.M-1、1977年報告) に引き続き尿および糞中の代謝分解物の特性を検討した。

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試動物：ラット(Tif:RAIf) 雌合計 16匹、平均体重 179g

試験方法： 標識メタラキシルを 5%エタノール水溶液に溶解させて 9.96mg/mL の投与液を調製し、0.5mL を単回強制経口投与した。平均投与量は 27.9 ± 0.76 mg/kg であった。

投与 24 および 48 時間後に尿および糞試料を採取した。

尿中代謝物については、図 1 に示した手順により尿中代謝物を分画し、マススペクトル(MS)、赤外吸収(IR)、核磁気共鳴 (NMR)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ガス液体クロマトグラフィー(GLC) および GC-MS を用いて同定した。

糞中代謝物については、

代謝物を抽出した。

TLC で

単離し、高電圧電気泳動(HVE)、TLC 及び GLC で同定した。

液体試料の放射能は、シンチレーションカウンターで測定した。固体試料 (糞および糞の抽出残渣) の放射能は、Tri-Carb サンプルオキシダイザー306 を用いて測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1 尿試料の抽出手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：尿および糞中への排泄率を表 1 に示す。

これらの結果は、先に実施したメタラキシルのラットにおける吸収・排泄および分布試験 (資料 No.M-1、1977 年報告) と同様の傾向を示した。

表 1. 単回投与後の尿および糞中への排泄率 (雌動物 16 匹の平均値)

投与後経過時間 (時間)	投与放射エネルギーに対する割合%		
	尿	糞	合計
0~24	54.0	21.1	75.1
24~48	9.5	11.7	21.2
合計	63.5	32.8	96.3

投与 48 時間後の尿試料中において同定された代謝物の投与放射能に対する割合を表 2 に示す。

試料中の総残留放射能の約 % これらの代謝物のうち、尿が同定された。

表 2. 尿中代謝物および生成率 (投与放射能に対する割合%)

代謝物コード名 [記号]	生成率%

糞試料中の放射能の抽出率を表 3 に示す。で抽出された放射能は約により抽出された。この抽出物を TLC で分析したところ、検出された。TLC により代謝物は、尿中の代謝物と一致したが、その他の代謝物については、同定できなかった。

表 3. 各溶媒による糞試料中の代謝物抽出率

抽出溶媒	糞試料中の総残留放射能に対する抽出性放射能の割合 (%)	
	0~24 時間	24~48 時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、ラット体内に吸収されたメタラキシルは、主に以下の
と推定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2 メタラキシルのラットにおける想定代謝経路

(3) ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路推定）

（資料 No.M-03）

報告書作成年：1981年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

試験動物：TifRAIf系ラット、雌24匹（体重約186g）

試験方法：雌ラットにメタラキシル27.8mg/kgを1回強制経口投与した。

尿および糞を投与0～48時間後に採取し、抽出精製後TLC、GC、NS等により各代謝物を同定した。なお、尿中の抱合体は として分析し、放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。尿および糞中における放射能の抽出手順を図1および図2に示す。

結果：投与後48時間以内に投与量の58%が尿中に、32%が糞中に排泄された。

メタラキシルは

ラット体内で効果的に代謝され

て、さらに、 ことが確認された。

代謝分解の概要を表1、推定代謝経路を図3に示す。

表 1 代謝分解の概要

試料	代謝物	代謝物の分布率（投与量に対する割合%）	
		メタキシム	[A1]
尿	遊離体	0.2	
	抱合体	<0.1	
	合計	0.2	
	糞	0.2	
	総計	0.4	

図 1 尿試料の抽出手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2 糞試料の抽出手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図3 ラットにおける推定代謝経路

(4) ラットにおける代謝試験（吸収、排泄および分布）

(資料 No.M-04)

報告書作成年：1981年

試験目的：先に実施したメタラキシルのラットにおける吸収・排泄および分布試験（資料 No.M-1、1977年報告）で認められた雌雄差について、メタラキシルの雌ラットにおける代謝物同定および代謝経路試験（資料 No.M-2、1978年報告）およびメタラキシルのラットにおける代謝物同定および代謝経路試験（資料 No.M-3、1981年報告）の結果も含めて検討した。

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試動物：ラット (Tif:RAIf)
合計雄 3 匹、雌 4 匹を用いた。

試験方法： 標識メタラキシルを約 0.5 および約 25mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与した。

投与 24、48 および 72 時間後に尿および糞試料を採取し、144 時間後には尿および糞試料を採取後、屠殺して組織中の濃度を測定した。

結果：表 1 に各時点における尿・糞および呼気への排泄率を示す。

低用量、高用量のいずれにおいても、雌では雄と比較して、腎臓を経由した排泄が多く、0～24、0～48 および 0～144 時間の排泄量について雌雄間に統計学的有意差 ($p < 0.05$, Student の t-test) が認められた。尿および糞の排泄経路別では雌雄差が認められたが、尿および糞中への排泄率の合計では雌雄差が認められなかった。

表 1 ラットにおける放射能の排泄率

投与放射能に対する排泄率%*								
性別・供試数		雄 1	雌 2		雄 2		雌 2	
投与量 (mg/kg)		0.49	0.53	0.55	24.0	24.2	25.9	27.5
糞	0～24 時間	37.79	36.10	16.42	28.11	39.89	20.56	14.69
	24～48	20.41	14.79	13.42	28.73	20.01	15.82	9.93
	48～72	4.02	2.64	2.70	3.89	2.63	3.68	2.87
	72～144	3.48	1.20	2.67	1.66	1.16	1.12	1.55
	小計	65.70	54.73	35.21	62.39	63.69	41.18	29.04
尿	0～24 時間	26.92	34.84	40.29	27.80	28.89	41.25	50.22
	24～48	7.49	7.55	15.01	8.27	5.17	10.46	9.34
	48～72	1.90	3.50	4.27	2.38	1.01	6.29	2.77
	72～144	0.85	0.97	2.97	1.14	0.50	3.42	1.51
	小計	37.16	46.86	62.54	39.59	35.57	61.42	63.84
呼気	0～24 時間	0.46	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	24～144	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小計	0.46	0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01
排泄量合計		103.32	101.60	97.77	101.99	99.27	102.61	92.89
動物組織中残留		0.08	0.11	0.13	0.10	0.13	0.41	0.25
ケージ洗浄液**		0.67	0.10	0.62	0.32	0.33	1.44	1.88
放射能回収率		104.07	101.81	98.52	102.41	99.73	104.19	95.02

*：低用量群雌および高用量群雌雄については 2 匹の個体別測定値を併記した。

**：報告書では排泄に含めていない。

投与6日後における高用量 (約 25mg/kg) 群ラット組織中の放射能濃度を表2に示す。全ての組織について、雌の残留放射能濃度は雄よりも高く、多くの組織で平均残留放射能濃度が雄の約2倍となった。表1に示した通り、この用量群では、雄と比較して雌に対する投与量が約10%多くなったが、この用量の差は無視できるものと考えられた。低用量 (0.5mg/kg) 群については、組織中の残留量が極めて少なく、雌雄間の差は比較できなかった。

表2 高用量 (約 25mg/kg) 単回投与6日後の組織中の放射能濃度

組 織	組織中濃度 (ppb メタラキシル当量)*	
	雄	雌
脳	8.5	18.5
肺	31.5	74.0
心	17.5	34.0
肝	145.5	224.5
腎	32.0	63.0
脾	24.5	45.5
精巣/卵巣	4.5	58.0
筋肉	9.0	16.0
脂肪組織	56.0	193.5
血液	68.0	116.5
カーカス	93.0	171.5

*: 2匹の平均値

雌雄の尿代謝物のパターンを一次元および二次元薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて比較した。定性的な差は認められなかったが、いくつかの代謝物については、定量的な差が認められた。

以上の結果から、排泄パターンについては、雌雄差が認められ、雌動物では主に腎臓を経由して排泄され (投与量の約 2/3)、雄では主に糞中に排泄された。体内からの排泄速度については雌雄差が認められなかった。代謝物の定性的なパターンは、雌雄ともに差が認められず、代謝経路は同等であると考えられる。

(5) ラットにおける代謝試験 (吸収、分布、排泄および腸肝循環)

(資料 No. M-05)

報告書作成年：1988 年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試動物：7～8 週齢の SD 系雌雄ラット (体重 200～220g) を使用した。各試験で使用した匹数を下表に示す。

試験項目		投与群	供試動物数
1) 血中濃度	経口投与	2 mg/kg	雌雄各 3
		80 mg/kg	
	静脈内投与	2 mg/kg	
2) 組織内分布		2 mg/kg	雌雄各 5
		80 mg/kg	
3) 尿・糞・呼気中への排泄		2 mg/kg	雌雄各 5
		80 mg/kg	
4) 胆汁排泄	経口投与	2 mg/kg	雌 3、雄 4
		80 mg/kg	雌 3、雄 5
	静脈内投与	2 mg/kg	雌雄各 4
5) 腸肝循環		1.389mg/kg*	雌雄各 3

* : 4) 胆汁排泄試験で採取した 80 mg/kg 群雄ラットの 6 時間までの胆汁のうち、0.4ml (=1.389 mg メタラキシル当量) を十二指腸内に投与した。

試験方法：

① 血中濃度

2 mg/kg または 80 mg/kg を 1 回強制経口投与し、20、40、60、80、および 100 分後、2、3、4、5、6、8、10、12 および 24 時間後に尾静脈より採血し、放射能を測定した。血中からの消失速度を求めるため、胆管カニューレーションを施した後 2mg/kg を 1 回大腿静脈投与し、0.5、1、2、3、4、5、7.5、10、15、20、25 および 30 分後に頸静脈より採血し、放射能を測定した。

② 組織内分布

2 mg/kg または 80 mg/kg を 1 回強制経口投与し、1、24 および 72 時間後に血漿、血液、脳、甲状腺、肺、心、胸腺、肝、腎、副腎、脾、膵、十二指腸、精巣、子宮、卵巣、脂肪（腹部、下腹部）、皮膚（腹部、背部）、筋肉（大腿部）、骨髄を摘出し、放射能を測定した。

③ 尿・糞・呼気中への排泄

2 mg/kg または 80 mg/kg を 1 回強制経口投与し、24、48 および 72 時間後に尿、糞、呼気を別々に採取し、放射能を測定した。

④ 胆汁中排泄

2 mg/kg または 80 mg/kg を 1 回強制経口投与し、1、2、3、4、5、6、8、10、12 および 24 時間後に胆管カニューレにより胆汁を採取し、放射能を測定した。また、血液から肝を経た実質的な胆汁中への排泄を確認するために 2mg/kg を 1 回大腿静脈投与し、10、20、30、40 および 50 分後 1、2、3、4、および 5 時間後に同様に胆汁を採取し、放射能を測定した。

⑤ 腸肝循環

④ で得られた 80 mg/kg 群の雄ラットの 6 時間までの胆汁のうち、0.4ml (1.389 mg メタラキシル当量) を十二指腸内に投与し 24 時間にわたって胆管カニューレーションにより胆汁を採取し、放射能を測定した。

各試験について、経口投与では 0.6%メチルセルロース溶液（懸濁液）を、静脈内投与では水溶液を用いた。また、放射能の測定は、尿、胆汁、血漿及び CO₂ 捕集液については直接、糞については凍結乾燥後燃焼した後、それ以外の組織等については Soluene-350 で溶解後、それぞれ Aquasol-2 を加えて液体シンチレーションカウンターを用いた。

試験結果：

① 血中濃度

2 mg/kg 経口投与において Tmax は、雄で 20 分、雌で 40 分、Cmax は、メタラキシル当量でそれぞれ 0.48 µg/ml、0.93 µg/ml であった。

第 1 相および 2 相の半減期は、雄でそれぞれ 1.1 時間、71.9 時間、雌でそれぞれ 2.0 時間、21.8 時間であった。

80 mg/kg 経口投与において Tmax は、雄で 40 分、雌で 100 分、Cmax は、メタラキシル当量でそれぞれ 19.3 µg/ml、38.4 µg/ml であった。

