

及び 1,250 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。なお、親動物の P 世代及び F<sub>1</sub> 世代雌については、一部 (10~15 匹) を妊娠 20 日目にと殺し、得られた胎児 (F<sub>1C</sub> 及び F<sub>2B</sub>) の催奇形性についても検討された。

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

本試験において、親動物、児動物ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 1,250 ppm (P 雄: 77.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 92.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 106 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 127 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 99.2 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 124 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 8~10、12、17)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

### ① メタラキシル M

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

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

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

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 8、10)

### ② メタラキシル

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

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

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9)

### ③ メタラキシル (追加試験)

先のラットを用いた発生毒性試験[12. (2)②]よりも高い用量における催奇形性の有無を検討するため、SD ラット (一群雌 27 匹、最高用量群は 38 匹) の妊娠 6～15 日にメタラキシルを強制経口 (原体: 0、50、250 及び 400 mg/kg 体重/日<sup>3</sup>、1%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で鎮静、痙攣、正向反射の消失、活動性低下、死亡及び体重増加抑制が認められ、いずれも統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延を示す胎児数の増加が認められ、検体投与との関連が示唆された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡及び体重増加抑制等、胎児で骨化遅延を示す胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9、12、17)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

### ① メタラキシル

チンチラウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6～18 日にメタラキシルを強制経口 (原体: 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、2%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物、胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 8、9)

### ② メタラキシル (追加試験)

先のウサギを用いた発生毒性試験[12. (3)①]より高い投与量における催奇形性の有無を検討するため、Dutch Belted ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7～19 日にメタラキシルを強制経口 (原体: 0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日、1%CMC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 最高用量は試験開始時には 575 mg/kg 体重/日であったが、母動物に死亡が認められ、次に 500 mg/kg 体重/日に投与量を下げたものの、この用量でも死亡が認められた。よって、最終的には、最高用量を 400 mg/kg 体重/日とした。

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

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 8~10、12)

### 13. 遺伝毒性試験

#### (1) メタラキシル M 原体

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

試験結果は表 21 に示されており、すべて陰性であったことから、メタラキシル M に遺伝毒性はないと考えられた。(参照 8、10、17)

表 21 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル M 原体)

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

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### (2) メタラキシル原体

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

試験結果は表 22 に示されており、すべて陰性であったことから、メタラキシルに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 9)

表 22 遺伝毒性試験概要 (メタラキシル原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~5,000 $\mu\text{g}/\text{テ}^{-1}$ スク (-S9)	陰性
	DNA 修復試験②	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{テ}^{-1}$ スク (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{プ}^{-1}$ レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5,000~25,000 $\mu\text{g}/\text{プ}^{-1}$ レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{プ}^{-1}$ レト (+/-S9)	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL/U)	156~625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9, 24 及び 48 時間) 625~2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9, 6 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験①	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 3 匹)	595, 1,190, 2,380 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験②	TiF-MAGf マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	78.1, 156, 313 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### (3) 代謝物

メタラキシル及びメタラキシル M の代謝物 B、C1、D、E、H 及び J の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。この他に、B、C1 及び E の細菌を用いた DNA 修復試験、C1 及び J のチャイニーズハムスター V79 細胞またはマウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験、J のチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 23 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 8、10)

表 23 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

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

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### (4) 原体混在物

メタラキシル M の原体混在物[2]、[5]、[8]、[9]、[10]及び[12]の細菌を用いた復帰突然変異試験ならびに[12]のマウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 24 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 8)

表 24 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

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

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : [5]はメタラキシル M 固有の原体混在物、他はメタラキシルと共通の原体混在物。

