

(4) マンゼブ・メタラキシル M 水和剤の急性毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.F-18)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検 体：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

試験動物：ラット、HanRcc:Wist 系 (SPF)、雌 3 匹、試験開始時 11~12 週齢、
体重 181~192g

試験期間：14 日間観察

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体を精製水に溶解させて 0.5g/mL の溶液を調製し、5000mg/kg の用量となるように 10mL/kg の容量を強制経口投与した。

観察項目：生死の確認については、馴化期間中は毎日 1 回、投与後の最初の 30 分間に 1 回、試験 1 日は投与後約 1、2、3 および 5 時間に、試験 2~15 日には毎日 2 回行った。一般状態については、馴化期間中は毎日 1 回、投与後の最初の 30 分間に 1 回、試験 1 日には投与後約 1、2、3 および 5 時間に、試験 2~15 日には毎日 1 回観察し、全ての異常を記録した。体重測定は、投与前、試験 8 日および試験 15 日に実施した。

結 果：

投与方法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	発現時間：投与後 0.5 時間 消失時間：投与 7 日後
死亡が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡例は認められなかった。

0.5 または 1 時間から 5 時間の検査時に全ての動物で軽度から中等度の鎮静が観察された。0.5 または 2 時間から 5 時間の検査時に全動物で円背位が認められた。1 例で 0.5 時間の検査時から試験 3 日に軽度から中等度の被毛の乱れが認められ、他の 2 例で 2 および 3 時間の検査時から試験 4 および 6 日に軽度な被毛の乱れが認められた。1 例で協調性の不良を示し、他の 1 例では 0.5 から 5 時間の検査時に非協調運動が観察された。

体重については、この系統の動物および齢における通常値の範囲内であった。剖検時の肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.F-19)

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検 体：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

試験動物：ラット、HanRcc:Wist 系 (SPF)、雌雄各 5 匹

試験開始時 雄 8 週齢、雌 12 週齢、体重 雄 212~245g、雌 200~207g

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を少量の水でペースト状にして剃毛した背部皮膚に 5000mg/kg の用量で適用し、24 時間、半閉塞投与した。投与後、塗布部を温水で洗浄した。

試験項目：生死の確認については、馴化期間中は毎日 1 回、投与後の最初の 30 分間に 1 回、試験 1 日は投与後約 1、2、3 および 5 時間に、試験 2~15 日には毎日 2 回行った。一般状態については、馴化期間中は毎日 1 回、投与後の最初の 30 分間に 1 回、試験 1 日には投与後約 1、2、3 および 5 時間に、試験 2~15 日には毎日 1 回観察し、全ての異常を記録した。体重測定は、投与前、試験 8 日および試験 15 日に実施した。投与部位については、試験 2~15 日に毎日 1 回観察し、全ての異常を記録した。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 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	発現時間：投与 2 日後 消失時間：投与 9 日後	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

試験 2~3 日に全動物で軽度~中等度の紅斑が観察された。この紅斑は雌雄各 1 例で試験 5 日まで、雄 1 例および雌 3 例で試験 6 日まで持続した。試験 4 日、試験 4~5 日または試験 4~7 日または試験 5~7 日に雄 4 例および雌 2 例で軽度の鱗屑が認めら

れた。試験 6~7 日または試験 7~8 日に雄 2 例で軽度の痂皮が認められた。試験 5~7 日、試験 7~8 日または試験 6~8 日に雌 4 例で同様の反応が認められた。

雄 1 例では、試験 7~13 日に軽度~中等度の被毛の乱れ、試験 8~3 日に軽度の鎮静が観察された。この同じ動物は、試験 7 日に健康状態が不良であると判断され、試験 12~13 日に円背位および試験 13 日に瘦削、体温下降 (手で判定した) および軽度の振戦を示したため、試験 13 日に屠殺した。他の雄 1 例では、試験 15 日に軽度の被毛の乱れ、円背位及び軽度の鎮静を示した。

試験 13 日に屠殺した雄 1 例は最初の観察週に 11.1%の体重の減少を示した。さらに他の雄 1 例では、試験 8~15 日に体重が 7.2%減少した。その他の動物の体重は、この系統の動物および齢における通常値の範囲内であった。

試験 13 日に屠殺した雄 1 例では、表面の肉芽化を伴う腎臓肥大、ガスで膨張した盲腸および十二指腸、空腸および回腸に緑色様液体内容物が観察された。他の雄 1 例は、腎臓肥大および肺のうっ血を示した。残りの雄 3 例および全ての雌では、剖検時の肉眼的病理検査で異常は認められなかった。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-20)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検 体：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%

メタラキシル M： 3.8%

増量剤、界面活性剤等： 32.2%

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌 3 匹、開始時約 2~4 ヶ月齢、体重 2430~2550g

試験期間：7 日間観察

試験方法：検体 0.1mL (35mg) を左眼に適用した。右眼は無処置 (対照) とした。

観察項目：適用 1、24、48、72 時間後および 7 日後 (4 日後は 1 動物のみ) に Draize の評価基準に従って眼反応を採点した。

結 果：刺激性変化の評価を次表に示した。

項目	最高 評点	適用後時間						
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日		
動物 番号 F/060	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	2	2	1	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
	合 計	13	4	3	1	1	0	
動物 番号 F/042	角膜混濁	4	1	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	2	2	2	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
	合 計	13	5	3	2	1	0	
動物 番号 F/005	角膜混濁	4	1	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	2	1	1	1	0
		浮腫	4	2	0	0	0	0
	合 計	13	5	1	1	1	0	
合 計	39	14	7	4	3	0		
平 均	13	4.7	2.3	1.3	1.0	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。

2例で角膜に軽度の反応が認められたが、処置 24 時間以内に消失した。

全動物で処置 1～72 時間後に結膜の発赤が認められた。1例で1時間後に、2匹で1
および 24 時間後に結膜の腫脹が認められた。眼の反応は全て処置 7 日後までに消
失した。死亡例、顕著な臨床症状および体重への影響は認められなかった。

1993 年 5 月 4 日付け委員会指令 93/21/EEC に基づいて、検体は眼刺激性物質に分類
する必要はないと考えられる。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.F-21)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検 体：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌3匹、開始時約2~4ヶ月齢、体重2720~3000g

観察期間：7日間

試験方法：動物の両腹側部を剃毛し片方に検体0.5gを適用し、蒸留水で湿らせたガーゼパッチ(2×3 cm)で被覆し、粘着テープ固定した。もう一方の腹側部は対照とし、蒸留水で湿らせたガーゼパッチのみを被覆した。4時間後、被覆を除去し、微温水で適用部位を洗浄して検体を除去した。

観察項目：検体除去後1、24、48、72時間後および7日後に皮膚の刺激性反応を観察し、Draizeの評価基準に従って採点した。

その他に一般状態および生死について毎日観察し、投与直前、3日後および7日後に体重を測定した。

結 果：刺激性の採点結果は以下の表のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間									
			1時間後		24時間後		48時間後		72時間後		7日間後	
			対照	検体 投与	対照	検体 投与	対照	検体 投与	対照	検体 投与	対照	検体 投与
787	紅斑・痂皮	4	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
890	紅斑・痂皮	4	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0
	浮腫	4	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
779	紅斑・痂皮	4	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0
	浮腫	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
合 計	紅斑・痂皮	12	0	4	0	5	0	3	0	1	0	0
	浮腫	12	0	3	0	4	0	0	0	0	0	0
平 均	紅斑・痂皮	4	0	1.3	0	1.7	0	1.0	0	0.3	0	0
	浮腫	4	0	1.0	0	1.3	0	0	0	0	0	0

パッチ除去 1～48 時間後に 1 例できわめて軽度の紅斑が認められた。

パッチ除去 1～48 時間後に 1 例、パッチ除去 1～72 時間後に 1 例で極めて軽度～明らかな紅斑が認められた。パッチ除去 1～24 時間後に 2 例で極めて軽度の浮腫、さらに 1 例で極めて軽度～軽度の浮腫が認められた。全ての皮膚反応はパッチ除去 7 日以内に完全に回復した。

死亡例および顕著な臨床症状は認められず、体重への影響も認められなかった。

1993 年 5 月 4 日付け委員会指令 93/21/EEC に基づいて、検体は皮膚刺激性物質に分類する必要はないと考えられる。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.F-22)

報告書作成年：1999年 [GLP 対応]

検 体：マンゼブ・メタラキシル M 水和剤

[組成] マンゼブ： 64.0%
メタラキシル M： 3.8%
増量剤、界面活性剤等： 32.2%

試験動物：ヒマラヤン系アルビノモルモット、検体処理群 雌雄各 10 匹、対照群 雌雄各 5 匹
開始時 1~3 ヶ月齢、体重 344~427g

試験期間：48 時間観察

試験方法：Maximization 法

感作 (皮内注射)；試験動物の首の背部約 5 × 5 cm を刈毛し、正中線の両側に以下の 3 対の注射を行った。

検体投与群 (1) アジュバント／生理食塩水 1：1 v/v 混合溶液 0.1mL
(2) 検体 0.5%生理食塩水溶液 0.1mL
(3) 検体 0.5%アジュバント／生理食塩水 1：1 混合溶液 0.1mL

溶媒対照群 (1) アジュバント／生理食塩水 1：1 v/v 混合液 0.1mL
(2) 生理食塩水 0.1mL
(3) アジュバント／生理食塩水 1：1 混合液を用いた 50% w/v 生理食塩水溶液 0.1mL

感作 (表皮塗布)；皮内感作注射の 8 日後、検体の 70%生理食塩水容液を濾紙パッチに約 0.4g 吸着させたものを閉塞包帯で 48 時間固定した。溶媒対照群は、生理食塩水のみを同様に処理した。

惹起 (表皮塗布) ; 皮内感作注射の 21 日後、検体の 10%生理食塩水溶液約 0.35mL をチャンバ
ーに充填し試験動物の一方の腹側に閉塞包帯で 24 時間固定した。溶媒対照
については、生理食塩水のみを同様にもう一方の腹側に処理した。

観 察 ; 惹起終了 24 および 48 時間後に Draze の基準に従って皮膚反応を評価した。

結 果 : 皮膚反応の評点を下表に示す。

試 験 群		動物数	平均皮膚反応評点				陽性反応 動物数	陽性率 (%)
			紅 斑		浮 腫			
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間		
検 体	感 作 群	20	2.2	1.5	3.4	2.7	20	100
	非感作群	20	0	0	0	0	0	0
陽性対照*	感 作 群	20	2.1	1.5	1.7	1.1	18	90
	非感作群	20	0	0	0	0	0	0

* : 陽性対照は、2-メルカプトベンゾチアゾールを用いた。

感作 (皮内注射) は、ピーナツ油に溶解させて 10%に調製したものを投与し、
感作 (表皮塗布) は、ワセリンに混合して 50%に調製したものを塗布し、惹起 (表
皮塗布) は、ワセリンに混合して 10%に調製したものを塗布した。