第 1 相及び 2 相の半減期は、雄でそれぞれ 1.5 時間、125.3 時間、雌でそれぞれ 3.0 時間、96.2 時間であった。

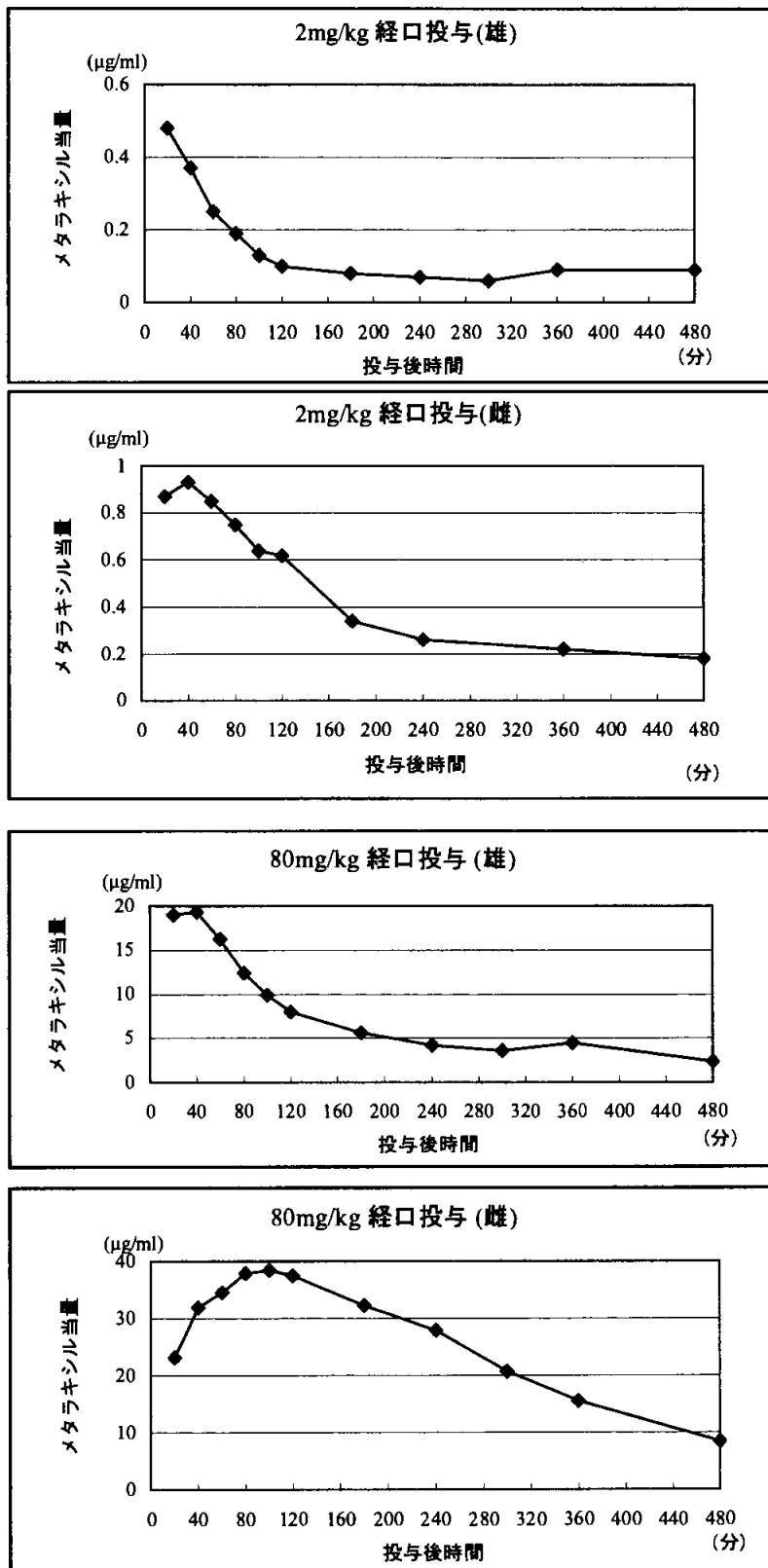
結果の概要を表 1 および図 1 に示す。

表 1. 経口投与による血中濃度の推移

経過時間	2 mg/kg 投与		80 mg/kg 投与	
	雄	雌	雄	雌
20 分	0.48±0.10	0.87±0.12	19.0±1.4	23.2±1.1
40	0.37±0.04	0.93±0.09	19.3±2.0	31.9±3.5
60	0.25±0.03	0.85±0.07	16.3±1.4	34.5±3.1
80	0.19±0.03	0.75±0.09	12.4±1.5	37.9±3.5
100	0.13±0.02	0.64±0.09	9.9±1.2	38.4±3.5
2 時間	0.10±0.02	0.62±0.13	8.0±0.8	37.5±3.7
3	0.08±0.03	0.34±0.09	5.6±0.9	32.2±3.4
4	0.07±0.01	0.26±0.10	4.2±0.8	27.9±2.7
5	0.06±0.01	測定せず	3.6±0.6	20.7±1.5
6	0.09±0.03	0.22±0.03	4.5±0.4	15.6±1.8
8	0.09±0.02	0.18±0.03	2.4±0.1	8.4±2.8
10	0.09±0.02	0.15±0.02	2.6±0.1	5.6±1.6
12	0.10±0.02	0.13±0.02	2.7±0.1	4.1±0.8
24	0.09±0.02	0.09±0.02	2.3±0.03	3.1±0.5

表中の数値は、3 匹の平均値±S.E.
単位は、メタラキシル当量 µg/ml

図 1. 経口投与による血中濃度の推移



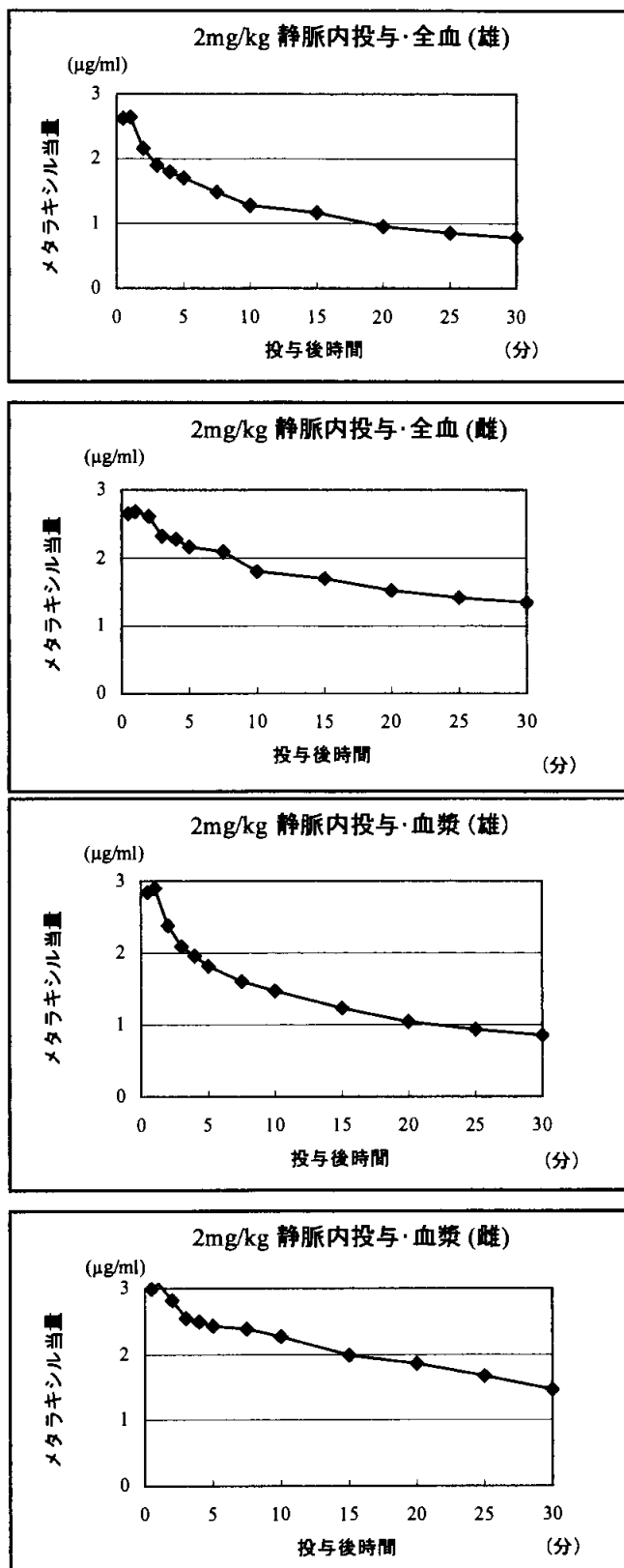
2 mg/kg 静脈投与では、全血中及び血漿中濃度の半減期は雄でそれぞれ 0.42 時間、0.41 時間、雌でそれぞれ 0.64 時間、0.56 時間であった。
結果の概要を表 2 および図 2 に示す。

表 2. 静脈投与 (2 mg/kg) による血中濃度の推移

経過時間	全 血		血 漿	
	雄	雌	雄	雌
0.5 分	2.62±0.18	2.65*	2.84±0.18	2.99*
1	2.64±0.12	2.68±0.11	2.90±0.15	3.07±0.13
2	2.16±0.11	2.61±0.08	2.38±0.14	2.82±0.01
3	1.90±0.08	2.32±0.05	2.09±0.12	2.55±0.06
4	1.80±0.08	2.28±0.04	1.96±0.08	2.49±0.07
5	1.70±0.12	2.16±0.04	1.82±0.07	2.43±0.08
7.5	1.48±0.06	2.09±0.14	1.60±0.04	2.39±0.22
10	1.28±0.06	1.80±0.05	1.47±0.07	2.27±0.18
15	1.17±0.08	1.70±0.13	1.23±0.14	1.99±0.17
20	0.95±0.02	1.52±0.16	1.04±0.06	1.86±0.12
25	0.85±0.05	1.42±0.07	0.93±0.05	1.67±0.12
30	0.78±0.04	1.35±0.13	0.85±0.08	1.46±0.09

表中の数値は、3 匹の平均値±S.E. 但し、* は 2 匹の平均値、
単位は、メタラキシル当量 µg/ml

図 2. 静脈投与 (2 mg/kg) による血中濃度の推移



② 組織内分布

2 mg/kg 経口投与では、雌雄とも1時間後に大部分の組織で最高濃度となり、また血漿中濃度よりも高かった。特に、雄では肝、腎、十二指腸に、雌では甲状腺、肝、腎、十二指腸、脂肪に高い分布が認められたが、72時間後には1時間後の値と比較して1/6～1/10以下に減少した。全般的に雄に比較して雌で高濃度であった。

80mg/kg 経口投与では、雌雄とも1時間後に全ての組織で最高濃度となり、ほとんどの組織で血漿中濃度よりも高かった。特に、雄では甲状腺、肝、腎、十二指腸、脂肪（下腹部）に、雌では甲状腺、肝、腎、副腎、脾、十二指腸、脂肪に高い分布が認められたが、72時間後には1時間後の値と比較して1/2～1/10以下に減少した。

結果の概要を表3および表4に示す。

表 3. 経口投与 (2 mg/kg) による組織内分布

組 織	雄			雌		
	1 時間	24 時間	72 時間	1 時間	24 時間	72 時間
血 漿	0.07±0.01	0.05±0.01	0.01±0.01	0.40±0.05	0.03±0.01	0.01±0.01
全 血	0.09±0.01	0.08±0.01	0.03±0.01	0.36±0.04	0.05±0.01	0.08±0.02
脳	0.06±0.01	0.06±0.01	0.03±0.01	0.31±0.01	0.03±0.01	0.04±0.02
甲 状 腺	0.17±0.02	0.33±0.25	0.23±0.05	1.06±0.14	0.03±0.02	0.25±0.03
肺	0.12±0.02	0.14±0.08	0.10±0.05	0.57±0.06	0.08±0.01	0.14±0.03
心	0.12±0.02	0.23±0.17	0.09±0.05	0.44±0.03	0.05±0.01	0.12±0.02
胸 腺	0.11±0.01	0.11±0.05	0.06±0.02	0.40±0.04	0.04±0.01	0.09±0.02
肝	0.67±0.21	0.28±0.12	0.07±0.01	1.41±0.16	0.22±0.04	0.10±0.01
腎	0.45±0.05	0.26±0.07	0.08±0.03	1.51±0.10	0.25±0.05	0.10±0.03
副 腎	0.11±0.02	0.26±0.18	0.15±0.04	0.74±0.08	0.06±0.01	0.20±0.01
脾	0.21±0.04	0.16±0.05	0.08±0.03	0.43±0.03	0.05±0.01	0.13±0.03
膵	0.21±0.03	0.12±0.03	0.06±0.01	0.52±0.04	0.07±0.01	0.08±0.02
十二指腸	0.73±0.08	0.21±0.03	0.10±0.03	1.32±0.20	0.27±0.08	0.14±0.02
精 巢	0.06±0.01	0.19±0.16	0.02±0.00			
子 宮				0.42±0.04	0.20±0.08	0.07±0.02
卵 巢				0.77±0.11	0.09±0.01	0.08±0.02
脂肪 (腹部)	0.07±0.01	0.13±0.03	0.03±0.01	1.70±0.12	0.03±0.00	0.07±0.01
脂肪 (下腹部)	0.06±0.01	0.06±0.01	0.05±0.02	1.47±0.10	0.09±0.01	0.07±0.01
皮膚 (腹部)	0.14±0.02	0.13±0.05	0.14±0.05	0.72±0.04	0.05±0.01	0.23±0.06
皮膚 (背部)	0.11±0.01	0.15±0.09	0.10±0.05	0.05±0.02	0.06±0.01	0.10±0.02
筋肉 (大腿部)	0.12±0.01	0.10±0.05	0.04±0.01	0.39±0.03	0.06±0.01	0.07±0.01
骨 髄	0.13±0.01	0.19±0.08	0.17±0.05	0.49±0.06	0.02±0.01	0.27±0.04

表中の数値は、5 匹の平均値±S.E.