#### 14. その他の試験

##### (1) ラットの肝臓における酵素誘導試験 (メタラキシル)

SD ラット (一群雄 5 匹) にメタラキシルを 40 mg/kg 体重/日で 7 日間あるいは 80 mg/kg 体重/日で 3 または 7 日間連続強制経口投与、陽性対照としてフェノバルビタール (PB) を 80 mg/kg 体重/日で 3 日間、連続腹腔内投与し、肝薬物代謝酵素活性 (チトクローム  $b_5$  及び P450 (CYP)、アミノピリン *N*-デメチラーゼ (APDM) 活性、*p*-ニトロアニソール *O*-デメチラーゼ活性、NADPH-チトクローム C リダクターゼ活性、*p*-ニトロフェニル UDP-グルクロニル トランスフェラーゼ活性及び DNCB GSN-トランスフェラーゼ活性) について検討された。

PB 投与群では、すべての酵素活性が有意に上昇した。80 mg/kg 体重/日の 3 及び 7 日間投与群では、チトクローム  $b_5$  活性を除くいずれの酵素活性も有意に上昇した。また、40 mg/kg 体重/日の 7 日間投与群では、チトクローム  $b_5$  及び NADPH-チトクローム C リダクターゼ活性を除くいずれの酵素活性もわずかに上昇した。(参照 9、10)

##### (2) メタラキシルの *in vitro* 肝細胞毒性試験

SD ラット (雄) から採取した肝細胞、ミトコンドリア及びマイクロゾーム分画にメタラキシルを 0.1、1.0 または 10 mmol (溶媒: DMSO) 加えて培養し、非タンパクスルフヒドリル (NPSH)、LDH、マロンジアルデヒド (MDA) 及び ATP 含有量について検討された。

メタラキシルによる影響は認められず、本試験条件下においてメタラキシルは肝細胞毒性を示さなかった。(参照 17)

##### (3) ラットの心臓に対する影響 (*in vivo*)

Wistar ラット (一群雄 5~6 匹) を用い、メタラキシル、クロニジン、フェントラミン、ヨヒンビン及びプラゾシンが心臓活動に及ぼす影響について検討された。試験設計は表 25 に示されている。

表 25 ラットの心臓に対する影響試験の試験設定

観察項目	投与化合物・投与量 (いずれも単回腹腔内投与)
心電図解析	①メタラキシル (0、200、250 及び 300 mg/kg 体重)
	②クロニジン (20 mg/kg 体重)
	③フェントラミン (25 mg/kg 体重) 単独投与またはメタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与
	④ヨヒンビン (10 mg/kg 体重) 単独投与またはメタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与
	⑤プラゾシン (5 mg/kg 体重) 単独投与またはメタラキシル (250 mg/kg 体重) の前投与

メタラキシルまたはクロニジンの単独投与では、投与5分後から心拍数が減少し、少なくとも1時間は持続した。ヨヒンビン単独投与でも、投与30～60分後から心拍数が減少した。フェントラミン単独投与でも軽度の心拍数減少が認められたが、投与60分後には投与前の値まで回復した。プラゾシン単独投与による心拍数への影響は認められなかった。また、①では、メタラキシル投与により用量相関的に心拍数が減少した。

また、メタラキシル投与によって生じる心拍数減少は、フェントラミンまたはプラゾシンの前投与により明らかに軽減されたが、ヨヒンビン前投与では軽減されなかった。(参照10、17)

#### (4) ラットの心臓に対する影響 (*in vitro*)

Wistar ラット (雄) の心臓ホモジェネートにメタラキシルを4～40  $\mu\text{mol}$  (溶媒: DMSO) 加え、室温で30分間培養後、モノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性について検討された。

メタラキシルにより、MAO 活性は用量相関的に阻害された。(参照17)



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタラキシル及びメフェノキサム（メタラキシルM）」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタラキシル及びメフェノキサムはいずれも速やかに吸収、排泄された。両化合物とも、雄では糞中、雌では尿中への排泄がやや高かった。糞及び尿中で認められた親化合物は1.8% TAR 以下と低く、主要代謝物はDであった。体内における総残留放射能は、両化合物とも0.16～0.55% TAR と低かった。メタラキシル及びメフェノキサムの吸収、排泄、体内分布及び代謝に差は認められず、ラットにおける推定代謝経路は、メチルエステル加水分解、*N*-脱アルキル化、メチルエーテル開裂、2-(6)-メチル酸化及びグルクロン酸抱合体の生成と考えられた。なお、メフェノキサムの代謝物は、メタラキシルで生成するラセミ代謝物のうちのD-鏡像異性体が生成していると考えられた。