なお、この陽性対照試験は、1998 年 8 月 31 日～9 月 24 日に実施した。

以上の結果から、検体は本試験条件下においてモルモットに対し強い皮膚感作性を有すると判断
された。

(5) アゾキシストロビン・メタラキシル M 液剤の急性毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.F-23)

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検 体 : アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン : 2.0%
メタラキシル M : 1.0%
鉍物質微粉等 : 97.0%

試験動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット、雌 3 匹、試験開始時 8 週齢、
試験開始時体重 201~209g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉碎後、個体毎に 2000mg/kg の用量となるように秤量し、蒸留水で懸濁させた後、胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与容量は、10mL/kg 体重とした。なお、検体の急性経口毒性は極めて弱いと予想されたことから、2000mg/kg の限界用量のみを投与した。

試験項目 : 一般状態および生死について、投与後 6 時間までは、7 回（投与直後~5 分後、15 分後、1 時間後 2 時間後、4 時間後および 6 時間後）、その後は 1 日 1 回観察した。体重は投与前日の絶食前、投与直前、投与 1、3、7 および 14 日後に測定した。試験終了時の全動物について剖検を実施し肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	発現時間：投与 30 分後 消失時間：投与 6 時間後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

投与 30 分後より下痢が散見されたが、投与 6 時間後には全て消失し、その後、異常は認められなかった。

試験期間中に全動物で体重増加が認められ、検体投与の影響は認められなかった。試験終了後の肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかった。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.F-24)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検 体 : アゾキシストロビン・メタラキシルM 粒剤
[組成] アゾキシストロビン : 2.0%
メタラキシルM : 1.0%
鉱物質微粉等 : 97.0%

試験動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット、雌雄各 5 匹、試験開始時 8 週齢、
試験開始時体重 雄 260~267g、雌 206~230g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を粉砕後、個体毎に 2000mg/kg の用量となるように秤量し、0.2mL の蒸留水で
湿らせてリント布に塗布し、刈毛した動物の背部に適用後、テープで固定した。
暴露 24 時間後に検体を除去し、塗布部位を清拭した。
なお、検体の急性経皮毒性は極めて弱いと予想されたことから、2000mg/kg の限界
用量のみを投与した。

試験項目 : 一般状態および生死について、投与後 6 時間までは、7 回 (投与直後~5 分後、15
分後、1 時間後 2 時間後、4 時間後および 6 時間後)、その後は 1 日 1 回観察した。
なお、体外表については、投与翌日より 1 日 1 回観察した。
体重は投与前日の絶食前、投与直前、投与 1、3、7 および 14 日後に測定した。
試験終了時の全動物について剖検を実施し肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
性 別	雌 雄
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡および一般状態の異常は認められなかった。また、いずれの動物でも皮膚刺激性は認められなかった。

試験期間中に全動物で体重増加が認められ、検体投与の影響は認められなかった。
試験終了後の肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかった。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-25)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検 体：アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン： 2.0%
メタラキシル M： 1.0%
鉱物質微粉等： 97.0%

試験動物：日本白色種ウサギ、洗眼群雄 3 匹、非洗眼群雄 3 匹、開始時体重 2.87~3.45g

観察期間：4 日間

試験方法：非洗眼群では、粉碎した検体 0.1g を左眼の結膜嚢内に投与後、眼瞼を 1 秒間軽く合わせて保持した。右眼は無処置（対照眼）とした。

洗眼群は、非洗眼群と同様に投与し、30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗浄した。右眼は 30 秒間の洗浄のみを行い、洗眼対照眼とした。

試験項目：点眼 1 時間後、1、2、3 および 4 日後に Draize の評価基準に従って眼反応の評点を評価した。また、一般状態については、投与 1~6 時間後まで 1 時間毎に、投与翌日以降は投与 4 日後まで 1 日 1 回、毎日観察した。

結 果： 刺激性の採点結果は以下の表のとおりである。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間					
				1 時間	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	
非 洗 眼 群	動物 番号 1101	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0
			面積	4	1	2	1	1	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0
	総合評点			110	11	16	7	7	0
	動物番号 1102	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0
			面積	4	2	1	1	1	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	
総合評点			110	16	11	9	9	0	
動物 番号 1103	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	
		面積	4	1	1	1	1	0	
	虹	彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	
総合評点			110	11	9	7	7	0	
合 計			330	38	36	23	23	0	
平 均			110	12.7	12.0	7.7	7.7	0	

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間					
				1 時 間	1 日 後	2 日 後	3 日 後	4 日 後	
洗 眼 群	動物 番号 2101	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0
		総合評点			110	2	0	0	0
	動物 番号 2102	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
分泌物			3	1	0	0	0	0	
総合評点			110	4	0	0	0	0	
動物 番号 2103	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	
	総合評点			110	2	0	0	0	0
合 計			330	8	0	0	0	0	
平 均			110	2.7	0	0	0	0	

非洗眼群では、投与1時間後に角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫および分泌物が認められた。

投与1日後にも投与1時間後とほぼ同等の刺激反応が認められたが、投与2日後には結膜浮腫が消失し、投与4日後には角膜混濁、結膜発赤および分泌物が消失した。

なお、虹彩に異常は認められなかった。

洗眼群では、投与1時間後に結膜浮腫および分泌物が認められたが、これらの変化は投与24時間後には消失した。なお、角膜および虹彩に異常は認められなかった。

洗眼群の刺激反応は、非洗眼群に比べて著しく軽度であり、検体の刺激性は洗眼により軽減するものと判断された。

以上の結果から検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有するものと考えられた。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.F-26)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検 体 : アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤

[組成] アゾキシストロビン : 2.0%
メタラキシル M : 1.0%
鉍物質微粉等 : 97.0%

試験動物 : 日本白色種ウサギ、雄 3 匹、開始時体重 3.34~3.39g

観察期間 : 72 時間

試験方法 : 粉碎した検体 0.5g を 2.5×2.5cm のリント布に広げ 0.5mL の注射用水で湿らせて刈毛した動物の背部に適用し、テープで固定して 4 時間暴露させた後、検体を除去した。

試験項目 : 検体除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の程度を Draize の評価基準に従って評価した。一般状態については、投与 1、4、5 および 5 時間後に、投与翌日以降は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。

結 果 : 刺激性の採点結果は以下の表のとおりである。

動物番号	項 目	最高評点	適用後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1101	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1102	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
1103	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
合計	紅 斑	12	0	0	0	0
	浮 腫	12	0	0	0	0
平均	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

検体除去 1、24、48 および 72 時間後の観察でいずれの動物にも紅斑および浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと判断された。

5) モルモット用いた皮膚感作性試験

(資料 No.F-27)

報告書作成年：2007年 [GLP 対応]

検 体 : アゾキシストロビン・メタラキシル M 粒剤
[組成] アゾキシストロビン : 2.0%
メタラキシル M : 1.0%
鉍物質微粉等 : 97.0%

試験動物 : Dunkin Hartley 系モルモット、処理群雌 20 匹、対照群 10 匹、
開始時体重 306~357g

観察期間 : 48 時間

方 法 : Buehler 法に準じた。

感 作 ; 粉碎した検体を注射用水に加えて 50%w/v 試験溶液を調製後、動物の左側胴部の約 5 × 5cm の部位を刈毛し、試験溶液 0.2mL をパッチ (直径 2.5cm のリント布) に塗布して 6 時間閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを除去し、投与部位を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。さらに上記の操作を初回感作 7 および 14 日後にも実施し、合計 3 回感作処理を行った。
対照群の動物には注射用水のみで湿らせたパッチを投与群と同様に貼付した。

惹 起 ; 感作処理 27 日後に動物の左側胴部の約 5 × 5cm の部位を刈毛し、試験溶液 0.2mL をパッチ (直径 2.5cm のリント布) に塗布して 6 時間閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを除去し、投与部位を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観 察 項 目 : 惹起暴露 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑の有無を肉眼的に観察した。

結 果 : Draize 法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

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。

	群		動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間 後					48 時間 後					24 時間	48 時間
				皮膚反応 評点				計	皮膚反応 評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体投与群	検体 50% (w/v)	検体 50% (w/v)	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0/20	0	0
対 照 群	注射用水	検体 50% (w/v)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照 群*	DNCB 1%(w/v) エタノール 溶液	DNCB 0.25%(w/v) アセトン 溶液	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100	100
	DNCB 1%(w/v) エタノール 溶液	アセトン	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0
	エタノール	DNCB 0.25%(w/v) アセトン 溶液	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0
	エタノール	アセトン	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0

* : DNCB を用いて Buchler 法により実施した陽性対照の背景データ
(試験期間は 2007 年 7 月 11 日～2007 年 9 月 28 日)

以上の結果から、検体は皮膚感作性を有しないと判断される。

IX. 動植物およ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	メタラキシル M および メタラキシルの吸収、分布、排泄および代謝に関する比較試験。 用量：1 または 100 mg/kg、単回経口投与	[血中濃度] メタラキシル M およびメタラキシル投与群ともに速やかに最高値に達した。(Tmax: 0.5~4 時間、T _{1/2} : 9~14 時間) [組織内分布] 低用量群では、メタラキシル M とメタラキシルの間で組織内の残留放射能に差は認められない。高用量群では、脂肪を除く各組織で低用量群と同様の結果であった。 [排 泄] メタラキシル M およびメタラキシルともに投与量および性に関係なく急速に排泄された。(72 時間の排泄率は投与量の 90%以上) [代 謝] メタラキシル M およびメタラキシル投与群で尿および糞中の代謝物画分について差が認められなかった。	(1997 年)	m-9
M-02 省略	動物代謝	ラット	吸収、分布、排泄 (胆汁中への排泄含む) および腸肝循環試験	メタラキシル M およびメタラキシルの吸収、分布、排泄および代謝に関する比較試験 (資料 No.M-01) において、両化合物の代謝に差が認められないため、これらの試験項目については、メタラシルの当該資料で代替する。		m-17
M-03 省略	動物代謝	ラット	代謝経路試験			m-40
M-20	動物代謝	ラット	分布及び排泄 メタラキシル M 2mg/kg 反復経口投与(14回)	[分 布] 組織中に広く分布し、ほとんどの組織で投与 10 日目に最大となった。組織中濃度は肝臓 0.619ppm、腎臓 0.432 ppm、肺 0.180ppm であった。 [消 失] 半減期は、血漿 1.03 日、全血 7.4 日であり、組織中消失半減期は、最大で肺における 37.42 日であった。	(2011 年)	m-56