単位は、メタラキシル当量 µg/g または ml

表 4. 経口投与 (80mg/kg) による組織内分布

組 織	雄			雌		
	1 時間	24 時間	72 時間	1 時間	24 時間	72 時間
血 漿	21.84±1.53	5.04±2.44	0.32±0.06	24.60±2.97	2.36±0.25	0.49±0.06
全 血	31.80±10.77	8.00±3.91	1.64±0.59	26.88±10.25	1.04±0.58	1.59±0.07
脳	12.28±1.78	3.27±0.59	1.48±0.39	25.86±3.57	2.20±0.21	2.02±0.60
甲 状 腺	79.41±9.12	58.66±28.53	19.94±2.87	52.48±9.09	5.78±0.54	27.61±11.62
肺	27.03±3.57	11.12±3.29	6.01±1.77	21.17±6.65	3.43±0.42	4.40±1.44
心	18.83±1.45	6.77±1.43	5.68±1.55	31.13±4.85	3.57±0.30	6.48±0.51
胸 腺	23.52±5.05	7.66±3.03	2.72±0.56	24.83±3.62	3.34±0.66	3.33±0.72
肝	49.20±4.27	10.87±2.17	5.59±1.61	56.25±5.77	8.76±0.10	3.92±0.68
腎	71.50±7.84	26.34±11.33	5.84±2.24	58.04±4.58	13.92±2.71	7.86±1.58
副 腎	35.48±3.47	11.43±3.18	6.69±1.55	59.24±5.05	4.29±0.32	11.60±1.64
脾	28.75±7.29	15.43±3.36	5.73±1.63	53.99±28.97	5.81±1.06	7.37±0.54
膵	27.01±4.25	8.51±1.92	3.54±0.83	44.91±3.69	5.84±0.45	10.71±3.53
十二指腸	59.95±3.65	6.73±3.76	2.61±0.52	81.34±7.64	16.40±0.96	4.84±1.92
精 巢	17.04±3.08	3.22±0.40	0.99±0.17			
子 宮				29.50±0.67	30.81±11.69	4.44±0.95
卵 巢				44.00±6.02	6.53±0.65	3.94±0.64
脂肪 (腹 部)	36.23±5.53	9.11±1.47	2.28±0.37	83.96±9.01	5.33±0.54	3.60±0.41
脂肪 (下腹部)	91.67±37.66	5.96±1.21	4.00±2.35	84.83±11.08	44.78±27.95	3.65±0.65
皮膚 (腹 部)	24.07±2.28	9.89±4.69	9.74±2.22	32.01±4.07	4.95±0.75	10.67±2.26
皮膚 (背 部)	32.58±13.26	5.68±1.96	6.42±2.59	26.47±2.66	4.12±1.12	8.01±1.88
筋肉 (大腿部)	22.50±1.60	6.66±2.06	3.33±1.06	25.12±2.72	5.53±0.95	5.23±1.63
骨 髄	29.40±3.96	20.28± 4.48	8.59±2.79	32.05±3.13	3.16±1.23	10.83±4.20

表中の数値は、5 匹の平均値±S.E.

単位は、メタラキシル当量 µg/g または ml

③ 尿・糞・呼気中への排泄

2 mg/kg 経口投与では、24 時間後までに雄で尿中に 31.3%、糞中に 42.6%、雌で尿中に 49.0%、糞中に 22.2%が排泄され、72 時間後までにそれぞれ合計 95.4%、92.2%が排泄された。なお、呼気中への排泄は認められなかった。

80 mg/kg 経口投与では、24 時間後までに雄で尿中に 45.6%、糞中に 38.7%、雌で尿中に 53.5%、糞中に 13.0%が排泄され、72 時間後までにそれぞれ合計 100.7%、96.9% が排泄された。なお、呼気中への排泄は僅かであった。結果の概要を表 5 に示す。

表 5. 尿・糞・呼気中への排泄 (投与量に対する排泄率%を示す)

投与量 (mg/kg)	経過時間 (時間)	雄			雌		
		尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
2	0~24	31.3±1.5	42.6±2.6	n.d.	49.0±3.2	22.2±1.2	n.d.
	48	36.8±1.5	52.7±2.7	n.d.	57.0±2.6	30.8±1.8	n.d.
	72	38.9±1.8	56.5±2.1	n.d.	59.5±2.4	32.7±2.2	n.d.
	合計	95.4			92.2		
80	0~24	45.6±1.4	38.7±0.7	0.006	53.5±2.2	13.0±1.7	0.001
	48	49.7±1.4	48.1±1.3	0.011	64.6±2.1	27.4±2.2	0.001
	72	50.7±1.4	49.9±1.1	0.012	67.2±2.3	29.7±2.0	0.004
	合計	100.7			96.9		

表中の数値は、5 匹の平均値±S.E. 但し 2 mg/kg 投与群雌は 4 匹の平均値±S.E.
n.d. : 検出されず

④ 胆汁中排泄

2 mg/kg 経口投与では、雄で 1 時間後までに 31.4%、24 時間後までに 71.0%が排泄され、雌で 1 時間後までに 10.6%、24 時間後までに 65.8%が排泄された。

80 mg/kg 経口投与では、雄で 1 時間後までに 15.0%、24 時間後までに 69.4%が排泄され、雌で 1 時間後までに 1.2%、24 時間後までに 54.5%が排泄された。

両投与群とも投与初期に性差が認められ、特に高投与群で顕著であった。

2 mg/kg 静脈内投与では、雄で 10 分後までに 30.2%、5 時間後までに 90.7%が排泄され、雌で 10 分後までに 9.1%、5 時間後までに 91.2%が排泄された。

結果の概要を表 6 および表 7 に示す。

表 6. 経口投与による胆汁中への排泄（投与量に対する排泄率%）

経過時間 (時間)	2 mg/kg		80 mg/kg	
	雄 (n=4)	雌 (n=3)	雄 (n=5)	雌 (n=3)
0~1	31.4±8.0	10.6±4.3	15.0±3.2	1.2±0.3
2	49.1±7.4	33.1±7.9	29.3±5.5	4.4±1.1
3	58.4±6.4	49.0±11.0	37.1±6.9	9.9±2.8
4	63.0±6.9	56.1±11.7	40.3±7.3	16.6±4.5
5	64.9±7.3	58.8±11.2	42.9±7.5	22.8±5.7
6	66.3±7.5	60.5±11.2	45.6±7.6	28.2±6.4
8	68.3±8.0	62.4±11.1	50.6±7.4	36.3±7.0
10	69.1±8.2	63.7±11.0	54.8±7.4	40.3±6.9
12	69.5±8.3	64.3±10.9	58.1±7.4	42.6±7.2
24	71.0±8.6	65.8±10.9	69.4±7.2	54.5±1.4
0~24 尿	24.4±8.3	29.1±14.6	22.3±5.0	14.3±2.6

数値は、3~5 匹の平均値±S.E.

表 7. 静脈投与 (2 mg/kg) による胆汁中への排泄（投与量に対する排泄率%）

経過時間	雄		雌	
	胆汁	尿	胆汁	尿
0~10 分	30.2±1.4	測定せず	9.1±0.8	測定せず
20	54.8±1.5	測定せず	24.3±1.2	測定せず
30	66.8±1.3	測定せず	35.8±1.1	測定せず
40	73.8±1.4	測定せず	44.5±1.1	測定せず
50	78.2±1.5	測定せず	51.3±1.1	測定せず
1 時間	81.4±1.7	測定せず	57.0±0.9	測定せず
2	88.5±2.2	測定せず	76.8±0.3	測定せず
3	90.0±2.4	測定せず	85.1±1.0	測定せず
4	90.5±2.5	測定せず	89.2±1.2	測定せず
5	90.7±2.6	7.7±1.9	91.2±1.2	3.7±1.4

表中の数値は、4 匹の平均値±S.E.

⑤ 腸肝循環

雄では1時間後までに0.9%、24時間後までに46.2%が胆汁中に排泄され、雌では1時間後までに0.8%、24時間後までに18.7%が胆汁中に排泄され、腸肝循環が示唆された。なお、24時間後までの尿中排泄量は雄で9.1%、雌で6.3%であった。結果の概要を表8に示す。

表8. メタラキシル投与後に得た胆汁を別のラットの十二指腸に投与したときの胆汁中への排泄（投与量に対する排泄率%）

経過時間	雄		雌	
	胆汁	尿	胆汁	尿
0~30分	0.3±0.2	測定せず	0.3±0.0	測定せず
60	0.9±0.5	測定せず	0.8±0.1	測定せず
90	1.3±0.8	測定せず	1.4±0.2	測定せず
2時間	1.9±1.1	測定せず	2.0±0.4	測定せず
3	2.8±1.2	測定せず	4.0±0.9	測定せず
4	3.4±1.3	測定せず	5.5±1.4	測定せず
5	4.3±1.4	測定せず	6.5±1.7	測定せず
6	5.2±1.5	測定せず	7.5±1.9	測定せず
8	6.7±1.4	測定せず	9.6±1.8	測定せず
10	8.9±1.5	測定せず	11.3±1.4	測定せず
12	13.8±1.9	測定せず	12.6±1.1	測定せず
24	46.2±13.3	9.1±3.9	18.7±0.4	6.3±1.7

数値は、3匹の平均値±S.E. 投与量は1.389mg メタラキシル当量

以上の結果から、投与したメタラキシルは、消化管から24時間以内に92~95%が吸収されて、速やかにCmaxに達した。血中濃度は、雌では、雄よりも高値であったが、これは投与初期における雌雄の胆汁中への排泄速度の違いによるものと考えられる。また、Cmax後の消失相は、雌雄ともに二相性を示したが、これはメタラキシルあるいはその代謝物の腸肝循環に起因するものと考えられる。

尿・糞中排泄では、尿中排泄率が雌で高く、糞中排泄率が雄で高かったが、これも、投与初期における雌雄の代謝も含めた肝胆輸送系の違いに起因するものと考えられる。

組織内分布については、いずれの投与群においても投与1時間で最高濃度に達したが、投与72時間後における尿・糞中排泄率が92~100%であったことから、組織への残留性は、認められなかった。

(6) ラットにおける代謝試験 (分布および排泄)

(資料 No.M-06)

報告書作成年：1990年 [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試動物：ラット(Sprague-Dawley系) 1群雄雌各5匹、体重 雄 581~692g 雌 597~672g