レタスにおける植物体内運命試験の結果、メタラキシル及びメフェノキサムの代謝物の数及び種類は同じであり、主に親化合物、C、E 及び E の抱合体が認められた。また、鏡像異性体比は試験期間を通して安定であった。植物体内でも、メタラキシル及びメフェノキサムの代謝経路は同等であると考えられ、主要代謝経路は、フェニル基の水酸化、環メチル基の酸化、メチルエステルあるいはメチルエーテル結合の開裂、*N*-脱アルキル化及び抱合体形成であると考えられた。

各種毒性試験結果から、メタラキシル及びメフェノキサム投与による影響は主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタラキシル及びメフェノキサム（親化合物のみ）と設定した。なお、植物体内運命試験において、代謝物E（抱合体を含む）が10% TRR 以上認められたが、E は動物体内運命試験でも代謝物として認められ、また、親化合物よりも毒性が低いことが示唆されたことから、暴露評価対象物質に含めないこととした。

各試験における無毒性量等は表26に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 26 各試験における無毒性量等

動物種	試験	検体	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
				農薬抄録	JMPR	米国	豪州	カナダ
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	メタラキシル M	0、25、50、250、625、1,250 ppm 雄：0、1.72、3.50、16.8、44.8、90.5 雌：0、1.86、3.71、17.9、49.2、95.0	雄：16.8 雌：17.9 雄：肝細胞内封入体 雌：肝細胞肥大	91 毒性所見なし	/	17 雄：肝細胞封入体 雌：肝細胞肥大	/
		メタラキシル①	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.2、16.2、79.3 雌：0、3.5、17.7、85.6	雄：16.2 雌：3.5 雄：体重増加抑制及 び摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	79 毒性所見なし	17 雄：摂餌量低下 雌：肝細胞肥大	/	
		メタラキシル②	0、10、50、250、1,250 ppm 雄：0、0.66、3.51、15.4、71.8 雌：0、0.67、3.56、15.8、73.9	雄：71.8 雌：73.9 毒性所見なし	0.66 (参考) 副腎重量増加 注) 評価に用いず	/	0.7 副腎重量増加	/
		メタラキシル③	0、50、250、1,250、9,380 ppm 雄：0、3.15、15.6、79.8、605 雌：0、3.43、17.5、87.0、646	雄：15.6 雌：17.5 雌雄：肝比重量増加 等	/	/	/	
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	メタラキシル M	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.8、19.3、96.2 雌：0、4.4、21.4、109	雄：96.2 雌：21.4 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及 び摂餌量低下 (神経毒性は認めら れない)	/	/	/	

	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	メタラキシル	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、1.9、9.4、46.6 雌：0、2.2、11.1、55.1	雄：46.6 雌：2.2 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞脂肪化 (発がん性は認められない)	43 毒性所見なし (発がん性は認められない)	13 肝比重量増加等 (発がん性は認められない)	3 肝重量増加等 (発がん性は認められない)	
	3世代繁殖試験	メタラキシル	0、50、250、1,250 ppm P雄：0、3.1、15.6、77.6 P雌：0、3.6、17.5、92.9 F <sub>1</sub> 雄：0、4.1、20.9、106 F <sub>1</sub> 雌：0、4.8、23.0、127 F <sub>2</sub> 雄：0、4.0、19.7、99.2 F <sub>2</sub> 雌：0、4.7、23.2、124	親動物及び児動物 P雄：77.6 P雌：92.9 F <sub>1</sub> 雄：106 F <sub>1</sub> 雌：127 F <sub>2</sub> 雄：99.2 F <sub>2</sub> 雌：124 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 96 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 63 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 100 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性試験	メタラキシル M	0、10、50、250	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：10 胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：中足骨及び末節骨の未骨化増加	
		メタラキシル	0、20、60、120	母動物：60 胎児：120 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：120 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) 注) 参考試験			