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。

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-04	植物代謝	レタス	メタラキシル M または メタラキシルを 600g ai/ha の割合で処理し、それぞれの代謝を比較。	メタラキシル M およびメタラキシルの TRR および代謝物の数と種類は同等であった。	(2000 年)	m-63
M-05 省略	植物代謝	レタス	代謝物同定および代謝経路の推定	メタラキシル M およびメタラキシルのレタスにおける代謝の比較試験 (資料 No.M-04) において、両化合物の代謝パターンは、同等であると考えられるため、これらの植物代謝試験については、メタラキシルの当該試験成績で代替する。		m-67
M-06 省略	植物代謝	ぶどう				m-73
M-07 省略	植物代謝	ばれいしょ				m-79
M-08 省略	植物代謝	タバコ				m-83
M-09	植物代謝	稲	メタラキシル M をバット(約 650mL 容) 当たり 3.77mg 土壌混和および 3.35mg 土壌灌注。	移植時の TRR は根部で 223.4、茎葉部で 395.1ppb であったが、経時的に減少し、出穂期および収穫期の各部位での TRR は 0.4~3.1ppb と低く、代謝物の検討は出来なかった。収穫期の玄米中の TRR は 0.8ppb であった。 移植時および出穂前の茎葉から および の混合物として が検出された。	(2008 年)	m-88
M-21	植物代謝	トマト	メタラキシル M を 160g ai/ha の用量を 7 日間隔で計 3 回茎葉散布し、最終散布 3 及び 14 日後に採取した。	成熟果実では 76.5~87.9%TRR、葉部では 51.4%TRR がメタラキシル M[A2]として存在していた。	(2012 年)	m-93

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	試験場所 (報告年)	頁
M-10	土壌代謝	好氣的 湛水条件	メタラキシル M または メタラキシルの 0.1kg ai /ha 相当量を処理し、各化合物の代謝経路および主要代謝物、半減期を比較。 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 M の代謝では、 メタラキシルでは、 代謝のパターンは、同等と考えられる。 メタラキシル M の半減期は、池水-底質系で 23 日、河川水-底質系で 45 日であった。DT ₉₀ は、池水-底質系で 76 日、河川水-底質系で 149 日であった。 メタラキシルの半減期は、池水-底質系で 21 日、河川水-底質系で 43 日であった。DT ₉₀ は、池水-底質系で 152 日、河川水-底質系で 375 日であった。	(1999 年)	m-99
M-11	土壌代謝	好氣的 条件	メタラキシル M または メタラキシルを 1.51ppm の濃度で処理し、代謝および半減期を比較。	メタラキシル M およびメタラキシルの代謝において、 両化合物の代謝のパターンは、同等と考えられる。 メタラキシル M およびメタラキシルの半減期は、それぞれ 84 日および 67 日、DT ₉₀ は、155 日および 133 日であった。	(1996 年)	m-110

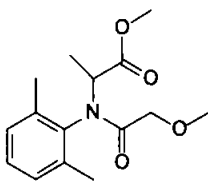
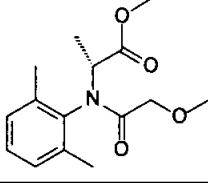
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

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	試験場所 (報告年)	頁
M-12	土壌代謝	好氣的条件	乾土 1kg 当り 0.18mg 処理	主要代謝物は CO ₂ で、試験終了時には、処理放射能の約 22% を占めていた。その他に代謝物が認められたが、最大で処理放射能の約 3% であった。 が および に変化すると想定した場合の半減期は 54 日、DT90 は、180 日と計算された。	(2003 年)	m-117
M-13 省略	土壌代謝	嫌氣的条件	好氣的条件下の土壌代謝試験 (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試験を省略した。			m-121
M-14	加水分解 動態試験	緩衝液	試験濃度 メタラキシル M として 5ppm、温度 50℃、pH 1、5、7 および 9 で予備試験を実施し、pH 9 で本試験を実施した。	pH 9 で温度 25、50 および 60℃ で半減期は、それぞれ 116、8 および 3 日であった。主要代謝物は、 で あった。	(1996 年)	m-122

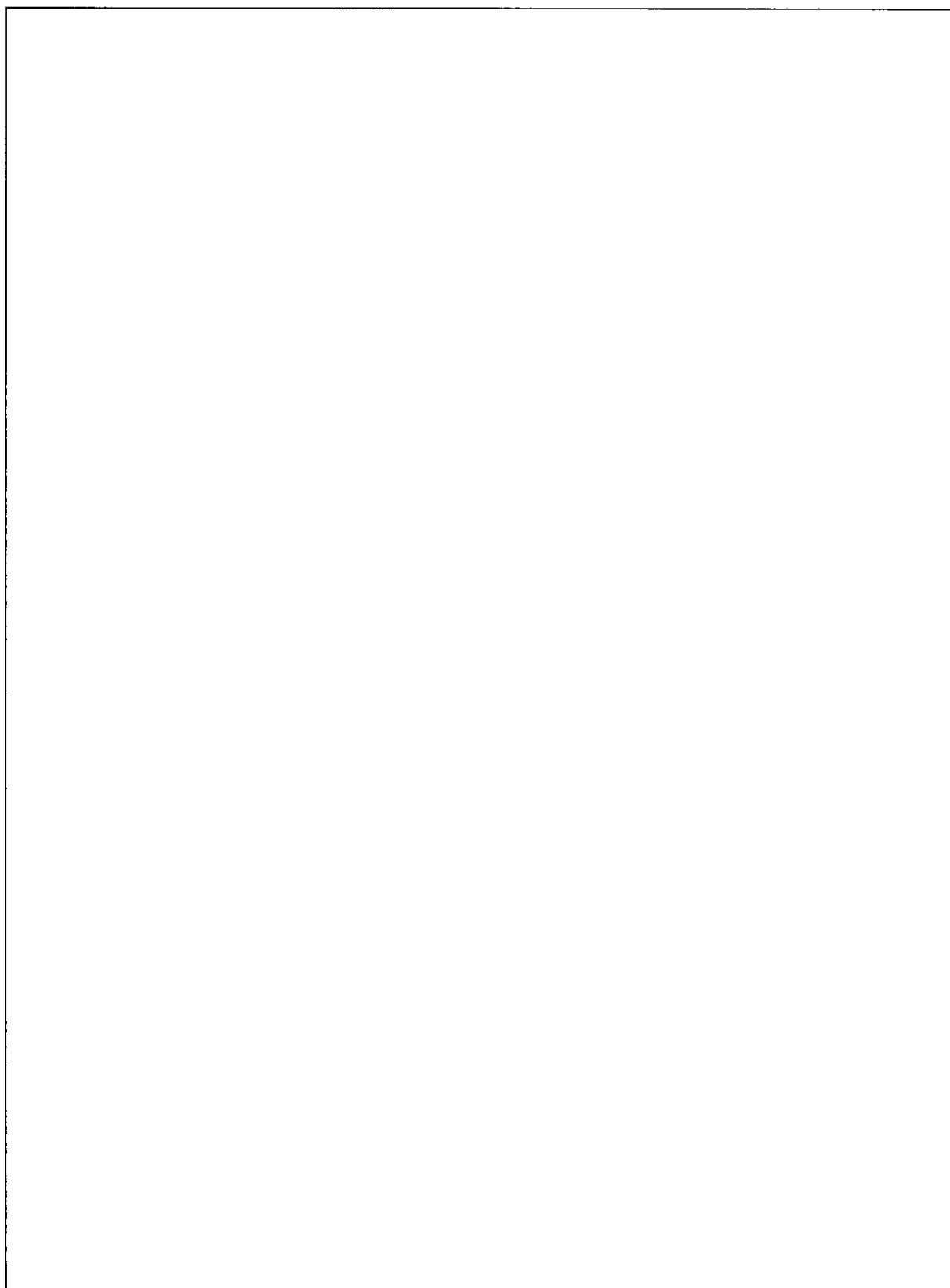
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験場所 (報告年)	頁
M-15	水中光分解動態試験	滅菌緩衝液	滅菌緩衝液 (pH 7) 試験濃度 メタラキシル M として 2.16mg/L、キセノンランプの照度 54.7~49.8 w/m ² (波長域 300~400nm) 試験温度 25~26℃	試験期間 65.3 日 (東京の春期太陽光に換算) で分解せず。	(1995 年)	m-125
M-16	水中光分解動態試験	滅菌緩衝液および非滅菌自然水	滅菌蒸留水または非滅菌河川水 試験濃度メタラキシル M として 5µg/ml キセノンランプの照度 36.5 w/m ² (波長域 300~400nm) 試験温度 25±2℃	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 971 日、非滅菌河川水中で 31.4 日。	(1999 年)	m-127
M-17 省略	水中光分解動態試験	滅菌自然水	メタラキシル M を含むラセミ体であるメタラキシルの滅菌自然水中における光分解運命試験において、試験開始時および終了時の鏡像異性体比がほぼ一定で、鏡像異性体の選択的分解は認められなかった。生成した代謝物 についても、試験終了時まで鏡像異性体比は一定であった。以上からメタラキシル M の試験成績については、メタラキシルの当該資料で代替する。			m-130
M-18	土壌吸着	供試土壌：軽埴土(古川)、軽埴土(高知)、火山灰重埴土(牛久)、砂質埴土(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 M として 0.185、0.924、2.31 および 4.62µg/L (0.01M CaCl ₂ 溶液) 土壌容液比=1:5	吸着平衡定数 (K) = 19.2、0.679、1.47、0.837 有機炭素吸着定数 (Koc) = 646、52.6、44.1、75.4		(1999 年)	m-134
M-19	土壌吸脱着	供試土壌：砂埴土(ドイツ)、砂埴土(スイス)、砂質埴土(スイス)、砂質埴土(スイス)、試験条件：20±1℃、遮光下、平衡化 48 時間、試験濃度 メタラキシル M として 0.01、0.03、0.1 および 1.0mg/L (0.01M CaCl ₂ 溶液)、土壌容液比=1:1.33	吸着平衡定数 (Kd) = 0.34、0.48、0.70、0.72 有機炭素吸着定数 (Koc) = 40.4、30.8、38.7、40.5		(2002 年)	m-136