試験方法：試験群については、下表の通り設定した。

先に実施したラットにおける代謝試験の投与量を参照して本試験の用量を設定した。

試験群	I	II	III	IV
検体投与群 対照群	雌雄 5 雌雄 1	雌雄 5 雌雄 1	雌雄 5 雌雄 1	雌雄 5 雌雄 1
投与経路	静脈内(尾静脈)	経口	経口	経口
投与回数	単回	単回	反復 (非標識化合物を1日1回14日間投与後、標識化合物を1回投与)	単回
投与量 名目投与量	低用量 1.0 mg/kg	低用量 1.0 mg/kg	低用量 1.0 mg/kg/日	高用量 200 mg/kg
実投与量 雄 実投与量 雌	1.06 mg/kg 1.10 mg/kg	1.10 mg/kg 1.15 mg/kg	1.11 mg/kg/日* 1.12 mg/kg/日*	206.4 mg/kg 199.5 mg/kg

*：標識検体(1回)の投与量実測値

尿試料は標識検体投与の 4、8、12、24 および 36 時間後、2～7 日後まで毎日採取した。対照用ラットの試料は、投与 7 日後まで毎日採取した。

糞試料は標識検体投与の 24、36 および 48 時間後、3～7 日後まで毎日採取した。対照用ラットの試料は、投与後 7 日目まで毎日採取した。第 II 群の雌 1 匹については投与 36 時間後までの糞試料の量が極めて少なく、分析できなかった。

血液試料は屠殺直前のラットを二酸化炭素チャンバー内に収容して心臓穿刺により採取した。一部は、全血のまま保存し、残りを血漿および赤血球に分離した。

組織試料は、投与 7 日後にラットを二酸化炭素で安楽死させて採取した。ラットを屠殺後にケージを洗浄して洗浄液を保存した。

放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター測定システムを用いた。

結果：表 2 に放射能回収率を示す。平均回収率は 102.0% であった。

表 2. 投与放射能に対する回収率% (投与 7 日後、5 匹の平均値)

試験群	I (静脈内、単回、 低用量 1.0mg/kg)		II (経口、単回、 低用量 1.0mg/kg)		III (経口、反復、 低用量 1.0mg/kg)		IV (経口、単回、 高用量 200mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	44.09	65.63	35.00	66.79	32.00	74.12	46.68	70.43
糞	59.38	35.68	62.13	34.66	63.60	35.44	54.19	31.32
組織	0.37	0.42	0.31	0.56	0.29	0.44	0.30	0.31
赤血球	0.012	0.013	0.009	0.009	0.008	0.007	0.007	0.009
血漿	0.003	0.004	0.002	0.004	0.001	0.002	0.001	0.001
合計	103.86	101.75	97.45	102.02	95.90	110.01	101.18	102.07

表 3 に尿中および糞中への累積排泄率を示す。

全投与群において、投与放射能の 95% 以上が排泄され、いずれの群においても、投与した放射能の大部分 (89% 以上) が投与後 48 時間以内に排泄された。

雄では糞中排泄が主な排泄経路で、投与 7 日後までの累積排泄量は、各群いずれも投与放射能に対して 54～64% であった。尿中への累積排泄量は、投与放射能に対して 32～47% であった。

雌では尿中排泄が主な排泄経路で、投与 7 日後までの尿中への累積排泄量は 66～74%、糞中への累積排泄量は 31～36% であった。

表 3. 尿および糞への累積排泄率 (投与放射能に対する%、5匹の平均値)

試験群		I (静脈内、単回、低用量 1.0mg/kg)					
性別		雄			雌		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
経過時間	4 時間	10.53	分析せず	10.53	9.50	分析せず	9.50
	12 時間	20.21	分析せず	20.21	34.86	分析せず	34.86
	24 時間	30.90	40.27	71.17	49.48	25.17	74.65
	2 日	39.23	53.52	92.75	58.76	32.97	91.73
	3 日	41.37	57.10	98.47	61.87	34.56	96.43
	7 日	43.83	59.38	102.91	65.14	35.68	100.82
+ ケージ洗浄液		44.09		102.91	65.64		100.82
試験群		II (経口、単回、低用量 1.0mg/kg)					
性別		雄			雌		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
経過時間	4 時間	6.89	分析せず	6.89	12.14	分析せず	12.14
	12 時間	15.33	分析せず	15.33	31.70	分析せず	31.70
	24 時間	25.84	44.08	69.92	51.11	24.34	75.45
	2 日	32.11	57.26	89.37	59.75	31.32	91.07
	3 日	33.66	59.93	93.59	62.05	32.93	94.98
	7 日	34.77	62.13	96.90	65.91	34.66	100.57
+ ケージ洗浄液		35.00		96.90	66.79		100.57
試験群		III (経口、反復、低用量 1.0mg/kg)					
性別		雄			雌		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
経過時間	4 時間	4.89	分析せず	4.89	17.64	分析せず	17.64
	12 時間	13.47	分析せず	13.47	38.10	分析せず	38.10
	24 時間	25.02	46.79	71.81	58.73	23.79	82.52
	2 日	30.08	59.75	89.83	67.63	32.70	100.33
	3 日	31.13	62.25	93.38	70.71	34.32	105.03
	7 日	31.89	63.60	95.49	73.91	35.44	109.35
+ ケージ洗浄液		32.00		95.49	74.12		109.35
試験群		IV (経口、単回、高用量 200mg/kg)					
性別		雄			雌		
排泄経路		尿	糞	合計	尿	糞	合計
経過時間	4 時間	20.42	分析せず	20.42	7.93	分析せず	7.93
	12 時間	30.80	分析せず	30.80	39.72	分析せず	39.72
	24 時間	37.88	38.91	76.79	53.77	17.27	71.04
	2 日	43.68	50.48	94.16	63.79	28.07	91.86
	3 日	45.15	52.79	97.94	66.69	30.24	96.93
	7 日	46.41	54.19	100.60	69.42	31.32	100.74
+ ケージ洗浄液		46.68		100.60	70.43		100.74

表 4 に組織および血液中の放射能濃度、表 5 には投与放射能に対する各組織および血中放射能の割合を示す。

低用量投与群ではいずれの投与経路においても腸管および肝臓中の濃度が他の組織と比較して高く、投与経路による差は認められなかった。高用量群においても腸管および肝臓中の濃度が高かった。いずれの用量でも雌雄差は認められず、全投与群について投与 7 日後の時点で組織から回収された放射能は、投与量の 1% 未満であった。

血液については、全投与群において赤血球および血漿中の放射能濃度は低かった。

表 4. 組織中の放射能濃度 ppm (投与 7 日後、5 匹の平均値)

試験群	I (静脈内、単回、 低用量 1.0mg/kg)		II (経口、単回、 低用量 1.0mg/kg)		III (経口、反復、 低用量 1.0mg/kg)		IV (経口、単回、 高用量 200mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
骨	0.00029	0.00041	0.00027	0.00038	0.00048	0.00035	0.045	0.094
脳	< LOQ	< LOQ	0.0013	< LOQ	0.0002	0.00028	0.055	0.10
脂肪組織	0.00036	< LOQ	< LOQ	0.0021	< LOQ	< LOQ	0.38	0.67
生殖器	< LOQ	0.0011	< LOQ	0.0012	< LOQ	0.00099	0.028	0.25
心	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.00094	< LOQ	0.00047	0.098	0.14
腎	0.0016	0.0028	0.0012	0.0023	0.0017	0.0021	0.16	0.28
肝	0.0054	0.010	0.0037	0.0090	0.004	0.0082	0.64	0.98
肺	0.0024	0.0068	0.00044	0.0056	< LOQ	0.0037	0.12	0.20
筋肉	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.00034	< LOQ	< LOQ	0.066	0.11
脾	< LOQ	0.0029	< LOQ	0.0012	0.0012	0.00095	0.086	0.17
胃	0.0008	0.00032	< LOQ	< LOQ	0.0013	0.0020	0.071	0.15
腸管	0.021	0.030	0.029	0.045	0.018	0.045	3.53	2.67
カーカス	0.0013	0.0018	0.00028	0.0030	0.0023	0.0026	0.18	1.13
赤血球	0.004	0.006	0.003	0.004	0.003	0.004	0.51	0.72
血漿	0.0007	0.001	0.0005	0.001	0.0003	0.0005	0.050	0.063

< LOQ : 定量限界以下であることを示す。

表 5. 投与放射能に対する組織からの回収率% (投与7日後、5匹の平均値)

試験群	I (静脈内、単回、 低用量 1.0mg/kg)		II (経口、単回、 低用量 1.0mg/kg)		III (経口、反復、 低用量 1.0mg/kg)		IV (経口、単回、 高用量 200mg/kg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
骨	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	< LOQ	< LOQ	0.001	< LOQ	0	0	0	0
脂肪組織	0.001	< LOQ	< LOQ	0.004	< LOQ	< LOQ	0.002	0.006
生殖器	< LOQ	0	< LOQ	0	< LOQ	0	0	0
心	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0	< LOQ	< LOQ	0	0
腎	0.002	0.002	0.001	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001
肝	0.030	0.044	0.019	0.049	0.016	0.027	0.018	0.023
肺	0.002	0.004	0	0.003	< LOQ	0.002	0.004	0.001
筋肉	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.001	< LOQ	< LOQ	0.001	0.001
脾	0.001	0.001	< LOQ	0	0	0	0	0
胃	0.002	0.001	< LOQ	< LOQ	0.003	0.001	0	0.001
腸管	0.262	0.24	0.27	0.37	0.10	0.25	0.19	0.11
カーカス	0.074	0.13	0.022	0.13	0.17	0.16	0.085	0.17
組織合計	0.37	0.42	0.31	0.56	0.29	0.44	0.30	0.31
赤血球	0.012	0.013	0.009	0.009	0.008	0.007	0.007	0.009
血漿	0.003	0.004	0.002	0.004	0.001	0.002	0.001	0.001

< LOQ : 定量限界以下であることを示す。

以上の結果から、供試標識化合物を経口または静脈内投与した後の雌雄ラットにおける放射能の排泄は速やかで、投与 48 時間後までに投与放射能の 89%以上、7 日後までに 95.5~109.4%が排泄された。雄では糞中排泄が主な経路で、雌では尿中排泄が主な経路であった。静脈内投与と経口投与の排泄データを比較すると、同程度の放射能が尿中に排泄されたことから、供試標識化合物のほぼ全量が吸収されたものと考えられる。

静脈内投与の場合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。

雌雄、投与方法あるいは投与経路の違いによる組織および血中の放射能濃度の差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の推定）

(資料 No.M-07)

報告書作成年：1990年 [GLP 対応]

試験目的：先に実施した資料 No.M-6、メタラキシルのラットにおける分布および排泄試験
(1990年報告) に引き続き尿および糞中の代謝物を同定し代謝経路を考察した。

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試動物：ラット(Sprague-Dawley系) 1群雄雌各5匹、体重 雄 581～692g
雌 597～672g

試験方法：

① 試験群

下表に示す試験群を設定した。

先に実施したラットにおける代謝試験の投与量を参照して本試験の投与量を設定した。

試験群	I	II	III	IV
検体投与群	雌雄 5	雌雄 5	雌雄 5	雌雄 5
投与経路	静脈内(尾静脈)	経口	経口	経口
投与回数	単回	単回	反復 (非標識化合物を 1.36mg/kg/日の用量で14日間投与した後、標識化合物を1回投与)	単回
投与量 名目投与量	低用量 1.0 mg/kg	低用量 1.0 mg/kg	低用量 1.0 mg/kg/日	高用量 200 mg/kg
実投与量*	1.08 mg/kg	1.13 mg/kg	1.12 mg/kg/日**	203 mg/kg

*：雌雄の平均値

**：標識検体(1回)の投与量実測値

② 試料採取

尿試料については、投与 4、8、12、24、36、48、72、96、120、144 および 168 時間後に採取し、糞試料については、投与 24、36、48、72、96、120、144 および 168 時間後に採取した。投与 7 日後に全てのラットを屠殺し、所定の組織および血液を個体別に採取した。