		メタキシル (追加試験)	0、50、250、400	母動物及び胎児： 50  母動物：死亡及び体重増加抑制等 胎児：骨化遅延を示す胎児数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：400  母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 50  母動物：死亡等 胎児：骨化遅延を示す胎児数の増加 (催奇形性は認められない)	
マウス	2年間 発がん性 試験	メタキシル	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、4.5、22.8、119 雌：0、5.0、24.9、132	雄：22.8 雌：132  雄：体重増加抑制及び食餌効率低下 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	19  雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)		25  体重低下 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	メタキシル	0、5、10、20	母動物及び胎児 20  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		5  母動物：体重低下等 胎児：毒性所見なし
		メタキシル (追加試験)	0、30、150、300	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	30  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	メタキシル M	0、50、125、250、1,250 ppm 雄：0、1.57、4.07、7.25、38.6 雌：0、1.56、4.33、7.93、39.5	雄：7.25 雌：7.93  雌雄：ALP 増加なら びに肝絶対及び比重 増加	7.3  ALP 増加等	/	7.6  ALP 増加等	/
	6カ月間 亜急性 毒性試験	メタキシル	0、50、250、1,000 ppm 雄：0、1.57、7.80、30.6 雌：0、1.71、7.41、32.4	雄：7.80 雌：7.41  雄：ALP 増加 雌：ALP 及び肝対脳 重量比増加	7.8  ALP 増加等	7.4  ALP 増加等	8.0  ALP 増加等	7.41
	2年間 慢性毒性 試験	メタキシル	雌雄：0、0.8、8.0、80	雌雄：8.0  雌雄：強直性痙攣及 び流涎を伴う死亡等	8  強直性痙攣及び流 涎を伴う死亡等	/	8  強直性痙攣及び流 涎を伴う死亡等	/
ADI (cRfD)				NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022	NOAEL：8 SF：100 ADI：0.08	NOAEL：7.4 UF：100 cRfD：0.074	NOAEL：3.0 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：7.41 UF：100 cRfD：0.074
ADI 設定根拠資料				ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ2年間 慢性毒性試験	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ6カ月間 亜急性毒性試験

/：用いた資料に記載なし

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名	
代謝物／ 分解物	B	CGA 100255	2-[(3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	C1	CGA 62826	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	C2	NOA 409045 (C1のD-鏡像異性体)	D-2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)-アミノ]-プロピオン酸
	D	CGA107955	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	E	CGA94689	2-[(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	F	HMA	2-[(2-ヒドロキシメチル-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	H	CGA 67869	2-[(2,6-ジメチルフェニル)-(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	I	CGA 108905	2-[(2-カルボキシ-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル
	J	CGA 108906	2-[(2-カルボキシ-6-メチルフェニル)-(2-メトキシアセチル)アミノ]プロピオン酸
	L	CGA 37734	N(2,6-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
	M	CGA 79353	N(カルボキシカルボニル)-N(2,6-ジメチルフェニル)アラニンメチルエステル
	N	CGA 67867	N(2,6-ジメチルフェニル)アラニン
原体混在物	[2]	CGA 226046	
	[5]	CGA 363736	
	[8]	CGA 132689	
	[9]	CGA 64188	
	[10]	CGA 100645	
	[12]	CGA 226048	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ACH	アセチルコリン
ai	有効性分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APDM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ATP	アデノシン三リン酸
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNCB	2,4-ジニトロクロロベンゼン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MDA	マロンジアルデヒド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NPSH	非タンパクスルフヒドリル
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素