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。

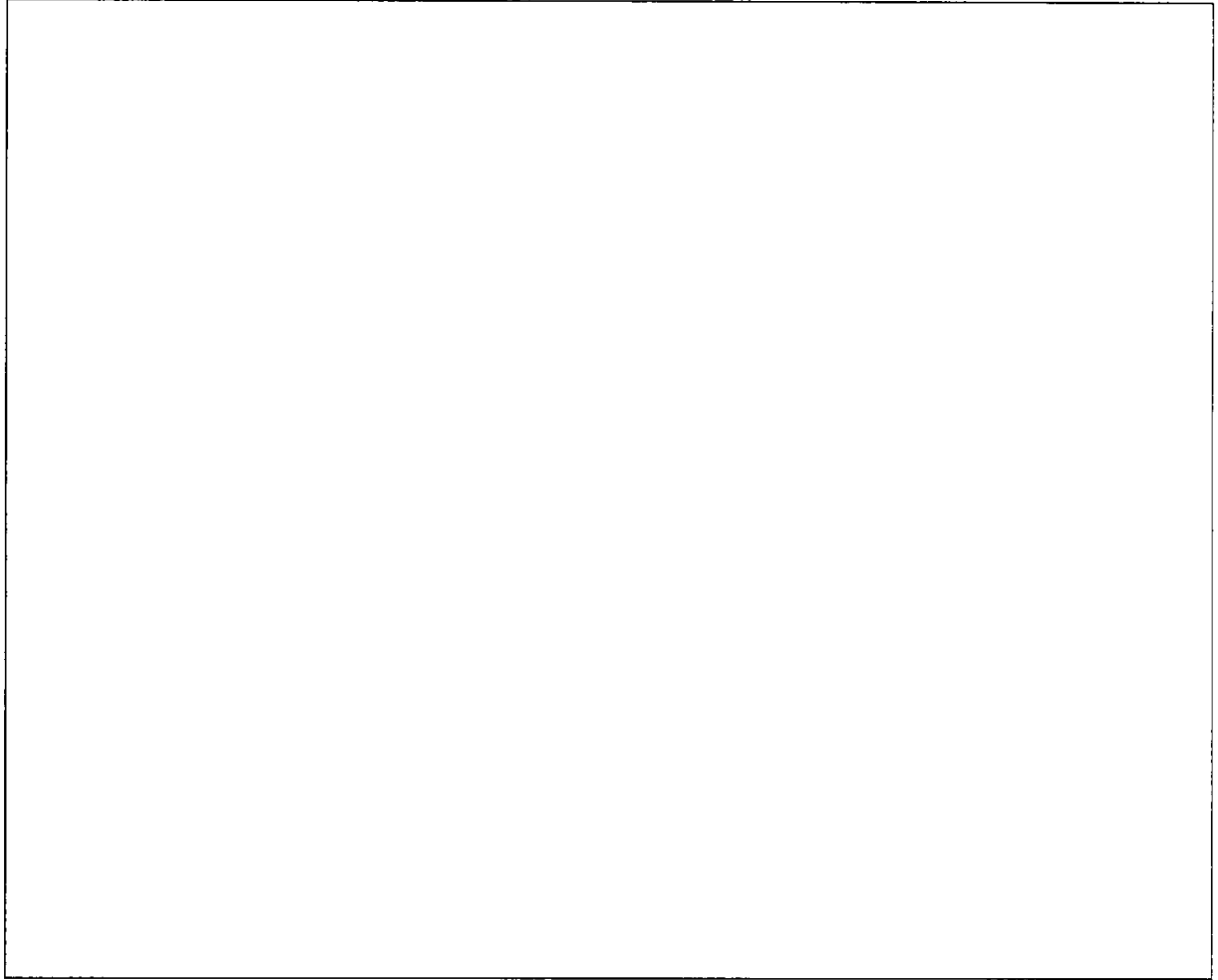
メタラキシル及びメタラキシル M の代謝物等一覧表

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		ラセミ体
A2	メタラキシル M CGA 329351	メチル=N-(2-メトキシアセチル)-N-(2,6-キシリル)-D-アラニナート		親化合物

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。

1. 動物体内代謝に関する試験

(1)メタラキシル M およびメタラキシルのラットにおける吸収、分布、排泄および代謝の比較試験

(資料 No.M-01)

報告書作成年：1997 年

[GLP 対応]

供試標識化合物：

① 標識メタラキシル M：

② 標識メタラキシル：

供試動物：Tif:RAIf(SPF) 系ラット、雄約 7 週齢、雌約 9 週齢

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。

試験方法：下表に示す 5 つの試験群を設け、供試化合物をエタノール/ポリエチレングリコール 200/水 (3/4/3, v/v) 混合液に溶解させて、低用量 (1mg/kg) および高用量 (100mg/kg) を単回経口投与した。投与量の設定については、1977~1990 年にメタラキシルで実施したラットにおける代謝試験を参照した。

群	動物匹数	供試化合物	投与量	試験目的
B1	雌雄各 4	メタラキシル M	低用量	尿/糞への排泄、組織内分布、血中濃度
D1	雌雄各 4		高用量	尿/糞への排泄、組織内分布、血中濃度
B2	雌雄各 4	メタラキシル	低用量	尿/糞への排泄、組織内分布、血中濃度
D2	雌雄各 4		高用量	尿/糞への排泄、組織内分布
E1	雌雄各 3		高用量	血中濃度

供試標識化合物を投与後、動物を代謝ケージに収容し、以下の通り試料を採取した。

試料	採取時期	群
尿	投与後 0~8、8~24、以後 24 時間毎に 168 時間まで	B1、B2、D2
	投与後 0~12、12~24、以後 24 時間毎に 168 時間まで	D1
糞	投与後 24 時間毎に 168 時間まで	B1、D1、B2、D2
血液	投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、8、12、24 および 48 時間 (雌雄各 3 匹から採取)	B1、B2、E1
	投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 および 48 時間 (雌雄各 3 匹から採取)	D1
組織	投与後 7 日に、動物を屠殺し、以下の組織および臓器を採取して分析した。骨、肺、脳、血漿、脂肪(腹部)、骨格筋、生殖腺(精巣/卵巣)、脾、心、子宮、腎、全血、肝、残りのカーカス	B1、D1、B2、D2

試料採取後、各ケージを水/エタノール (1/1, v/v) で十分に洗浄した。採取した尿、糞、組織および臓器は凍結保存、血液は冷蔵保存、CO₂ 吸収液およびケージ洗浄液は分析時まで室温で保存した。

液体試料は直接液体シンチレーションカウンターで放射能を分析した。固体試料は、ホモジナイズ後、あるいはサンプルオキシダイザーで燃焼または組織溶解補助剤で消化させた後、液体シンチレーションカウンターで放射能を分析し、薄層クロマトグラフィーにより代謝物のパターン分析を行った。

結 果：

(1) 血中濃度

血中カイネティックスを表 1、血中濃度の変化を図 1 に示す。

血中放射能はメタラキシル M およびメタラキシル投与群とも、E1 群の雌を除き投与量に関係なく、投与後 0.5~1 時間で最高値に達した。血中放射能は、急速に減少し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は、各供試化合物の投与量および雌雄に関係なく、9~14 時間であった。血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) については、低用量ではメタラキシル M とメタラキシルで差が認められず、高用量では、E1 群の雌を除き投与量にほぼ比例して増加した。

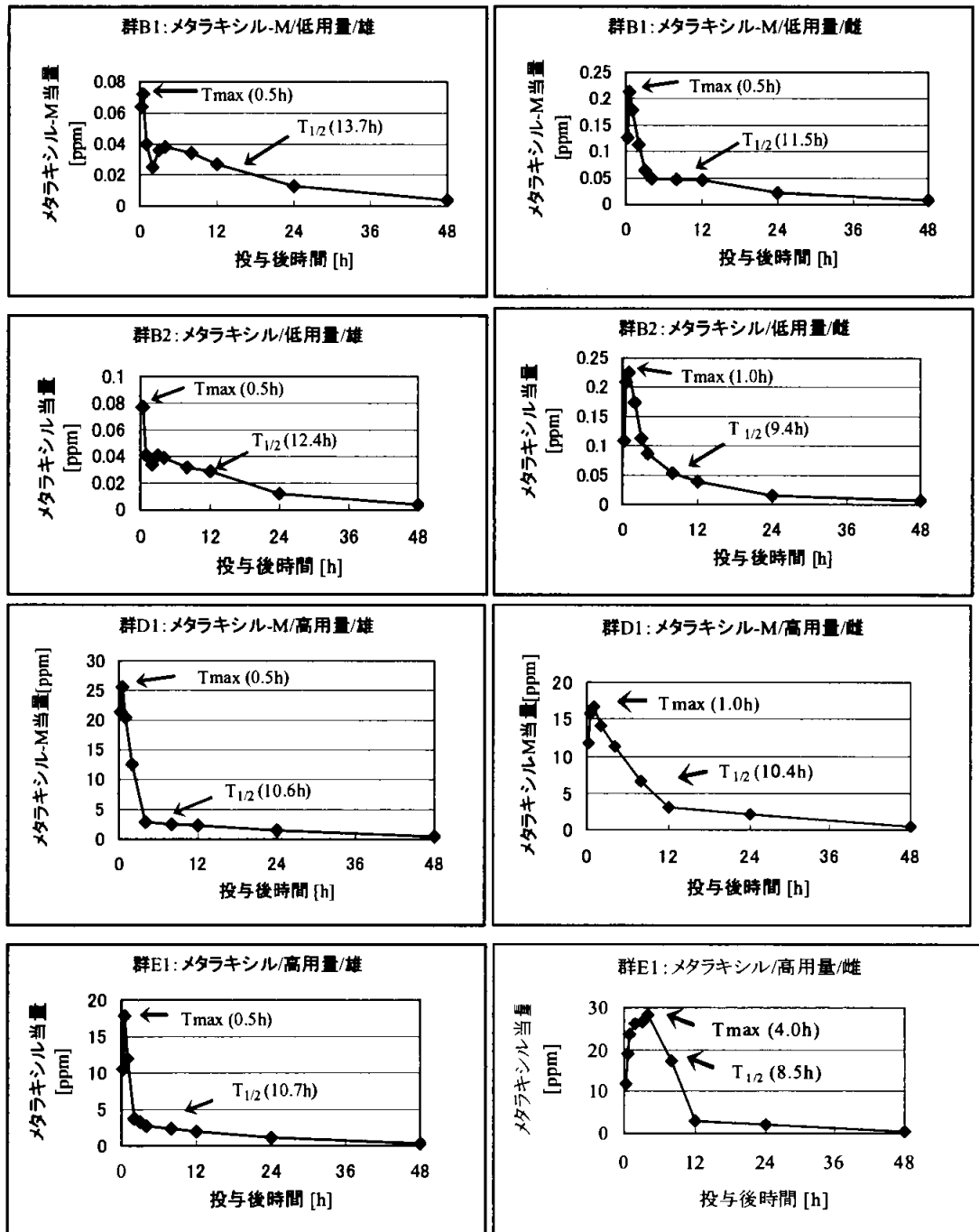
表 1. 血中カイネティックス

供試標識化合物	メタラキシル M				メタラキシル				
	B1		D1		B2		E1		
群	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与量 [mg/kg]	1.0	1.0	107.6	108.9	1.2	1.1	106.6	107.9	
C_{max} [親化合物相当量 μg]	0.07	0.21	25.61	16.79	0.08	0.23	17.78	28.12	
T_{max} [時間]	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	4.0	
$T_{1/2}$ [時間]	13.7	11.5	10.6	10.4	12.4	9.4	10.7	8.5	
AUC_{0-48h} [$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{g}^{-1}$]	0.9	1.4	118.6	133.1	0.9	1.5	82.6	267.8	
投与後の血中放射能濃度* (親化合物相当量 μg)	0.25 hr	0.064	0.127	21.331	11.703	0.077	0.109	10.508	11.636
	0.5 hr	0.072	0.213	25.611	15.876	0.077	0.209	17.777	19.026
	1 hr	0.040	0.178	20.432	16.787	0.041	0.225	11.972	23.818
	2 hr	0.025	0.113	12.593	14.032	0.034	0.174	3.765	26.399
	3 hr	0.036	0.064	—	—	0.041	0.113	3.251	26.640
	4 hr	0.038	0.049	2.875	11.337	0.039	0.087	2.734	28.115
	8 hr	0.034	0.047	2.526	6.506	0.032	0.053	2.381	17.432
	12 hr	0.027	0.046	2.348	3.066	0.029	0.039	1.980	2.986
	24 hr	0.013	0.022	1.469	2.027	0.012	0.015	1.167	2.417
	48 hr	0.004	0.008	0.457	0.577	0.004	0.007	0.340	0.569