③ 放射能の測定

尿試料については、液体シンチレーションカウンターで測定した。

糞試料については、

液体シ

ンチレーションカウンターで測定した。糞の抽出残渣については

放射能を測

定した。

④ 代謝物の単離、精製

投与 4～72 時間後に採取した高用量群の尿試料を雌雄別に合わせて

同定した。

⑤ 抱合体の加水分解

⑥ 代謝物のパターン分析

結果：供試標識化合物は、静脈内あるいは単回経口投与の 72 時間後までに 93～98%が尿および糞中に排泄された。雌の主排泄経路は、尿中、雄では糞中であった。静脈内投与および経口投与したラットにおける排泄率は、ほぼ同様に吸収率が高いことが示された。静脈内に投与したラットの糞中排泄率が高いことから、胆汁中への排泄が示唆された。

尿中の代謝物パターンは、雌雄あるいは用量による差は認められなかった。標準品を用いたクロマトグラフィーあるいは NMR により 同定した。投与量の % (総残留放射能の %) が遊離の代謝物であった。

表 1 に尿中代謝物の定量結果を示す。

表 1. 尿中代謝物の定量結果 (投与量に対する割合%)

代謝物 \ 試験群	I		II		III		IV	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
メタラキシル[A1]	—	0.2	—	0.2	—	0.3	<0.1	1.8

— : TLC 上で確認されなかったことを示す。

糞中代謝物の抽出液における TLC による代謝物パターンは、尿と同様であった。

表 2 に糞中代謝物の定量結果を示す。

表 2. 糞中代謝物の定量結果 (投与量に対する割合%)

代謝物 \ 試験群	I		II		III		IV	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
メタラキシル[A1]	0.8	0.3	0.4	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4

— : TLC 上で確認されなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、メタラキシルのラットにおける代謝分解は、

想定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1 メタラキシルのラットにおける推定代謝経路

2. 植物における代謝

(1) レタスにおける代謝試験

(資料 No. M-08)

報告書作成年：1979年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：レタス(Suzanne 種)

試験方法：温室中で生育させたレタスに メタラキシル 0.25 kg a.i./ha 相当量を 2 週間隔で 2 回処理し、最終散布の 2 週間後にレタスの緑色部分を採取した。

放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

結果：採取した試料の総重量は、5370g で含まれていた放射能はメタラキシル等量で 29.4mg であった。したがって、総残留放射能は、5.47ppm と計算される。メタラキシルの初期分解過程として が 確認された。代謝分解の概要を表 1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 代謝分解の概要

代謝物 分布率・ 濃度	メタラキシル [A1]	
分布率%*	21.5	
濃度 ppm**	1.18	

* : 分布率%は、総残留放射能に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) レタスにおける代謝物試験

(資料 No. M-09)

報告書作成年：1980 年

試験目的：資料 No. M-8 で推定された代謝物について、本試験で詳細な検討を実施した。

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：レタス(Suzanne 種)

試験方法：温室中で生育させたレタスに メタラキシル 0.25 kg a.i./ha 相当量を 2 週間隔で 2 回処理し、最終散布の 2 週間後にレタスの緑色部分を採取した。

放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：代謝物分解の概要を表 1 に示す。

メタラキシルは

レタス中で代謝され

ることが確認された。推定代謝経路を図 1 に示す。

表 1：代謝分解の概要

代謝物		メタラキシル [A1]	
遊離体 (%*)		18.6	
抱合体 (%*)		0	
合	(%*)	18.6	
計	(ppm**)	1.02	

*%: 総残留放射能に対する割合%を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 メタラキシルのレタスにおける推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) ぶどうにおける代謝試験

(資料 No.M-10)

報告書作成年：1978年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：ぶどう (Riesling 種および Sylvaner 種)

試験方法： メタラキシルの 50g/100L 水溶液を 2 週間隔で 7 回散布した。散布液量は 1 回当たり 1 株につき 150~400mL とした。メタラキシルの総処理量は、1 株当たり 912.54mg であった。最終散布 52 日後に果実および葉を収穫した。果実は、果汁と搾りかすに分けた。

放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果：表 1 に各採取部位の総残留放射能を、表 2 に放射能分布の概要を示す。

表 1：総残留放射能

採取部位	総残留放射能 (ppm)
果 汁	1.04
搾りかす	7.31
果実全体	3.06
葉	30.13

表 2：放射能分布の概要

採取部位		メタラキシル [A1]	
果 汁	%*	7.8	
	ppm**	0.08	
搾りかす	%*	56.3	
	ppm**	4.11	
果実全体	%*	64.1	
	ppm**	1.96	
葉	%*	22.4	
	ppm**	6.75	

*%: 総残留放射能に対する割合を示す。

(4) ぶどうにおける代謝試験

(資料 No. M-11)

報告書作成年：1979年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：ぶどう (Riesling 種および Sylvaner 種)

試験方法： メタラキシル 30g/100L 相当量をぶどうに2週間隔で6回散布した。散布液量は1回当たり1株につき70~400mLとした。メタラキシルの総処理量は、1株当たり366mgであった。最終散布68日後に果実および葉を収穫した。果実は細断後に圧搾して果汁と搾りかすに分けた。

結 果：メタラキシルは、代謝されることが確認された。

各採取部位における総残留放射能を表 1、代謝分解の概要を表 2、推定代謝経路を図 1 に示す。

表 1 総残留放射能

採取部位	総残留放射能 (ppm)
果 汁	0.9
搾りかす	1.7
果実全体	1.4
葉	19.8

表 2 代謝分解の概要

採取部位		代謝物	メタラキシル	
			[A1]	
果 汁	遊離体 (%*)	7.8		
	抱合体 (%*)	0		
	合 計 (%*)	7.8		
	合 計 (ppm**)	0.07		
搾りかす	遊離体 (%*)	56.3		
	抱合体 (%*)	0		
	合 計 (%*)	56.3		
	合 計 (ppm**)	0.96		
全果実	合 計 (%*)	64.1		
	合 計 (ppm**)	0.90		
葉	遊離体 (%*)	22.4		
	抱合体 (%*)	0		
	合 計 (%*)	22.4		
	合 計 (ppm**)	4.44		

％*: 総残留放射能に対する割合を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 メタラキシルのぶどうにおける推定代謝経路

(5) ばれいしょにおける代謝試験

(資料 No. M-12)

報告書作成年：1980年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：ばれいしょ(品種名 Green Mountain)

試験方法：供試植物の移植 6 週間後に メタラキシルをエタノールと水の混合溶液に溶かして、3×6ft 区画 (約 0.9×1.8m 区画、供試植物 8 株) では 0.38 lbs. ai/acre (0.43 kg a.i./ha) 相当量を 2 週間隔で計 6 回 (計 2.58 kg a.i./ha)、3×6ft 区画 (約 0.9×1.8m 区画、供試植物 8 株) では 1.14 lbs. ai/acre (1.28 kg a.i./ha) 相当量を 2 週間隔で計 6 回 (計 7.68 kg a.i./ha) それぞれ茎葉処理を行った。

最初の茎葉処理約 24 時間後 (移植 6 週間後) または最終散布 1 週間後 (移植 17 週間後) に茎葉部および塊茎を採取した。塊茎試料については、採取後に付着した土壌を十分に洗い落とした。

放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

結果：茎葉部においてメタラキシルは、速やかに代謝分解し、移植後 17 週時に採取した茎葉試料において、未分解のメタラキシルは 総残留放射能の 2.2%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

塊茎中の総残留放射能は、茎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。総残留放射能の 57%がメタラキシルであり、は認められなかった。塊茎中でもが生成していた。

表 1 に放射能の分布、表 2 に代謝分解の概要、図 1 に推定代謝経路を示す。

表 1 放射能の分布

採取時期 (週)*	被験物質処理量 (kg ai/ha)	分析部位	総残留放射能 (TRR ppm)	
6	1.28	葉部	3.7	
17	7.68	葉部	31.9	
		塊茎	0.5	

* 移植から収穫時までの期間を示す。

表 2 代謝分解の概要

被験物質処理量 (kg ai /ha)	1.28		7.68					
	6		17					
採取時期 (週)*	葉部		葉部		塊茎		塊茎**	
分析部位	3.7		31.9		0.5		0.5	
TRR (ppm)	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm
代謝物画分								
メタラキシル [A1]	19.8	0.73	2.2	0.70	51.0	0.26	57.0	0.29

— : 分析せず

* : 移植から収穫時までの期間を示す

** : 本試験開始前 (1979 年) にスイスで実施されたばれいしょにおける代謝予備試験で得られた抽出物を用いた分析結果 (参考)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 メタラキシルのばれいしょにおける推定代謝経路

(6) タバコにおける代謝試験

(資料 No. M-13)

報告書作成年：1978年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物： ブライトタバコ (Coker319) およびパーリータバコ (MS21XKY10)

試験方法： ポットに移植したタバコの苗に、エタノール-水混液に溶解した供試標識化合物を処理した。処理量及び処理方法を下表に示す。

品種	供試標識化合物処理量	処理方法
ブライトタバコ	0.25 lb. ai/acre (280g ai/ha)	移植時に植穴処理
	0.5 lb. ai/acre (560g ai/ha)	
パーリータバコ	6.3 lb. ai/acre (672g ai/ha)	移植前に土壌混和処理

処理後 3、6 及び 12 週目とそれ以降 2~6 週間隔で 2 回、葉部試料を採取した。最後の 3 回の試料採取は、下葉、中葉、上葉に分けて行い、試料の一部を乾燥させた。試料は、図 1 に示した方法で抽出し、

液体シンチレーションカウンターで測定し、さらに
2次元 TLC により同定した。

結果： ブライトタバコおよびパーリータバコにおける放射能の分布および代謝分解の概要を表 1 および 2 に示す。

メタラキシルはタバコ中で代謝され、代謝物が生成した。
酸化により生成した少量の代謝物が同定された。
タバコの品種、処理法および処理量に関わらず、代謝パターンはほぼ同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1 試料の抽出方法

表 1. ブライトタバコの放射能分布及び代謝物分布 (移植時散布処理)

① 供試標識化合物処理量 280g ai/ha

処理後日数 (週)	3	6	12UC*	12C**	18UC*	18C**	20UC*	20C**
試料	—	—	下葉		中葉		上葉	
総残留放射能 (TRR) ppm	35.3	15.2	7.8	69.3	—	69.3	—	36.6

*UC: 乾燥前の葉試料

**C: 乾燥後の葉試料

***: 各代謝物は乾燥葉試料中で 0.3~3.0%

—: 分析せず

② 供試標識化合物処理量 560g ai/ha

処理後日数 (週)	3	6	12UC*	12C**	16UC*	16C**	19UC*	19C**
試料	—	—	下葉		中葉		上葉	
総残留放射能 (TRR) ppm	73.9	32.6	14.1	147.7	—	74.0	—	93.7

*UC: 乾燥前の葉試料

**C: 乾燥後の葉試料

***: 各代謝物は乾燥葉試料中で 0.3~3.0%

—: 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. パーリータバコの放射能分布及び代謝物分布 (植付前土壌混和处理)

供試標識化合物処理量 (g ai/ha)	672							
処理後日数 (週)	3	6	12UC*	12C**	13 UC*	13 C**	16 UC*	16 C**
試料	—	—	下葉		中葉		上葉	
総残留放射能 (TRR ppm)	23.4	31.3	15.0	161.8	—	110.7	—	80.2

*UC: 乾燥前の葉試料

**C: 乾燥後の葉試料

***: 各代謝物は乾燥葉試料中で 0.3~3.0%

—: 分析せず

(7) メタラキシルの稲における代謝試験

(資料 No.M-14)

報告書作成年：1983年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試植物：水稲（品種：日本晴）

試験方法：ガラス製ポット中の 120ml の土壤に メタラキシル約 1.26mg およびヒドロキシイソキサゾール 9.6mg を処理し、発芽した水稲種子をポット当たり約 130 粒播種した。供試化合物の処理量は、実使用量に相当する量とした。

供試化合物の処理 3 および 5 週間後に稲苗を採取し、茎葉部と根部を図 1 に従って

定性した。

稲体除去後のポット中の土壤については遠沈処理により土壤相と水相に分離し、
同定した。放射能の測定には液体シンチレーションカウンターを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 茎葉部および根部の抽出操作