<別紙3：作物残留試験成績>

①メタラキシルMまたはメタラキシルを用いた作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) (処理方法)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					親化合物			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM 0.03 g ai/株 <sup>G</sup> (株元散布)	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	3	0.11	0.11	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.09	0.08
	1		3	1	0.07	0.07	0.06	0.06
			3	3	0.08	0.08	0.09	0.09
			3	7	0.11	0.10	0.08	0.08
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1999年度	1	メタラキシルM 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM 131~137 <sup>SC</sup> (散布)	4	1	0.09	0.09	0.05	0.04
			4	3	0.04	0.04	0.05	0.04
			4	7	0.01	0.01	0.01	0.01
	1		4	1	0.15	0.15	0.14	0.14
			4	3	0.08	0.08	0.05	0.04
			4	7	0.03	0.03	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM 152 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.13	0.12	0.09	0.09
			3	3	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.04	0.04	0.03	0.03
	1		3	1	0.13	0.13	0.12	0.12
			3	3	0.17	0.17	0.12	0.12
			3	7	0.05	0.05	0.03	0.03
きゅうり (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 145 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.19	0.18	0.18	0.18
			3	3	0.19	0.18	0.17	0.17
			3	7	0.11	0.11	0.09	0.08
なす (露地) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 86~99 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	0.05	0.05	0.09	0.08
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	0.17	0.16	0.18	0.18
			3	7	0.04	0.04	0.05	0.04
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (施設) [果実] 2005年度	1	メタラキシルM 165~198 <sup>SC</sup> (散布)	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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

G: 粒剤、SC: フロアブル

②メタラキシルM含有剤とメタラキシル含有剤による作物残留比較試験

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) (処理方法)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					メタラキシルM				メタラキシル	
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM WP(5%) 95~135 または メタラキシル WP(10%) 190~270 (散布)	3	1	0.12	0.12	0.06	0.06	0.17	0.17
			3	3	0.08	0.08	0.04	0.04	0.08	0.07
			3	7	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
	1		4	1	0.11	0.11	0.10	0.10	0.30	0.30
			4	3	0.05	0.05	0.06	0.06	0.15	0.15
			4	7	0.02	0.02	0.03	0.03	0.05	0.05
きゅうり (施設) [果実] 1999年度	1	メタラキシルM WP(5%) 150 または メタラキシル WP(10%) 300 (散布)	4	1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.13	0.12
			4	3	0.08	0.08	0.07	0.07	0.12	0.12
			4	7	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	1		4	1	0.10	0.10	0.11	0.11	0.24	0.24
			4	3	0.12	0.12	0.13	0.13	0.21	0.21
			4	7	0.03	0.03	0.02	0.02	0.06	0.06

WP : 水和剤

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoyou.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoyou6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 8 農薬抄録メタラキシルM（殺菌剤）（平成19年1月19日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社（2007年）一部公表予定
- 9 農薬抄録メタラキシル（殺菌剤）（平成19年2月23日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社（2007年）一部公表予定
- 10 JMPR : Pesticide residues in food -2002 METALAXYL AND METALAXYL -M (2002年)
- 11 JMPR : Pesticide residues in food -1982 METALAXYL (1982年)
- 12 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Metalaxyl (1994年)
- 13 US EPA : Federal Register / Vol. 60, No. 220 / Wednesday, November 15, 1995 / Rules and Regulations 57361 (1995年)
- 14 US EPA : Federal Register / Vol. 60, No. 239 / Wednesday, December 13, 1995 / Rules and Regulations 63958 (1995年)
- 15 US EPA : Federal Register / Vol. 60, No. 244 / Wednesday, December 20, 1995 / Rules and Regulations 65579 (1995年)
- 16 US EPA : Federal Register / Vol. 65, No. 186 / Monday, September 25, 2000 / Rules and Regulations 57550 (2000年)
- 17 Australia NRA : Toxicology Evaluation for Metalaxyl-M (1997年)
- 18 Health CANADA : Proposed Re-evaluation Decision for Metalaxyl and Metalaxyl-M (2007年)
- 19 食品健康影響評価について  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metalaxyl\\_mefenoxam\\_190522.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metalaxyl_mefenoxam_190522.pdf))
- 20 第191回食品安全委員会

(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai191/index.html>)

21 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会

(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai16/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai16/index.html))

22 第 46 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai46/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai46/index.html))