— : 試料採取せず

* : 3 匹の平均値

図1. 血中濃度



(2) 吸収

吸収率はメタラキシル M およびメタラキシルと同様で、それぞれ投与量の 37~62% および 48~61%であった。吸収率を表 2 に示す。

表 2. 吸収率

経口投与後の吸収率 [投与量に対する%]								
供試化合物	メタラキシル M				メタラキシル			
投与群	B1、低用量		D1、高用量		B2、低用量		D2、高用量	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量[mg/kg]	1.0	1.0	109.3	107.4	1.2	1.1	104.2	115.4
尿	50.25	62.18	37.18	46.49	47.34	60.26	48.85	59.20
組織	0.23	0.27	0.17	0.24	0.16	0.55	0.17	0.43
吸収率	50.48	62.45	37.35	46.73	47.50	60.81	49.02	59.63

(3) 排泄

排泄パターンの概要を表 3 に示す。

メタラキシル M およびメタラキシルはともに急速に排泄され、投与量および雌雄に関係なく、それぞれ投与量の 94~97% および 91~100% が投与後 72 時間以内に排泄された。メタラキシル M では投与 7 日後までに投与量の 37~62% が尿中に、37~59% が糞中に排泄された。メタラキシルも同様に排泄され、尿および糞にそれぞれ 47~60% および 33~52% が排泄された。いずれの群でも、雌では雄と比較して尿中排泄率がわずかに高かった。

表 3. 排泄率

経口投与後の排泄率 [投与量に対する%]								
供試化合物	メタラキシル M				メタラキシル			
群	B1、低用量		D1、高用量		B2、低用量		D2、高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量[mg/kg]	1.0	1.0	109.3	107.4	1.2	1.1	104.2	115.4
尿								
0~24 時間	40.5	48.8	30.6	35.6	40.1	48.9	43.6	48.8
0~48 時間	48.2	59.3	35.6	43.1	45.4	56.8	47.7	56.3
0~72 時間	49.3	61.0	36.4	45.1	46.3	58.7	48.3	57.6
0~168 時間	50.2	62.2	37.2	46.5	47.3	60.3	48.8	59.2
糞								
0~24 時間	35.9	27.4	48.6	38.1	39.8	24.5	45.4	26.7
0~48 時間	46.2	35.5	57.1	47.4	48.7	30.9	50.7	34.5
0~72 時間	47.6	36.2	58.2	48.9	49.7	31.9	51.6	35.5
0~168 時間	48.5	36.7	59.0	49.7	50.3	32.9	52.1	36.5
ケージ洗浄液	0.67	1.05	0.64	1.47	0.88	2.95	0.20	1.47
総排泄率	99.41	99.93	96.77	97.69	98.48	96.10	101.14	97.20

(4) 組織内分布

組織内分布の概要を表 4 に示す。

低用量群の投与 7 日後の組織内残留放射能は、いずれの組織でもメタラキシル M 投与群とメタラキシル投与群で差がなかった。雌では雄と比較して組織内残留放射能が高かったが、残留濃度は極めて低く、親化合物相当量で 0.01ppm 以下であった。

高用量群では、メタラキシル M およびメタラキシル投与群とも投与量の増加 (100 倍) に応じて同じ割合で残留放射能の増加が認められたが、メタラキシルを投与したラット (D2 群) の脂肪では、低用量群と比較して、雄および雌でそれぞれ残留量が 166 および 122 倍高くなった。脂肪以外の組織ではいずれもメタラキシル (D2 群) とメタラキシル M (D1 群) 投与後の残留放射能は、ほぼ同等であったが、脂肪では約 7 : 1 であった。しかし、脂肪の割合を体重の 11% と仮定すると、脂肪における残留量は、メタラキシル M およびメタラキシル投与群でそれぞれ投与量の <0.01% および 0.03% と僅かであった。

表 4. 組織内分布

経口投与 7 日後の組織内残留放射能 [親化合物相当量 ppm]								
供試化合物	メタラキシル M				メタラキシル			
群	B1、低用量		D1、高用量		B2、低用量		D2、高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量[mg/kg]	1.0	1.0	109.3	107.4	1.2	1.1	104.2	115.4
血液	0.003	0.004	0.229	0.305	0.003	0.004	0.216	0.285
骨	<LD	<LD	0.020	0.027	<LD	<LD	0.021	0.037
脳	<LQ	0.001	0.030	0.046	0.001	0.001	0.040	0.069
脂肪	<LQ	<LQ	0.032	0.043	0.001	0.002	0.246	0.286
心	0.001	0.001	0.047	0.064	=LQ	0.001	0.062	0.090
腎	0.001	0.002	0.100	0.171	0.001	0.002	0.097	0.203
肝	0.005	0.009	0.456	0.562	0.004	0.009	0.307	0.743
肺	0.001	0.010	0.089	0.152	0.001	0.009	0.082	0.137
筋肉	<LQ	=LQ	0.028	0.039	<LQ	=LQ	0.044	0.047
卵巣	n.a.	<LD	n.a.	0.043	n.a.	=LD	n.a.	0.083
血漿	<LQ	<LQ	0.009	0.017	<LD	<LQ	0.008	0.022
脾	0.001	0.003	0.073	0.118	0.001	0.002	0.067	0.134
精巣	=LD	n.a.	0.016	n.a.	<LQ	n.a.	0.016	n.a.
子宮	n.a.	=LD	n.a.	0.031	n.a.	<LD	n.a.	0.040
カーカス	0.002	0.002	0.132	0.226	0.001	0.006	0.136	0.473
総残留放射能 [投与量に対する%]	0.23	0.27	0.17	0.24	0.16	0.55	0.17	0.43

LD : 検出限界、LQ : 定量限界、n.a. : 該当せず

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。

(5) 代謝物

尿における代謝物パターンを表 5 に示す。

表 5. 尿における代謝物

尿における量的代謝物パターン [投与量に対する%]								
供試化合物	メタラキシル M				メタラキシル			
群	B1(低薬量)		D1(高薬量)		B2(低薬量)		D2(高薬量)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量[mg/kg]	1.0	1.0	109.3	107.4	1.2	1.1	104.2	115.4

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。

糞における代謝物パターンを表 6 に示す。

表 6. 糞における代謝物

糞における代謝物パターン [投与量に対する%]								
供試化合物	メタラキシル M				メタラキシル			
群	B1 (低薬量)		D1 (高薬量)		B2 (低薬量)		D2 (高薬量)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg]	1.0	1.0	109.3	107.4	1.2	1.1	104.2	115.4

メタラキシル M (D-鏡像異性体) およびメタラキシル (ラセミ体) を経口投与した場合、いずれも消化管から急速に吸収され、組織内残留放射能は低用量群では極めて低く、高用量群では投与量に比例して高かった。

メタラキシル投与の脂肪組織における残留放射能は、メタラキシル M 投与と比べ高かったが、脂肪の割合を体重の 11%と仮定すると、脂肪における残留量はメタラキシル M およびメタラキシル投与群でそれぞれ投与量の<0.01%および 0.03%と僅かであった。また、メタラキシル M 投与群とメタラキシル投与群で、排泄経路および排泄速度の差は認められず、メタラキシル M およびメタラキシル投与群とも、投与量および雌雄に関係なく、投与した放射能が急速かつほぼ完全に排泄された。

メタラキシル M 投与群とメタラキシル投与群で、尿および糞中の代謝物パターンに差は認められなかった。

(2) メタラキシル M のラットにおける吸収、分布、排泄および腸肝循環試験

(資料 No. M-02)

試験成績提出の除外

資料 No.M-01 のラットにおけるメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の吸収、分布および排泄パターンは、同一であると考えられ、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替可能と考えられるため、試験を省略した。

- ① メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験 (1977 年報告)
- ② メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験 (1981 年報告)
- ③ メタラキシルのラットにおける吸収、分布、排泄および腸肝循環試験 (1988 年報告)
- ④ メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験 (1990 年報告)

① メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験

(資料 No.M-02)

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: RAI f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、雌は尿中であった。本試験の放射能の総回収率は、投与放射能の100～104%であった。
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 メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験

(資料 No.M-02)

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（
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（
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（
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。投与量は、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（
1977年報告）
および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（
1978年報告）を参照した。

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。

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。

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。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。

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經由して排泄され (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、

③ メタラキシルのラットにおける吸収、分布、排泄および腸肝循環試験

(資料 No. M-02)