結果：稲体への吸収は3週後に処理量の約3%、5週後に約13%であった。

試料中の放射能分布を表1に示す。

稲体に残留している放射能の多くは未分解のメタラキシルとして存在していた。

メタラキシルは稲体において

代謝されることが確認された。

代謝分解の概要を表2に、推定代謝経路を図2に示す。

ポット中の土壌については、処理量の約80%が土壌相、約20%が水相に分布しており、いずれも検出された放射能の95%以上が未変化のメタラキシルであった。

表1. 稲体および土壌中の放射能分布

栽培時期		稲 体		土 壌	合 計
		葉 部	根 部		
3 週	処理量に対する割合 (%)	2.42	0.74	96.55	99.71
	試料量 (g または mL)	6.51	8.70	120	—
	放射能濃度 (ppm) ^①	4.68	1.07	10.14	—
5 週	処理量に対する割合 (%)	12.25	0.47	85.63	98.35
	試料量 (g または mL)	12.68	9.57	120	—
	放射能濃度 (ppm) ^①	12.17	0.62	8.99	—

①：濃度について報告書に記載はないが、供試化合物の処理量1.26mg、処理量に対する割合%および試料量から各試料中の放射能濃度を申請者が計算した。

表2. 稲体における代謝分解の概要

採取時期	採取部位	代謝物	メタラキシル		
			[A1]		
3 週間	茎葉部	遊離体 %TRR	51.9		
		抱合体 %TRR	0		
		合計 %TRR	51.9		
	根部	遊離体	%TRR	16.5	
			ppm ^①	0.177	
		合計 %TRR	16.5		
5 週間	茎葉部	遊離体 %TRR	56.7		
		抱合体 %TRR	0		
		合計 %TRR	56.7		
	根部	遊離体	%TRR	13.0	
			ppm ^①	6.900	
		合計 %TRR	13.0		

①：濃度について報告書に記載はないが、表1における稲体の各部位の濃度をTRRと見なして、各%TRR値を用いて申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図2. メタラキシルの稲における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3. 土壌中動態に関する試験

(1) メタラキシルの好氣的湛水土壌中動態試験

(資料 No. M-15)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

供試標識化合物：以下の化合物を試験に用いた。

コード名	CGA 48988 [A1]
供試化合物名	標識メタラキシル
化学構造	
比放射能	
放射化学的純度	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

供試水：以下の自然水を試験に用いた。水深 5～10cm で採取し、篩に通した後、密封して試験機関へ輸送した。

由来	河川	池水
採取地	スイス国、Möhlin 地区、 ライン川	スイス国、Rheinfelden 地区、 Fröschweiher
採取時の水温	水面：7.6℃ 水中：7.8℃(底質から 5 cm)	水面：5.9℃ 水中：6.0℃(底質から 5 cm)
溶存酸素	水面：10.2 mg/L 水中：9.4 mg/L(底質から 5 cm)	水面：7.32 mg/L 水中：6.80 mg/L(底質から 5 cm)
採取時の pH	水面：8.2 水中：8.2(底質から 5 cm)	水面：7.5 水中：7.5(底質から 5 cm)
酸化還元電位	水面：91 mV 水中：89 mV(底質から 5 cm)	水面：60 mV 水中：57 mV(底質から 5 cm)
有機炭素濃度	1.8 mg/L	3.2 mg/L
総窒素含量	3.3 mg/L	3.4 mg/L
総リン酸含量	<0.1 mg/L	<0.1 mg/L
硬 度	11°d	11°d

供試底質：以下の底質を試験に用いた。各底質とも 5～10 cm の層から採取し、篩に通した後、密封して試験機関へ輸送した。

由来	河川底質	池底質	
採取地	スイス国、Möhlin 地区、 ライン川	スイス国、Rheinfelden 地区、 Froschweiher	
pH	7.4 (採取時)	測定せず	
有機炭素含量	1.94 %	3.66 %	
総窒素含量	0.14%	0.19%	
総リン酸含量	600 ppm	513 ppm	
バイオマス (試験開始時)	32.4 mg/100g 乾土	35.7 mg/100g 乾土	
陽イオン交換容量	12.46 mmol/ z/100g	23.32 mmol/ z/100g	
砂	12.8 %	19.0 %	
シルト	51.3 %	46.1 %	
粘土	35.9 %	35.0 %	
土性*	国際法	シルト質埴土 (SiC)	シルト質埴土 (SiC)
	農学会法	埴土	埴土

*分析結果を基に申請者が追記した。

試験系：試験系は、以下の 2 通りとした。

①	河川水 + 河川底質 + メタラキシル
②	池水 + 池底質 + メタラキシル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験装置： 内径 10 cm、表面積 78.55 cm²および 1L の円筒形の代謝フラスコ中で試験を実施した。
代謝フラスコに各底質、供試水および被験物質を加えた後、フラスコ内に湿らせた空気を約 60mL/分の割合で通気させるため、代謝フラスコ上部にガラス管を取り付けた。出口から排出された空気を 2 個の捕集装置中 (2N-NaOH 水溶液 50mL) に通し、排出された空気の通るガラス管を流量計に接続した。

インキュベーション： 篩を通した各底質を約 2.5 cm の層になるように代謝フラスコに充填し、対応する河川水または池水を各約 500 mL 加えて水深を約 6 cm となるようにした。これらの代謝フラスコを 20±2°C に調整した人工気象室 (暗所) に設置し、フラスコ内に湿った空気を流速約 60mL/分の割合で通気させた。さらにマグネチックスターラーを用いて底質を乱さないように水層を静かに攪拌した。試験開始前の約 3 週間の平衡化後に 標識メタラキシルを試験系に添加し、20±2°C に調整した人工気象室 (暗所) において好氣的条件下で 212 日間にわたってインキュベーションを行った。

供試化合物の添加： 圃場における有効成分投下量 0.1g/ha に相当する量の被験物質を添加した。
標識メタラキシルの 1.48 mg をアセトニトリル 12.0 mL に溶解させた。LSC で測定した溶液の濃度は、161µg/mL であった。この溶液の 500µL を試験系の水面に添加した。試験系に添加したメタラキシルは、79.16µg であった。

試料採取： 水層および底質については下表に従って試料を採取した。

試験系	採取時期
河川水 + 底質 + メタラキシル	供試化合物添加 0、3、14、56、126 および 212 日後
池水+ 底質 + メタラキシル	

捕集装置中の 2N-NaOH 水溶液は、試験を開始した月は、毎週交換し、その後は 2~4 週間に 1 回交換した。回収した NaOH 水溶液中に塩化バリウムを添加し、沈殿生成により の生成を確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料の分析：水層中の放射能を LSC により定量し、

HPLC および TLC 分析に供した。

底質については、

を測定した。

結果：表 1 に各試験系の水層および底質の試験期間中の状態を示す。

表 1. 平衡化および試験期間中の試験系の物理化学的状态

試験系	底質の酸化還元電位 (mV)	水層の酸化還元電位 (mV)	水層の溶存酸素濃度 (mg/L)	水層の pH
河川水+底質 (平衡化期間)	-275±75	107±28	7.3±0.1	8.3±0.1
池水+底質 (平衡化期間)	-255±76	105±8	7.0±0.5	8.4±0.1
河川水+底質+ メタラキシル	-232±60	101±20	6.3±0.9	8.5±0.1
池水+底質+ メタラキシル	-249±75	101±8	6.1±1.0	8.6±0.2

平衡化および全試験期間を通じて酸化還元電位および溶存酸素量について得られた値は、試験系の底質は嫌気的条件であり水層は好気的条件であったことを示していた。試験の開始時点の微生物バイオマスは、河川および池の底質の乾土 100g 当たりそれぞれ 32.4 および 35.7mg であり、試験系において微生物が存在していることを確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

各試験系における処理放射能の分布（処理放射能に対する割合％）を表2に示した。
 河川水+底質の試験系における処理放射能に対する平均回収率は、96.6±3.4%であった。
 池水+底質の試験系における処理放射能に対する平均回収率は、97.4±4.2%であった。

の生成の割合は、河川水+底質の試験系では、検出限界以下～1.7%、池水+底質の試験系では検出限界以下～2.9%であった。

表 2. 処理放射能の分布（数値は処理放射能に対する割合％）

試験系	画 分	処理後日数（日）					
		0	3	14	56	126	212
河川水+底質	水 層	96.4	78.3	66.2	54.9	56.2	51.7
	底質（抽出成分）	5.3	16.9	29.0	35.0	31.5	26.9
	底質（非抽出成分）	0.1	0.7	2.5	5.5	8.5	11.2
	揮発性物質（CO ₂ ）	<0.1	<0.1	0.1	0.4	0.7	1.7
	合 計	101.8	95.9	97.8	95.8	96.9	91.5
池水+土壌	水 層	95.4	71.6	62.6	55.4	49.3	40.3
	底質（抽出成分）	7.5	24.4	31.0	33.7	28.5	20.1
	底質（非抽出成分）	0.2	1.2	4.1	6.9	19.4	27.2
	揮発性物質（CO ₂ ）	<0.1	<0.1	0.1	0.4	2.4	2.9
	合 計	103.0	97.2	97.8	96.4	99.6	90.5

各試験系における代謝分解の概要を表3に示した。

河川底質中のメタラキシルの割合は、試験開始時に処理放射能の5.3%、14日目には21.6%の最大値となり、試験終了時には10.5%に減少した。

池の底質中のメタラキシルの割合は、試験開始時に処理放射能の7.5%、試験3日目には22.7%の最大値となり、試験終了時には3.8%に減少した。

河川底質中のメタラキシルの
 は、
 した。

池の底質中のメタラキシルの
 は、

であった。

上記以外の代謝物は検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 代謝分解の概要 (数値は処理放射能に対する割合%)

試験系	画分	成分	経過日数 (日)					
			0	3	14	56	126	212
河川水+底質	水層	メタラキシル	95.8	77.4	54.0	23.5	15.6	9.7
	底質	メタラキシル	5.3	15.5	21.6	20.6	14.7	10.5
	水層+底質	メタラキシル	101.2	92.9	75.7	44.1	30.3	20.1
池水+底質	水層	メタラキシル	94.8	69.1	44.9	7.4	5.2	2.0
	底質	メタラキシル	7.5	22.7	17.8	16.4	7.8	3.8
	水層+底質	メタラキシル	102.3	91.8	62.7	23.8	13.0	5.8

* <1.d. は検出限界以下。

表 4 に処理放射能に対する割合%を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験 212 日目の河川水底質土壌試料の放射能の 1.5% が回収された。により、処理放射能の 1.5 % が回収された。により処理放射能の 1.5 % が回収された。フルボ酸およびフミン酸可溶画分には処理放射能の 3.8 % が得られた。また、4.4 % が不溶性のフミン画分に含まれていた。

試験 126 日および 212 日の池水底質土壌試料の放射能の 2.1% (126 日の試料)、および 1.4% (212 日の試料) が回収された。により、2.1% (126 日の試料)、および 1.6% (212 日の試料) が回収された。

フルボ酸およびフミン酸可溶画分には、処理放射能の 6.9% (126 日の試料) および 6.0% (212 日の試料) が回収された。また、8.3% (126 日の試料) および 18.2 % (212 日の試料) が不溶性のフミン画分に含まれていた。

表 5 に各試験系における DT₅₀ および DT₉₀ を示した。

表 4 底質試料の非抽出性残渣中における放射能分布 (数値は処理放射能に対する割合%)

試験系	経過日数	非抽出性放射能	過酷抽出		有機物画分		
			中性画分 ^①	酸性画分 ^②	フルボ酸可溶画分	フミン酸可溶画分	不溶性フミン画分 ^③
河川水底質+メタラキシル	212	11.2	1.5	1.5	2.8	1.0	4.4
池水底質+メタラキシル	126	19.4	2.1	2.1	5.1	1.8	8.3
	212	27.2	1.4	1.6	4.6	1.4	18.2

①: による抽出

②: による抽出

③: (不溶性フミン画分)=(過酷抽出後の残留放射能)-(フルボ酸可溶画分)-(フミン酸可溶画分)

各試験系における DT₅₀ および DT₉₀ を表 6 に示した。

表 5: 各試験系における DT₅₀ および DT₉₀

試験系		DT ₅₀ および DT ₉₀ (日)	
河川	水層	DT ₅₀	15.2
		DT ₉₀	204.2
	水層+底質	DT ₅₀	43.3
		DT ₉₀	374.6
池	水層	DT ₅₀	13.4
		DT ₉₀	44.6
	水層+底質	DT ₅₀	21.4
		DT ₉₀	151.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

メタラキシルの推定代謝経路を以下に示した。

(2) 好氣的、好氣的／嫌氣のおよび滅菌好氣的条件下における土壤中動態試験

(資料 No.M-16)

報告書作成年：1978年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

試験土壌：土性は、以下の通り。

採取場所	ドイツ国、Neuhoden
分類 (USDA)	壤質砂土 (申請者注：報告書では埴壤土と記載されているが、粒径分布から壤質砂土と考えられる)
粒径分布	
砂質 (%)	83.8
シルト (%)	7.3
粘土 (%)	8.9
有機炭素含量 (%)	2.2
pH	6.5
陽イオン交換能 (meq/100g 土壌)	11.3
圃場容水量 (g/100g 土壌)	34.0

試験方法：好氣のおよび滅菌好氣的条件では土壌湿度を圃場容水量の75%に調整した。

滅菌好氣的条件では、供試化合物の処理前に土壌を高压殺菌した。

標識メタラキシルを乾燥土壌当り10ppmとなるように土壌に処理した。

好氣条件では、湿らせた空気を送り、好氣的条件に保った。

好氣の／嫌氣的条件では、供試土壌を好氣的条件で30日間培養後、供試土壌上に2~3cmまで蒸留水を湛水し、含まれていた空気を窒素で置換して嫌氣的条件とした。いずれの試験も25℃の暗所で培養した。

好氣的試験では、0、14、31、66、89、181 および360日後、好氣／嫌氣的試験では、66 および89日後、滅菌好氣的試験では、31、66 および89日後の土壌試料を採取した。を含む試料は、最初の1ヵ月間は1週間隔、それ以後は2週間隔で採取した。

土壌中のメタラキシルおよび代謝物の抽出法について図1に示す。

放射能は、LSCで測定し、土壌残渣に含まれる非抽出性の放射能は、燃焼法により測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1：土壌中の代謝物の抽出および分離方法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：分析結果の概要は以下の通りであった。

条 件	経過 日数 (日)	分 布 率 (投与量に対する%)	
		メタラキシル [A1]	
好氣的	0	97.9	
	14	82.0	
	31	59.9	
	66	25.7	
	89	19.1	
	181	4.8	
	360	<2.0	
好氣的/ 嫌氣的	66	49.4	
	89	32.5	
滅菌 好氣的	31	94.0	
	66	90.6	
	89	91.7	

試験終了時(360日後)に残留していたメタラキシルの割合は、2%以下であった。
主要代謝物は

した。時間の経過と共に土壤中の非抽出性残
渣および が増加し、 にはそれぞれ および であった。

約4週間の好氣的条件後の嫌氣的条件下では、メタラキシルの分解速度は低下し、
89日後でメタラキシルの割合は32.5%であった。メタラキシルの半減期は68
日、DT₉₀は227日であった。

好氣的条件下と同様に主要代謝物は であり、
いた。土壤中の非抽出性残渣および については増加が見ら
れなかったことから、これらの生成は と考えられる。

滅菌の好氣的条件下では、
と考えられた。

好氣的小よび嫌氣的条件におけるメタラキシルの想定代謝経路を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) メタラキシルの嫌氣的条件下における土壤中動態

(資料 No. M-17)

試験成績提出の除外

好氣的条件下の土壤中動態試験 (資料 No. M-11) において、メタラキシル-M の半減期が、100 日未満であったことから、12 農産第 8147 号の別表 2「土壤中動態に関する試験成績」の (3) ② に基づいて試験を省略した。

4. 加水分解動態試験

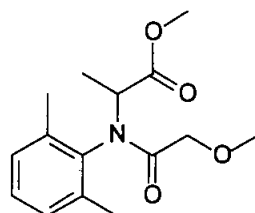
(1) メタラキシルの加水分解動態試験

(資料 No. M-18)

報告書作成年：1976年

供試化合物：メタラキシル

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



試験方法：メタラキシルのアセトン溶液を 0.1N HCl (pH 1) ならびに pH 5、7、9 および 10 の緩衝液に添加して 100ppm の試験溶液を調製した。これをガラス製の試験管に移し、30、50 および 70℃ のウォーターバスでインキュベーションした。0、7、14、21 および 28 日の試料を採取し、ガスクロマトグラフィーで分析した。

結果：メタラキシルは、酸性および塩基性の高温条件で分解し、代謝分解物として、が生成した。各試験条件における代謝分解の概要を表 1 に示す。

表 1：代謝分解の概要 (数値はメタラキシルの平均残存率%を示す)

緩衝液	試験温度 (°C)	処理後経過時間 (hr)											
		0	1	2	3	4	5	6	8	24	29	32	
pH 1	30	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	70	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH 5	30	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	70	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH 7	30	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	70	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
pH 9	30	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	50	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	70	100	—	93	—	87	—	76	68	41	33	29	
pH 10	30	100	—	—	—	—	—	—	—	87	—	—	
	50	100	—	90	—	—	—	76	69	32	25	22	
	70	100	89	81	72	57	51	44	—	—	—	—	

—：分析実施せず

表 1 : 代謝分解の概要 (前頁の続き)
(数値はメタラキシルの平均残存率%を示す)

緩衝液	試験温度 (°C)	処理後経過日数 (日)										
		2	3	7	8	9	10	14	17	19	21	28
pH 1	30	-	-	100	-	-	-	96	-	-	85	88
	50	-	-	96	-	-	-	84	-	-	80	75
	70	-	-	68	-	-	54	47	40	-	31	21
pH 5	30	-	-	98	-	-	-	101	-	-	87	92
	50	-	-	96	-	-	-	99	-	-	87	96
	70	-	-	98	-	-	-	100	-	-	90	93
pH 7	30	-	-	98	-	-	-	97	-	-	84	94
	50	-	-	99	-	-	-	92	-	-	83	94
	70	-	-	86	-	-	82	78	-	-	64	52
pH 9	30	-	92	88	-	-	-	-	-	69	66	58
	50	-	64	40	32	30	26	-	-	-	-	-
	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH 10	30	75	64	32	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 分析実施せず

30、50 および 70°C の 3 段階の温度で速度定数を測定し、得られた速度定数からアレニウスのパラメータを計算し 20°C における半減期を推定した結果、pH1~7 で >200 日、pH9 で 115 日および pH10 で 12 日であった。
各試験条件における半減期を表 2 に示す。

表 2 : 各試験条件における半減期

pH	試験温度 (°C)	半減期 (日)
pH 1	30	> 200
	50	64
	70	13
pH 5	30	> 200
	50	> 200
	70	> 200
pH 7	30	> 200
	50	> 200
	70	30
pH 9	30	36
	50	5
	70	0.8
pH 10	30	4.2
	50	0.6
	70	0.1

(2) メタラキシルの加水分解動態試験

(資料 No. M-19)

報告書作成年： 1988 年

供試標識化合物： 標識メタラキシル

試験方法： 米国 EPA 「農薬評価ガイドライン No.161-1」 に基づいた試験方法とした。

標識メタラキシルのアセトニトリル保存溶液を調製し、この溶液の 67 μ L を採り、あらかじめ、滅菌濾過しておいた各 pH の緩衝液を加えて 50 ml とし、10ppm の濃度になるように調整した。試料は、液体シンチレーションカウンターおよび TLC で分析した。試験区は、下表の通り設定した。

供試標識化合物	pH	緩衝液	温度	試験期間
メタラキシル [A1]	5	0.01M 酢酸緩衝液	25 \pm 1 $^{\circ}$ C	30 日
	7	0.067M リン酸緩衝液		
	9	0.025M ホウ酸緩衝液		

結果： pH 5 では加水分解せず、pH 7 では僅かな分解が認められた (半減期 1000 日)。pH 9 では、加水分解が認められ、半減期は、88 日であった。主要代謝物は、
であった。メタラキシル[A1] の各 pH における加水分解の半減期を表 1 に、代謝物分解の概要を表 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1: メタラキシルの加水分解半減期

pH	半減期
5	加水分解せず
7	1000 日
9	88 日

表 2: 代謝分解の概要(処理量に対する割合%)

pH	経過日数 (日)	メタラキシル [A1] (%)	
pH 5	0	94.57	
	1	93.14	
	3	90.35	
	7	90.67	
	14	90.56	
	21	90.03	
	30	95.25	
pH 7	0	95.34	
	1	92.91	
	3	88.89	
	7	93.4	
	14	92.6	
	21	94.03	
	30	89.61	
pH 9	0	95.42	
	1	84.76	
	3	90.9	
	7	87.83	
	14	81.92	
	21	78.25	
	30	71.88	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5. 水中光分解動態試験

(1) 滅菌緩衝液中における光分解動態試験

(資料 No. M-20)

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メタラキシル

試験条件：試験条件を以下に示した。

項目	条件
供試水	pH 7 の緩衝液
光源	太陽光 (光強度 2~75W/m ²)
照射期間	28 日間
試験温度	平均 31±7.9℃ (範囲 14~45℃)
試験容器	硼珪酸ガラス製容器
試験濃度	被験物質のアセトニトリル溶液を pH 7 の緩衝液に加え 9.6mg/L とした。
試料採取	0、1、3、5、7、14、21 および 28 日後
滅菌処理	試験開始前に器具および緩衝液をオートクレーブで滅菌処理。
分析方法	LSC で放射活性を測定。分解物を TLC で分析。

試験結果：表 1 に結果を示す。

処理量に対する割合として、回収率は照射区で 93.9~100.3%、暗対照区で 90.6~117.6%であった。光照射 28 日後でも 83.8%がメタラキシルとして存在していた。暗所対照区でも 88.2%がメタラキシルとして認められ、光分解は僅かであったと考えられる。(申請者注：報告書中の数値は放射能回収率を基に記載されているため、申請者が処理量に対する割合を算出した結果に基づいて記載した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1：メタラキシルの分解（処理量に対する割合¹⁾ %）

処理後 日 数	照射区		暗対照区	
	メタラキシル [A1]		メタラキシル [A1]	
0	108.7 ³⁾		108.7	
1	92.4		89.8	
3	88.3		93.9	
5	89.5		88.4	
7	86.2		91.8	
14	83.9		82.5	
21	86.9		88.0	
28	83.8		88.2	

n.a. : 分析せず。

- 1) 報告書中の数値は放射能回収率を基に記載されているため、申請者が処理量に対する割合を算出した結果に基づいて記載した。
- 2) TLC においてメタラキシルと に該当する領域以外で認められた放射能を示す。
- 3) 暗対照区での分析結果を外挿した。

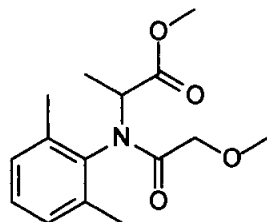
(2) 滅菌蒸留水および自然水中の光分解動態試験 (参考資料)

(資料 No. M-21)

報告書作成年: 1995 年

供試化合物: メタラキシル

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



供試水: 下表の蒸留水および自然水を使用した。

供試水	条 件
滅菌蒸留水	脱イオン水を蒸留し、加圧殺菌して使用。
自然水 (河川水)	採取地: 神奈川県秦野市大倉、水無川上流 pH: 7.8 (20℃) BOD: <1mg/L COD: <1mg/L 浮遊物質: <1mg/L 全窒素: 0.8mg/L 全リン: 0.11mg/L 滅菌処理せず。

試験方法: 「農薬の成分物質等の水中での光分解性試験」の暫定実施指針 (平成 9 年 8 月 29 日付け 9 農産第 5089 号農林水産省農産園芸局長通達「農薬の物理学的性状に関する試験方法について」の 16. 光分解性) に準拠した。