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。

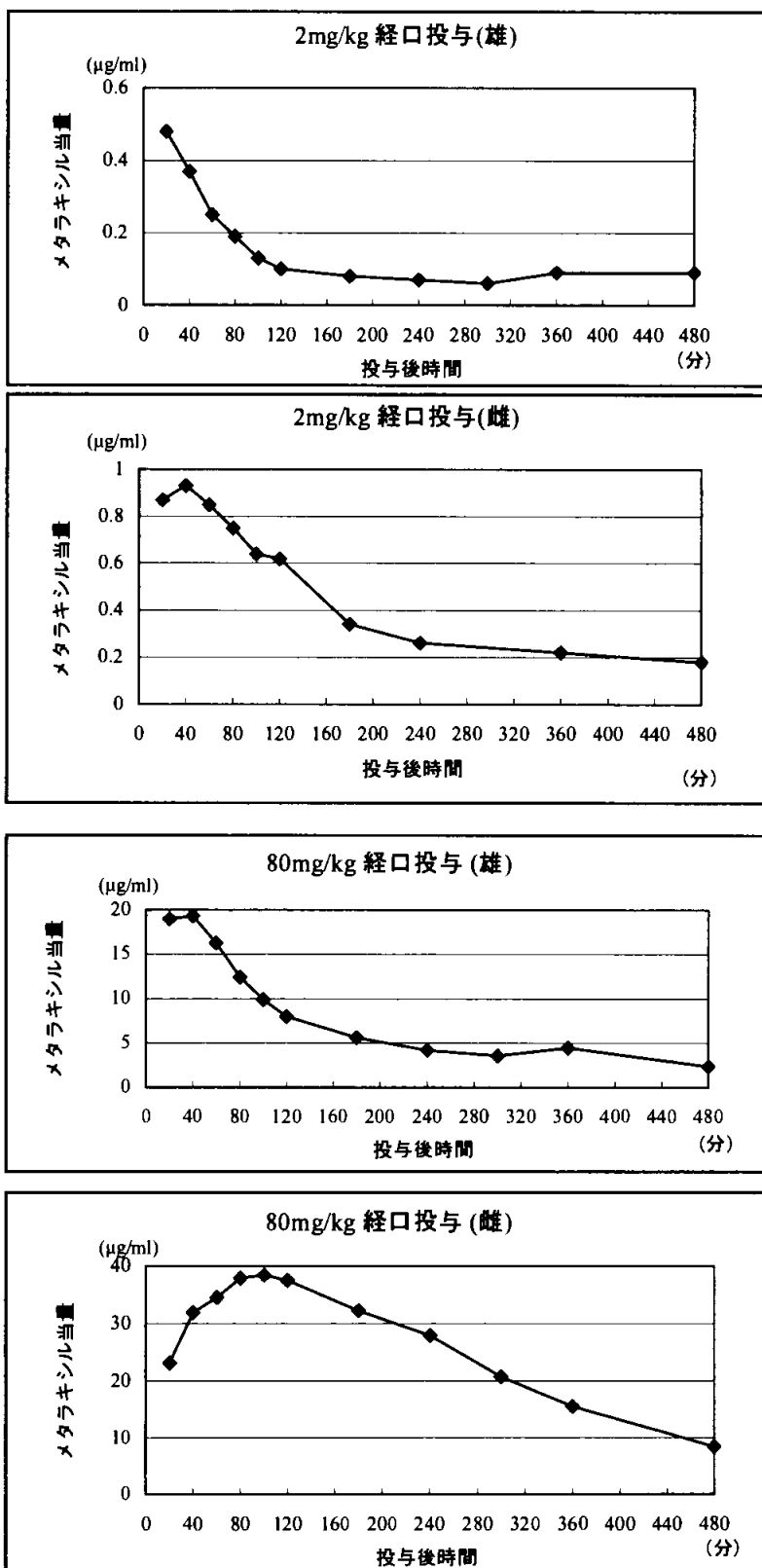
表 1. 経口投与による血中濃度の推移

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



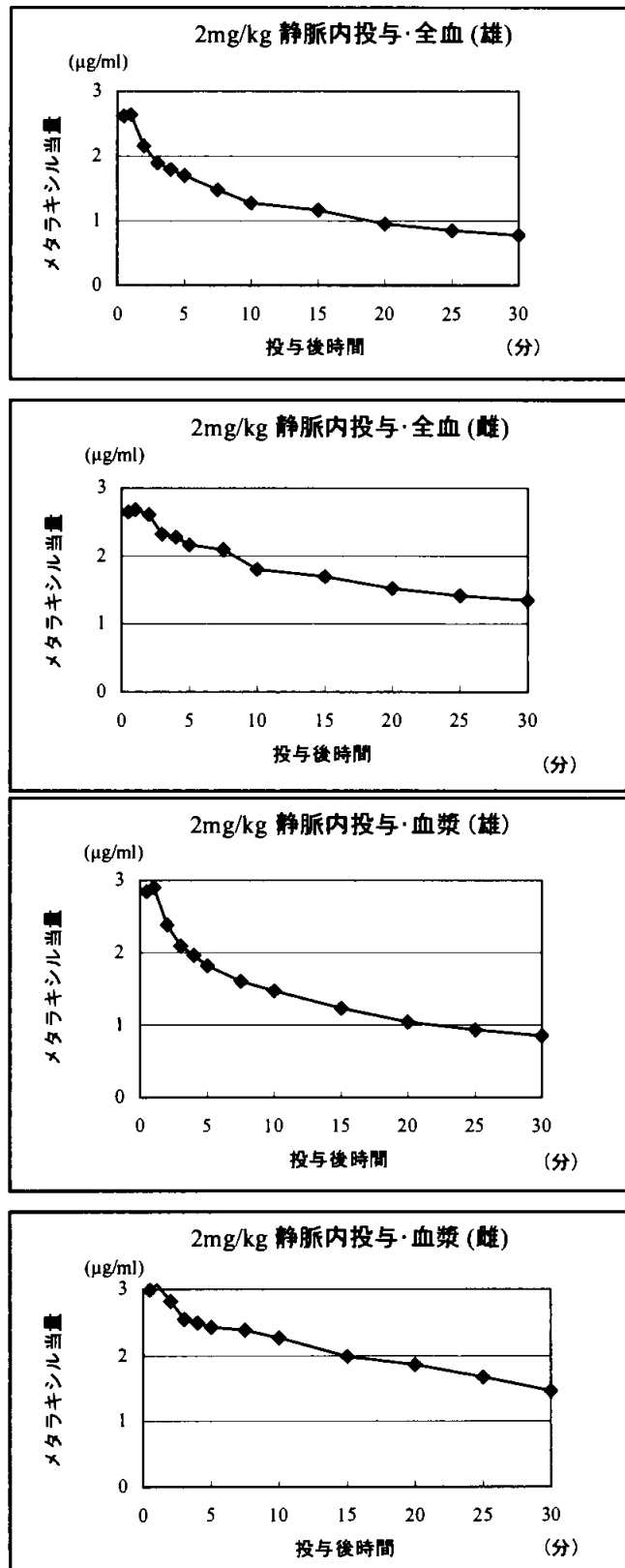
2 mg/kg 静脈投与では、全血中及び血漿中濃度の半減期は雄でそれぞれ 0.42 時間、0.41 時間、雌でそれぞれ 0.64 時間、0.56 時間であった。
結果の概要を表 2 および図 2 に示す。

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C_{max}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、C_{max}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。

④ メタラキシルのラットにおける吸収、分布および排泄試験

(資料 No.M-02)

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	1.06 mg/kg	1.10 mg/kg	1.11 mg/kg/日*	206.4 mg/kg
実投与量 雌	1.10 mg/kg	1.15 mg/kg	1.12 mg/kg/日*	199.5 mg/kg

*：標識検体(1回)の投与量実測値

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。

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くかった。

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

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

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。

(3) メタラキシル M のラットにおける代謝物の特性検討および代謝経路試験

(資料 No. M-03)

試験成績提出の除外

資料 No.M-01 のメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の吸収、分布および排泄パターンが同一であり、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替できると考えられるため、試験を省略した。

- ① メタラキシルのラットにおける代謝経路 (1978 年報告)
- ② メタラキシルのラットにおける代謝経路 (1981 年報告)
- ③ ラットにおけるメタラキシルの代謝物同定および代謝経路 (1990 年報告)

① メタラキシルのラットにおける代謝経路

(資料 No.M-03)

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（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。投与量の設定は、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（1977年報告）の高用量を参照した。

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（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)	投与放射能に対する割合%		
	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留放射能に対する割合を表 2 に示す。
 の TLC では のスポットが認められ、 の TLC では のスポットが、さらに、 の TLC においても のスポットが認められた。これらの代謝物のうち、 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、
 により抽出された。この抽出物を TLC で分析したところ、少なくとも 種類の代謝物が検出された。

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
を經由して代謝されると推定された。

生成した代謝物のほとんどは、

検出されたものと考えられた。

推定代謝経路を図 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。

図 2 メタラキシルのラットにおける推定代謝経路

② メタラキシルのラットにおける代謝経路

(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。

投与量の設定は、先に実施したメタラキシルの雌ラットにおける代謝経路試験（資料M-2、1978年報告）を参照した。

尿および糞を投与0～48時間後に採取し、各代謝物を同定した。なお、尿中の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

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%）	
		メタキシド [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

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 メタラキシルのラットにおける代謝物同定および代謝経路

(資料 No.M-03)

報告書作成年：1990 年

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、メタノール/水 (80:20) で抽出し、抽出液の放射能を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乾燥後、一部を燃焼して を生成させ、シンチレーションカクテルを加えて放射能を測定した。

④ 代謝物の単離、精製

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

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、

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%)

試験群 代謝物	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

糞中代謝物の

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%)

試験群 代謝物	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

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、

推定代謝経路を図 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

(4) メタラキシル M のラットにおける組織内分布および排泄試験

(資料 No.M-20)

報告書作成年：2011 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

標識メタラキシル M：

供試動物：Han Wistar 系雌ラット、1 群 36 匹（各試料採取時に 3 匹ずつ屠殺）、
8～9 週齢、体重：170～199 g

試験方法：

投与方法； 標識メタラキシル M および非標識メタラキシル M（純度 ）を
0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に均一に懸濁させて、ラットに 1 日 1 回、連
続 14 日間、反復強制経口投与した。投与用量は 2 mg/kg とし、投与液中の供試標識化
合物の に調製した。

投与方法、設定投与量、動物数および試料採取時点を表 1 に示した。

表 1 投与方法、投与量、動物数および試料採取時点

投与方法	設定投与量			動物数	採取試料および採取時点
	mg/kg	MBq/kg	mL/kg		
反復経口	2	2	5	36 匹	組織*および血液； 投与 3、7、10 日目から各 24 時間後および投与 14 日目（最終投与日）から 24 時間後、2、4、 7、10、14、21、56、77 日後 （各試料採取時に 3 匹ずつ用いた）

*：採取した組織

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮、骨（脛骨、腓骨）、

腎周囲脂肪、筋肉

試料の採取； 標識メタラキシル M をラットに投与後、表 1 に示した試料採取時点で CO₂ により屠殺し、血液および表 1 に示した組織を採取した。採取した血液は、一部を遠心分離して血漿を得た。採取直後に分析に供しない試料は、カーカスを除き、凍結保存した。カーカスは組織溶解液添加までは凍結保存し、添加後は室温で保存した。

分析方法；各試料の調製および放射能の分析方法を表 2 に示した。

表 2 各試料の調製および分析方法

試料	調製および分析方法
投与液および血漿	蒸留水および液体シンチレーションカクテルにより希釈し、直接 LSC 分析。
血液	燃焼法後、LSC 分析。
組織および消化管	はさみで細断。続いて燃焼法後、LSC 分析。
消化管内容物	燃焼法後、LSC 分析。
小さい組織（副腎、卵巣、甲状腺）	全試料を燃焼法後、LSC 分析。
カーカス	組織溶解液を用いて可溶化後、ホモジナイズ。続いて燃焼法後、LSC 分析。

計算； 全血、血漿および組織中放射能の消失半減期は、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin (Pharsight Corp., Version 5.2.1) を用いたノンコンパートメント解析により求めた。

結 果：

組織内分布および消失； 標識メタラキシル M を反復経口投与したラットにおける組織中放射能の推移を、表 3（濃度で表記）、表 4（%TAR（投与放射能に対する割合）で表記）および表 5（組織/全血中濃度比で表記）に示した。また、組織中放射能の消失半減期を表 6 に示した。

血液、血漿および組織中の放射能濃度は、投与期間中は概して増加した。放射能は組織中に広く分布し、投与 3 日目から 24 時間経過時に全組織において検出可能となった後、ほとんどの組織で投与 10 日目から 24 時間経過時に最大となった。投与 10 日目から 24 時間経過時の組織中濃度は、肝臓、腎臓、肺の順に高く、 標識メタラキシル M 換算でそれぞれ 0.619 ppm、0.432 ppm、0.180 ppm であり、組織/全血中濃度比は、3.599、2.512、1.047 となった。他の組織における組織/全血中濃度比は、0.233（筋肉）～0.750（膵臓）の範囲であった。

投与終了後は、血液、血漿および組織中の放射能濃度は減少し、投与終了後 7 日目までに、全血中濃度がすべての組織中濃度を上回り、組織/全血中濃度比は、0.025（腎