試験条件を下表に示す。

項 目	条 件
光 源	キセノンランプ (UV フィルター付き)
平均照度	50 W/m ² (300~400nm)
試験温度	24.2~25.9℃
試験濃度	約 1 ppm
試験容器	石英ガラス製蓋付きビーカー
試料採取	光照射区: 照射開始時, 24, 48, 72, 96, 168, 336 時間後 暗所対照区: 72, 168, 336 時間後
分 析 法	ガスクロマトグラフ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：メタラキシルは自然水および滅菌蒸留水水中ともに明条件での減少が暗条件に比べて速やかであったことから、水中では光の照射によって分解が促進されることが考えられた。また、滅菌蒸留水に比べ、自然水中での減少が速やかであったことから、メタラキシルは、自然水中の微生物により分解を受けると考えられた。
 なお、本試験での人工光の連続照射時間 (336 時間) は、東京の春季太陽光下で約 82 日間に相当していた。
 採取試料中のメタラキシルの分析値を表 1 および 2 に、推定半減期を表 3 に示す。

表 1：自然水中におけるメタラキシルの分析値 (ppm)

照射時間 (hr)	光照射区			暗所対照区		
	実測値	平均値		実測値	平均値	
0	1.004	0.982	0.993	—	—	—
24	0.960	0.942	0.951	—	—	—
48	0.905	0.891	0.898	—	—	—
72	0.738	0.704	0.721	0.834	0.817	0.826
96	0.647	0.628	0.638	—	—	—
168	0.616	0.608	0.612	0.818	0.795	0.806
336	0.549	0.527	0.538	0.674	0.630	0.652

—：分析実施せず

表 2：滅菌蒸留水中におけるメタラキシルの分析値 (ppm)

照射時間 (hr)	光照射区			暗所対照区		
	実測値	平均値		実測値	平均値	
0	0.981	0.981	0.981	—	—	—
24	0.957	0.948	0.952	—	—	—
48	0.931	0.928	0.930	—	—	—
72	0.926	0.921	0.924	0.974	0.974	0.974
96	0.874	0.866	0.870	—	—	—
168	0.787	0.740	0.764	0.907	0.892	0.900
336	0.717	0.684	0.700	0.832	0.802	0.817

—：分析実施せず

表 3：メタラキシルの推定半減期

試験条件	供試溶液	半減期 (日)	東京の春季太陽光に換算したときの半減期 (日)
光照射区	自然水	17.0	100
	滅菌蒸留水	27.2	159
暗所対照区	自然水	25.2	—
	滅菌蒸留水	49.9	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) 滅菌自然水中における光分解動態試験

(資料 No. M-22)

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メタラキシル

供試水： 供試水の性質を以下に示す。

採取源	池水
採取地	スイス国、Möehlin AG、Fröeschweiher
採取年月日	2002年12月18日
滅菌方法	最大線量 60k Gy のガンマ線照
pH (滅菌前)	8.1
pH (滅菌後)	8.1
DOC (滅菌前)	4.0
DOC (滅菌後)	3.0
浮遊固体(mg/mL)	0.17
伝導度 (μ S, 20°C)	95.9
還元電位 (mV)	195
酸素含量 (mg/L)	5.5
総蒸発残渣 (mg/mL)	0.20

試験方法：下表に試験方法または条件を示す。

項目	条件
光源	キセノンアーク灯、UVフィルター付 (290nm以下カット)
光量	47.97 W/m ² (300~400nm)
試験濃度	被験物質のアセトニトリル溶液を供試水に加え、0.647mg/Lの試験溶液を調製。
試験温度	照射区 24.7±0.7℃ 暗所対照区 24.8±0.1℃
照射期間	15日間
試料採取	0、3、5、7、9、13および15日後に照射区は2連、対照区は1連で採取。
試験容器	パイレックスガラス製培養管 (暴露面積 28.26cm ²) 石英ガラス製の蓋付き
分析方法	LSCで放射活性を測定。HPLCで代謝物を分析し、2D-TLCで確認。親化合物および代謝物については、HPLCでキラルカラムにより鏡像異性体の比率も併せて測定。

試験結果：照射区及び対照区の代謝物の変化を表1及び表2に示す。回収率は照射区で平均98.9~102.1%、対照区で96.9~101.6%であった。
照射区においてメタラキシル[A1]は試験開始時に99.2%、終了時には98.3%で殆ど分解は認められなかった。代謝分解物は、
であり、
認められた。
暗所対照区では、メタラキシル[A1]は試験開始時に99.3%、終了時に97.6%で殆ど分解は認められなかった。代謝物は
であった。
メタラキシル、
の比は、
であった。
メタラキシルは15日間（東京春の春季太陽光換算で93日間）の観察で、滅菌自然水中で光に対して安定であり、鏡像異性体の選択的な分解は観察されなかった。

表1. 照射区における代謝物の変化 (表中の数値は施用量に対する割合%、カッコ内は、鏡像異性体比を示す)

経過日数 (日)	0	3	5	7	9	13	15
東京の春季太陽光換算 (日)	0	19	31	43	56	80	93
メタラキシル[A1]	99.2 (50.6: 49.5)	101.0 (50.0: 48.9)	100.0 (49.4: 49.6)	97.0 (49.8: 49.1)	99.1 (49.1: 48.4)	98.8 (50.1: 48.0)	98.3 (47.7: 49.2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 暗所対照区での代謝物の変化 (表中の数値は 施用量に対する割合%、カッコ内は、鏡像異性体比を示す)

経過日数 (日)	0	3	5	7	9	13	15
東京の春季太陽光 換算 (日)	0	19	31	43	56	80	93
メタラキシル[A1]	99.3 (50.6: 49.5)	97.4 (51.1: 48.5)	95.8 (49.2: 49.4)	98.6 (50.3: 48.1)	94.8 (49.2: 48.1)	96.0 (48.1: 48.2)	97.6 (47.5: 48.7)

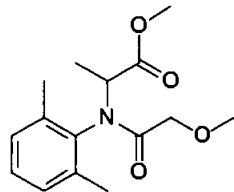
6. 土壌吸着試験

(資料 No.M-23)

報告書作成年：1992年

供試化合物：メタラキシル

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



純度

供試土壌：供試した土壌の特性を下表に示した。

採取場所	土性	OECD No.*	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	有機炭素 含有率 (%)	pH		CEC	リン酸 吸収 係数
							H ₂ O	KCl		
植調古川 (水田)	軽埴土	4	14.0	44.1	41.9	3.37	5.7	4.9	27.7	830
植調牛久 (水田)	軽埴土	3	28.0	35.4	36.6	2.60	6.7	6.0	21.5	820
植防高知 (水田)	軽埴土	3	42.2	31.9	25.9	1.21	7.5	6.5	11.3	390
道立十勝 (畑地)	埴壤土 (火山灰)	3	57.1	21.5	21.4	2.56	6.2	5.8	11.7	1390
植防牛久 (畑地)	シル質埴壤土 (火山灰)	2	26.2	50.9	22.9	3.61	7.7	6.9	21.4	2000
愛知農試 (畑地)	砂質埴壤土	5	68.0	14.5	17.5	0.76	7.1	6.0	7.9	290

* OECD の分類表に基づき申請者が記入した

試験方法：「OECD ガイドライン-106-吸着/脱着」に準じた。

試験溶液 (0.01M 塩化カルシウム水溶液) 中の供試化合物濃度は、0.037、0.208、1.05 および 4.70 μ g/mL とし、25 \pm 1 $^{\circ}$ Cの遮光下で振とうして吸着平衡化させた。

分析法：[水相] 顆粒状多孔性けいそう土充てんカラムでジクロロメタン溶出、濃縮後、フロリジルミニ充てんカラムで溶出、濃縮し、トルエン定容後、NPD-GC で分析した。

[固相] アセトン抽出、ジクロロメタン転溶後、脱水濃縮し、フロリジルミニ充てんカラムで溶出、濃縮し、トルエン定容後、NPD-GC で分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：吸着平行化時間を 24 時間とし、このときの物質収支は 84.9～90.3%であった。
結果を下表に示す。

採取場所	土性	吸着指数 1/n	吸着平衡 定数 X	相関係数 r	有機炭素 含有量 OC (%)	有機炭素 吸着係数 K _F ^{adsoc}	土 壤 吸着率 %
植調古川 (水田)	軽埴土	0.917	16.28	0.99976	3.37	483	67
植調牛久 (水田)	軽埴土	1.006	3.25	0.99863	2.60	125	28
植防高知 (水田)	軽埴土	1.181	0.73	0.91826	1.21	60	12
道立十勝 (畑地)	埴壤土 (火山灰)	1.239	0.35	0.91709	2.56	14	6
植防牛久 (畑地)	シル質埴壤土 (火山灰)	0.971	1.15	0.95896	4.11	28	16
愛知農試 (畑地)	砂質埴壤土	1.446	1.72	0.95758	1.11	155	18

有機炭素含有量と吸着係数

土壌吸着平衡定数	K _F ^{ads}	189
切 片	a	-0.80970
相関係数	r	0.36391

7. 代謝のまとめ

(1) 動物における代謝

① 吸 収

経口投与では、消化管から 24 時間以内に投与量の 92~95%が吸収された(資料 No. M-05)。

② 血中濃度

経口投与における T_{max} は、20~100 分、 $T_{1/2}$ は、0.7~2 時間であった。静脈内投与における $T_{1/2}$ は、0.41~0.64 時間であった。特に経口投与による血中濃度は、雌が雄に比べて高値であったが、これは雌雄の胆汁中への排泄速度の違いによるものと考えられた。また、 C_{max} 後の減衰は雌雄ともに二相性を示したが、これは、メタラキシルまたはその代謝物の腸肝循環に起因するものと考えられた(資料 No. M-05)。

③ 分 布

いずれの投与群でも投与 1 時間後に最高濃度に達したが、速やかに消失し、72 時間後には投与量の 1/2~1/10 となり組織への残留性は認められなかった(資料 No. M-5)。

雌雄とも投与経路による分布の差は認められなかった。全投与群において腸管および肝臓中の濃度が他の組織と比較して高かった。投与 7 日後に全組織から回収された放射能は投与量の 1%未満であった(資料 No. M-06)。

④ 排 泄

主要な排泄経路は、雌では尿中、雄では糞中で、投与 72~144 時間後までに投与放射能のほぼ 100%が体外に排泄され、排泄速度については雌雄差が認められなかった。

胆汁中には、経口投与 24 時間後の雄では、投与量の 69~71%、雌では、55~66%が排泄され、排泄率は雄が雌よりも高かった。メタラキシルの投与後に得られた胆汁を別のラットの十二指腸に投与した時の 24 時間までの排泄率は、雄で投与量の 46%、雌で 19%となり、メタラキシルまたはその代謝物の腸肝循環の可能性が示唆された(資料 No. M-5)。

⑤ 代 謝

資料 No. M-02, M-04 および M-07 に基づいたメタラキシルのラットにおける主要代謝経路は以下の通りである。

(2) 植物における代謝

レタス、ぶどう、ばれいしょ、タバコおよび稲を用いて代謝試験を実施した（資料 No.M-08～No.M-14）。いずれの作物でも代謝パターンおよび生成する代謝物については類似しており、
が生成していた。

メタラキシルの植物における想定代謝経路は以下の通りである。

(3) 土壌中動態に関する試験

好氣的湛水条件下での土壌代謝試験（資料 No.M-15）において、メタラキシルの主要分解経路は、

と推定される。半減期は、池水-底質系で 21 日、河川水-底質系で 43 日であった。DT₉₀は、池水-底質系で 375 日、河川水-底質系で 52 日であった。

好氣的条件下での土壌代謝試験（資料 No.M-16）では、半減期 68 日、DT₉₀は 227 日であった。主要分解経路は、

と推定される。

滅菌の好氣的条件下では、分解が認められなかったため、メタラキシルの分解には
と考えられた。

嫌氣的条件下での土壌代謝試験については、好氣的条件下での半減期が 100 日未満のため、省略した。

(4) 水中動態に関する試験

加水分解動態試験（資料 No.M-19）では、pH 5 および 7 では分解が認められず、pH 9 のみで分解が認められ、半減期は 88 日（25℃）であった。主要代謝物は、

であった。

滅菌緩衝液中の光分解動態試験（資料、No.M-20）では、僅かな分解が認められ、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

滅菌自然水中の光分解動態試験 (資料 No.M-22) でも、僅かな分解が認められ、
した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8.メタラキシル及びメタラキシル M の推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付：メタラキシルの開発年表