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。

周囲脂肪) ~0.773 (肝臓) の範囲となった。その後、全血中濃度は、投与終了後 56 日目までに検出限界未満となった。投与終了後 77 日目 (最終試料採取時点) には、肺と腎臓中放射能のみ検出され、それぞれ 0.010 および 0.002 ppm であった。消化管および消化管内容物を含む組織およびカーカス中放射能の合計は、投与 3 日目から 24 時間後には 16.55% TAR (このうち消化管および消化管内容物中放射能が合計で 14.88% TAR) を占めたが、投与終了後 77 日目には 0.02% TAR まで減少した。全期間で、全血中濃度は血漿中濃度より高かった。半減期は、血漿で 1.03 日であり、全血では 7.41 日であった。組織中消失半減期は、肺において最長で、37.42 日であった。

表 3 標識メタラキシル M を 2 mg/kg で 14 日間反復経口投与したラットの組織中放射能の推移 (ppm で表記)

組織	投与3日目から 24時間後	投与7日目から 24時間後	投与10日目から 24時間後	投与終了後 24時間目	投与終了後 2日目	投与終了後 4日目
副腎	0.067	0.077	0.093	0.066	0.031	0.040
骨(脛骨、腓骨)	0.029	0.021	0.063	0.022	<LOD	0.021
脳	0.040	0.038	0.048	0.043	0.021	0.018
腎周囲脂肪	0.063	0.065	0.070	0.057	0.034	0.017
心臓	0.051	0.062	0.085	0.069	0.036	0.040
腎臓	0.173	0.222	0.432	0.249	0.097	0.063
肝臓	0.399	0.580	0.619	0.625	0.307	0.193
肺	0.152	0.189	0.180	0.232	0.155	0.111
筋肉	0.054	0.045	0.040	0.050	0.022	0.014
卵巣	0.070	0.090	0.080	0.060	0.023	0.017
膵臓	0.096	0.080	0.129	0.070	0.022	0.013
血漿	0.077	0.084	0.115	0.077	0.025	0.009
脾臓	0.072	0.070	0.074	0.074	0.049	0.043
胸腺	0.035	0.033	0.054	0.036	0.012	0.009
甲状腺	0.123	0.103	0.106	0.084	<LOD	<LOD
子宮	0.077	0.096	0.124	0.068	0.016	0.012
全血	0.117	0.126	0.172	0.158	0.098	0.129

組織	投与終了後 7日目	投与終了後 10日目	投与終了後 14日目	投与終了後 21日目	投与終了後 56日目	投与終了後 77日目
副腎	0.019	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
骨(脛骨、腓骨)	0.008	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脳	0.013	0.012	0.009	0.008	<LOD	<LOD
腎周囲脂肪	0.004	0.007	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
心臓	0.023	0.018	0.013	0.007	0.003	<LOD
腎臓	0.044	0.040	0.025	0.020	0.006	0.002
肝臓	0.126	0.078	0.041	0.026	0.008	<LOD
肺	0.082	0.064	0.041	0.029	0.014	0.010
筋肉	0.010	0.008	0.006	0.004	<LOD	<LOD
卵巣	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
膵臓	0.007	0.008	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
血漿	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脾臓	0.039	0.036	0.025	0.026	0.009	<LOD
胸腺	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
甲状腺	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
子宮	0.005	0.005	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
全血	0.163	0.132	0.060	0.044	<LOD	<LOD

データは3匹の平均値。太字の数値を半減期の計算に使用した。

<LOD: 検出限界未満 (バックグラウンドを差し引いた測定値が 30dpm 未満のデータを2個以上含む。)

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4 標識メタラキシルMを2 mg/kgで14日間反復経口投与したラットの組織中放射能の推移 (%TAR で表記)

組織	投与3日目から 24時間後	投与7日目から 24時間後	投与10日目から 24時間後	投与終了後 24時間目	投与終了後 2日目	投与終了後 4日目
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
消化管	4.50	2.16	0.94	1.30	0.45	0.11
消化管内容物	10.38	3.86	2.87	2.83	0.83	0.24
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	0.02	0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.30	0.17	0.14	0.09	0.05	0.03
肺	0.02	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
卵巣	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
膵臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	1.31	0.97	0.66	0.47	0.32	0.29
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胸腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
子宮	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01
組織+カーカス	16.55	7.18	4.64	4.71	1.66	0.68

組織	投与終了後 7日目	投与終了後 10日目	投与終了後 14日目	投与終了後 21日目	投与終了後 56日目	投与終了後 77日目
副腎	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
消化管	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
消化管内容物	0.06	0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.02	0.01	0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
卵巣	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
膵臓	<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
カーカス	0.22	0.13	0.07	0.04	<0.03	<0.02
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	°<0.01	°<0.01
胸腺	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
甲状腺	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
子宮	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01	°<0.01
組織+カーカス	0.33	0.17	0.08	0.05	0.03	0.02

データは3匹の平均値

°: 30 dpm 未満のデータが含まれた。

表 5 標識メタラキシル M を 2 mg/kg で 14 日間反復経口投与したラットの
組織／全血中濃度比の推移

組織	投与3日目から 24時間後	投与7日目から 24時間後	投与10日目から 24時間後	投与終了後 24時間目	投与終了後 2日目	投与終了後 4日目
副腎	0.573	0.611	0.541	0.418	0.316	0.310
骨(脛骨、腓骨)	0.248	0.167	0.366	0.139	NA	NA
脳	0.342	0.302	0.279	0.272	0.214	0.140
腎周囲脂肪	0.538	0.516	0.407	0.361	0.347	0.132
心臓	0.436	0.492	0.494	0.437	0.367	0.310
腎臓	1.479	1.762	2.512	1.576	0.990	0.488
肝臓	3.410	4.603	3.599	3.956	3.133	1.496
肺	1.299	1.500	1.047	1.468	1.582	0.860
筋肉	0.462	0.357	0.233	0.316	0.224	0.109
卵巣	0.598	0.714	0.465	0.380	0.235	0.132
膵臓	0.821	0.635	0.750	0.443	0.224	0.101
血漿	0.658	0.667	0.669	0.487	0.255	0.070
脾臓	0.615	0.556	0.430	0.468	0.500	0.333
胸腺	0.299	0.262	0.314	0.228	0.122	0.070
甲状腺	1.051	0.817	0.616	0.532	NA	NA
子宮	0.658	0.762	0.721	0.430	0.163	NA
全血	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

組織	投与終了後 7日目	投与終了後 10日目	投与終了後 14日目	投与終了後 21日目	投与終了後 56日目	投与終了後 77日目
副腎	NA	NA	NA	NA	NA	NA
骨(脛骨、腓骨)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
脳	0.080	0.091	0.150	0.182	NA	NA
腎周囲脂肪	0.025	NA	NA	NA	NA	NA
心臓	0.141	0.136	0.217	0.159	NA	NA
腎臓	0.270	0.303	0.417	0.455	NA	NA
肝臓	0.773	0.591	0.683	0.591	NA	NA
肺	0.503	0.485	0.683	0.659	NA	NA
筋肉	0.061	0.061	0.100	NA	NA	NA
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA
膵臓	0.043	NA	NA	NA	NA	NA
血漿	NA	NA	NA	NA	NA	NA
脾臓	0.239	0.273	0.417	0.591	NA	NA
胸腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA
甲状腺	NA	NA	NA	NA	NA	NA
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	NA
全血	1.000	1.000	1.000	1.000	NA	NA

NA：計算できず

表 6 標識メタラキシル M を 2 mg/kg で 14 日間反復経口投与したラットにおける組織中放射能の消失半減期

組織	半減期 (日)	相関係数 (R ²)
副腎	2.00	0.98
骨(脛骨、腓骨)	3.81	0.79
脳	17.11	0.92
腎周囲脂肪	2.59	0.81
心臓	24.11	0.87
腎臓	18.44	1.00
肝臓	18.35	0.98
肺	37.42	0.99
筋肉	10.06	1.00
卵巣	1.84	0.78
膵臓	4.97	0.82
血漿	1.03	0.95
脾臓	24.12	0.97
胸腺	3.88	0.99
甲状腺	<2.00 ^A	NA
子宮	4.46	0.88
全血	7.41	0.85

NA：計算できず

A：甲状腺における半減期は計算できなかったが、その放射能濃度は投与終了後 2 日目までに検出限界未満となり、これは投与終了後 24 時間における濃度の半分以下であったので、半減期を 2 日未満とした。

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。

2. 植物体内代謝に関する試験

(1) メタラキシル M およびメタラキシルのレタスにおける代謝比較試験

(資料 No.M-04)

報告書作成年：2000 年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

① 標識メタラキシル M：

② 標識メタラキシル(ラセミ体)：

供試作物：レタス (品種：Sunny)

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。

試験方法：播種 4 週間後のレタスを露地に定植して各区 21 株とした。

各供試標識化合物を乳剤に調製し、定植 8 日後に 1 回目の処理として、両供試標識化合物をそれぞれ 200g ai /ha の用量で散布、さらに 10 日間隔で同様に 2 回散布し、総処理量 600g ai /ha とした。

レタスの採取は、最終処理 1 時間後、14 および 21 日後に行った。処理 1 時間後および 14 日後に無処理区および両被験物質処理区から各 3 株ずつ採取し、処理 21 日後に無処理区および各処理区から残りの 15 株を全て採取した。また、最終処理 1 時間後および 21 日後に土壌試料の採取を行った。

各試料の一部を燃焼させて、シンチレーションカウンターを用いて総残留放射能を測定した。

植物試料については、

土壌試料については、

結果：レタス中の鏡像異性体構成比率は、メタラキシル M を処理した場合、試験期間を通じて安定であった。

土壌中の鏡像異性体構成比率は、メタラキシル M を処理した場合、親化合物および代謝物ともに試験期間を通じて安定であった。

植物および土壌試料中の鏡像異性体の比率を表 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。

表 1：各試料採取時の各種試料における鏡像異性体比

試料	処理化合物	分析対象	鏡像異性体比 (L: D)		
			1 時間後	14 日後	21 日後
レタス 結球部	メタラキシル M	親化合物 [A2]	0.5 : 99.5	1.0 : 99.0	2.3 : 97.7
	メタラキシル	親化合物 [A1]	51.4 : 48.6	61.0 : 39.0	53.8 : 46.2
土壌層 0~10cm	メタラキシル M	親化合物 [A2]	5.5 : 94.5	分析せず	7.0 : 93.0
	メタラキシル	親化合物 [A1]	83.6 : 16.4	分析せず	86.0 : 14.0

メタラキシル M およびメタラキシルをレタスに処理した場合、総残留放射能の濃度については、ほとんど差が認められなかった。また、放射能の抽出率についても差はなく、総残留放射能の 96%以上であった。さらにメタラキシル M およびメタラキシルの代謝物の数および種類は同じであった。

代謝分解の概要を表 2 に示す。

メタラキシル M およびメタラキシルとの間に差は認められなかった。

メタラキシル M およびメタラキシルの植物体における代謝物の変化を表 3 に示す。

以上より、メタラキシル M およびメタラキシルの植物体における代謝経路は、同等であると想定される。

表2：メタラキシルM およびメタラキシルのレタスにおける代謝分解の概要

有効成分	収穫時期	総残留放射能 (ppm ¹)	
メタラキシルM [A2]	1時間後	8.725	
	14日後	2.443	
	21日後	0.615	
メタラキシル [A1]	1時間後	7.218	
	14日後	1.833	
	21日後	1.070	

¹ メタラキシル M もしくはメタラキシル当量

² 燃焼によって測定された総残留放射能に対する割合%

表 3： における代謝物の変化（総残留放射能に対する割合%：最終散布 21 日後に採取した結球部を分析）

供試化合物	総残留放射能 (ppm ¹)	
メタラキシルM [A2]	0.615	
メタラキシル [A1]	1.070	

¹ メタラキシル M もしくはメタラキシル当量

(2) メタラキシル M のレタスにおける代謝試験

(資料 No. M-05)

試験成績提出の除外

資料 No.M-04 のレタスにおけるメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の代謝パターンは同一であると考えられ、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替可能と考えられるため、試験を省略した。

- ① メタラキシルのレタスにおける代謝経路 (1979 年報告)
- ② メタラキシルのレタスにおける代謝経路 (1980 年報告)

① メタラキシルのレタスにおける代謝経路

(資料 No. M-05)

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。

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。

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。

** : 各代謝物濃度 ppm は、総残留放射能 5.47ppm を基に申請者が計算した。

②メタラキシルのレタスにおける代謝経路

(資料 No. M-05)

報告書作成年：1980 年

試験目的：先に実施した試験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。

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	
合計 (%*)	18.6	
合計 (ppm**)	1.02	

％*：総残留放射能に対する割合％を示す。

ppm**：総残留放射能濃度 5.47ppm (資料 No. M-8) を基に申請者が計算した。

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1 メタラキシルのレタスにおける推定代謝経路

(3) メタラキシル M のぶどうにおける代謝試験

(資料 No.M-06)

試験成績提出の除外

資料 No.M-04 のレタスにおけるメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の代謝パターンは同一であると考えられ、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替可能と考えられるため、試験を省略した。

① メタラキシルのぶどうにおける代謝 (1978 年報告)

② メタラキシルのぶどうにおける代謝経路 (1979 年報告)

① メタラキシルのぶどうにおける代謝

(資料 No.M-06)

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。

果汁については、

搾りかすについては、

葉部については、

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。

ppm**: 総残留放射能濃度 (表 1) より申請者が計算した。

② メタラキシルのぶどうにおける代謝経路

(資料 No. M-06)

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。果実は細断後に压榨して果汁と搾りかすに分けた。果汁については、

葉と搾りかすについては、

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。

ppm**：各採取部位における総残留放射能 (表 1) を基に申請者が計算した。

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1 メタラキシルのぶどうにおける推定代謝経路

(4) メタラキシル M のばれいしょにおける代謝試験

(資料 No.M-07)

試験成績提出の除外

資料 No.M-04 のレタスにおけるメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の代謝パターンは同一であると考えられ、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替可能と考えられるため、試験を省略した。

メタラキシルのばれいしょにおける吸収、分布および代謝（
1980年報告）

メタラキシルのばれいしょにおける吸収、分布および代謝

(資料 No. M-07)

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。

採取した試料は、

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。茎葉部では、
代謝物が生成していた。

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 メタラキシルのばれいしょにおける推定代謝経路

(5) メタラキシル M のタバコにおける代謝試験

(資料 No. M-08)

試験成績提出の除外

資料 No.M-04 のレタスにおけるメタラキシル M およびメタラキシルの比較試験において、両化合物の代謝パターンは同一であると考えられ、メタラキシル M の当該資料は、ラセミ体であるメタラキシルの以下の試験成績で代替可能と考えられるため、試験を省略した。

メタラキシルのタバコにおける吸収、分布および代謝（
1978 年報告）

メタラキシルのタバコにおける吸収、分布および代謝

(資料 No. M-08)

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) およびバーリータバコ (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)	
バーリータバコ	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。

結果： ブライトタバコおよびバ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、

が同定された。

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 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
放射能分布								
代謝物分布								

*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
放射能分布								
代謝物分布								

*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

表 2. パーリータバコの放射能分布及び代謝物分布（植付前土壌混和処理）

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
放射能分布									
代謝物分布									

*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

(6) メタラキシル M の稲における代謝試験

(資料 No.M-09)

報告書作成年:2008 年[GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メタラキシル M

供試植物： 水稻（品種；コシヒカリ）

試験方法：

処理方法： 標識メタラキシル M を白試料と混合後、純水に溶解させ 41.9ppm の処理液を調製した。バットに育苗用土壌を敷き詰めた後、処理液を混和し、2 日後に播種した。さらに播種 4 日後に処理液を灌注した。処理量は以下の通りである（実使用量に相当）。

処理	処理時期	処理液量 (mL) *	処理量 (mg) *
土壌混和	播種 2 日前	90	3.77
土壌灌注	播種 4 日後	80	3.35

*：1 バット（約 650mL 容、種籾 150 粒播種）当たり

試料採取；移植時（土壌緩和 21 日後）、出穂前（土壌混和 55 日後）、出穂後（土壌混和 97 日後）および収穫期（土壌混和 147 日後）の 4 時点で根部、茎葉部および穂（籾殻、玄米）を採取した。

抽出および分析； 抽出フローチャートを図 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 抽出フローチャート

結果： 各試料の総残留放射能 (TRR) の経時変化を表 1 に示す。移植時には根部で 223.4、茎葉部で 395.1ppb の残留が認められたが、経時的に減少し、出穂期および収穫期の各部位での残留量は、0.4~3.1ppb で、残留放射活性が低く、

尚、収穫期玄米中の残留は 0.8ppb (稲体残留の 6.18%) であった。

根部および茎葉部の代謝物画分の経時変化を表 2 および 3 に示す。茎葉中から代謝物として、
が確認された。

推定代謝経路を図 2 に示す。

表 1 各部位における総残留放射能 (TRR) の経時変化

試料	単位	移植時	出穂前	出穂後	収穫期
根 部	ppb ¹⁾	223.4	4.5	0.4	0.7
	%TRR ²⁾	0.020	0.001	<0.001	0.001
	% ³⁾	45.88	17.00	9.96	14.99
茎葉部・稲わら	ppb	395.1	20.6	2.4	2.5
	%TRR	0.024	0.006	0.003	0.003
	%	54.12	83.00	81.72	73.70
穂部(未開花)	ppb	—	—	1.4	—
	%TRR	—	—	<0.001	—
	%	—	—	8.32	—
籾 殻	ppb	—	—	—	3.1
	%TRR	—	—	—	<0.001
	%	—	—	—	5.13
玄 米	ppb	—	—	—	0.8
	%TRR	—	—	—	<0.001
	%	—	—	—	6.18

1) : TRR (親化合物換算値) 2) : 1 バットへの総処理放射能に対する割合
 3) : 稲体中放射能に対する割合 — : 該当せず

表 2 根部における代謝物画分の経時変化

抽出相/画分	単位	移植時	出穂前	出穂後	収穫期

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 茎葉部における代謝物画分の経時変化

抽出相/画分	単位	移植時	出穂前	出穂後	収穫期

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Mの稲における推定代謝経路

(7) メタラキシル M のトマトにおける代謝試験

(資料 No.M-21)

報告書作成年：2012 年 [GLP 対応]

供試標識化合物： 標識メタラキシル M

供試植物： トマト（品種： Bush Beefsteak Tomato）

試験方法： 苗木を直径 11 インチ（約 28cm）の鉢に移植し、温室施設内で試験を実施した。

供試標識化合物は液剤として、160 g ai/ha の用量を 7 日間隔で計 3 回茎葉散布した。各処理量の実測定値はそれぞれ 160.3、156.0 および 155.8g ai/ha であった。

最終散布の 3 日後および 14 日後に成熟果実、未成熟果実および葉を採取し、成熟果実は果汁と搾りかすに分け、その他の試料はそのまま冷凍保存した。

試料中の残留放射能は LSC により測定し、固体試料は燃焼法を用いた。成熟果実および葉部試料における抽出フローチャートを図 1 および 2 に示す。なお、

により葉部

試料中の を行った。抽出液中の代謝物の分離、同定および構造決定は二次元 TLC（2D-TLC）あるいは HPLC 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. 成熟果実における抽出フローチャート

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. 葉部における抽出フローチャート

結果：表 1 に抽出操作前後の総残留放射能濃度、表 2 に果汁（葉部除く）、抽出液および抽出残渣における残留放射能分布を示す。

最終散布 3 および 14 日後の成熟果実試料における果汁、抽出液および抽出残渣から検出された総残留放射能（TRR）濃度はそれぞれ 0.078mg/kg および 0.025mg/kg であり、果汁中に 65.7%TRR（0.051mg/kg）および 66.5%TRR（0.017mg/kg）の放射能が残留した。最終散布 3 日後の葉部試料における抽出液および抽出残渣から検出された TRR は 1.719mg/kg であり、96.1%TRR（1.652mg/kg）が抽出性であった。

表 1. 抽出操作前後の総残留放射能濃度

採取時期（日） ^{a)}	採取部位	総残留放射能（mg/kg）	
		抽出操作前 ^{b)}	抽出操作後 ^{c)}
3	成熟果実	0.082	0.078
3	葉部	1.783	1.719
14	成熟果実	0.026	0.025

メタラキシル M 換算値

a) 最終散布から採取までの期間

b) 抽出操作前（成熟果実においては果汁の分離前）の全試料中の放射能を燃焼法/LSCにより直接測定した。

c) 果汁（葉部除く）、抽出液および抽出残渣中の放射能の合計

表 2. 果汁（葉部除く）、抽出液および抽出残渣における残留放射能分布

採取時期（日） ^{a)}	分析部位	果汁		搾りかすまたは葉部				TRR ^{b)}
				抽出性放射能		非抽出性放射能		
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	mg/kg
3	成熟果実	65.7	0.051	33.0	0.026	1.3	0.001	0.078
3	葉部			96.1	1.652	3.9	0.067	1.719
14	成熟果実	66.5	0.017	32.2	0.008	1.3	0.0003	0.025

メタラキシル M 換算値

a) 最終散布から採取までの期間

b) 果汁（葉部除く）、抽出液および抽出残渣における残留放射能を総残留放射濃度とした。

成熟果実試料および葉部試料における代謝分解の概要をそれぞれ表 3 および表 4 に示す。

最終投与 3 および 14 日後の成熟果実試料の 87.9%TRR（0.069mg/kg）および 76.5%TRR（0.019mg/kg）がメタラキシル M [A2]であった。その他の代謝物は HPLC に検出されたが、最終投与 3 日後の試料で 2.9%TRR（0.0023mg/kg）未満、14 日後の試料で 6.0%TRR（0.0015mg/kg）未満であった。

最終投与 3 日後の葉部試料の 51.4%TRR（0.883mg/kg）がメタラキシル M [A2]であった。その他の代謝物は、
 が最大であり、
 の水相から得られたことから、
 と考えられた。

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。

推定代謝経路を図 3 に示す。

図 3. メタラキシル M のトマトにおける推定代謝経路