

農薬評価書

メトラクロール

2009年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) 動物体内運命試験 (ラセミ体)	11
(2) 動物体内運命試験 (S体)	16
(3) メトラクロール (ラセミ体) 及び S体の代謝比較試験	19
(4) ラットの赤血球中での減衰 (ラセミ体)	20
(5) <i>in vitro</i> 赤血球結合性試験 (S体)	21
2. 植物体内運命試験	21
(1) とうもろこし (圃場及び温室: ラセミ体)	21
(2) とうもろこし (水耕栽培: ラセミ体)	22
(3) とうもろこし (茎部注入及び土壌処理: ラセミ体)	23
(4) とうもろこし (ラセミ体、S体)	24
(5) レタス (ラセミ体)	25
(6) ばれいしょ (温室①土壌混和: ラセミ体)	26
(7) ばれいしょ (温室②茎葉散布: ラセミ体)	27
(8) ばれいしょ (温室③及び圃場: ラセミ体)	27
(9) ばれいしょ及びとうもろこし (ラセミ体)	29
(10) だいず (温室①: ラセミ体)	30
(11) だいず (温室②: ラセミ体)	31
(12) だいず (圃場: ラセミ体)	32
(13) だいず (圃場: S体)	32
3. 土壌中運命試験	33

(1) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)	33
(2) 好氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)	34
(3) 好氣的土壤中運命比較試験 (ラセミ体、S体)	35
(4) 土壤吸着試験 (ラセミ体)	36
(5) 土壤吸脱着試験 (S体)	36
(6) 土壤吸着試験 (S-メトラクロール)	37
4. 水中運命試験	37
(1) 加水分解試験 (ラセミ体)	37
(2) 加水分解試験 (S体)	37
(3) 水中光分解試験 (自然水:ラセミ体)	37
(4) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水:ラセミ体)	38
(5) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水:S-メトラクロール)	38
5. 土壤残留試験	38
(1) 土壤残留試験 (ラセミ体)	38
(2) 土壤残留試験 (S-メトラクロール)	39
(3) 土壤残留比較試験 (ラセミ体、S-メトラクロール)	39
6. 作物残留試験	40
(1) 作物残留試験	40
(2) 作物残留試験 (ラセミ体及びS-メトラクロールの比較試験)	41
7. 一般薬理試験	42
(1) 一般薬理試験 (ラセミ体)	42
(2) 一般薬理試験 (S-メトラクロール、ラセミ体)	43
8. 急性毒性試験	45
(1) 急性毒性試験 (ラセミ体)	45
(2) 急性毒性試験 (S-メトラクロール)	46
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	47
(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)	47
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (S-メトラクロール)	47
10. 亜急性毒性試験	47
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体) ①	47
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体) ②	48
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、S-メトラクロール) ①	49
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、S-メトラクロール) ②	50
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ、S-メトラクロール)	50
(6) 6カ月間慢性毒性試験 (イヌ、ラセミ体)	51
(7) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、ラセミ体及びS-メトラクロール:参考データ)	52
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	53
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、ラセミ体)	53

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、ラセミ体)	53
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス、ラセミ体)	55
12. 生殖発生毒性試験	55
(1) 2世代繁殖試験(ラット、ラセミ体)	55
(2) 発生毒性試験(ラット、ラセミ体)①	56
(3) 発生毒性試験(ラット、ラセミ体)②	56
(4) 発生毒性試験(ラット、S-メトラクロール)	56
(5) 発生毒性試験(ウサギ、ラセミ体)	57
(6) 発生毒性試験(ウサギ、S-メトラクロール)	57
13. 遺伝毒性試験	57
(1) 遺伝毒性試験(ラセミ体)	57
(2) 遺伝毒性試験(S-メトラクロール)	59
(3) 遺伝毒性試験(代謝物)	60
14. その他の試験	61
(1) 肝細胞増殖能等の検討(ラット、ラセミ体及びS-メトラクロール)	61
(2) 肝細胞増殖、アポトーシス及び肝酵素誘導の検討(ラット、ラセミ体)	62
(3) <i>in vitro/in vivo</i> RDS 試験(ラット肝、ラセミ体)	62
III. 食品健康影響評価	64
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	67
・別紙2: 検査値等略称	70
・別紙3: 作物残留試験成績	72
・参照	75

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1982年 9月 1日 メトラクロール (ラセミ体制剤) 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0701015 号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受 (参照 1)
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 2)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理 (参照 3)
(メトラクロールを含む要請対象 93 農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第 1 回農薬専門調査会 (参照 4)
- 2004年 1月 28日 第 6 回農薬専門調査会 (参照 5)
- 2005年 1月 12日 第 22 回農薬専門調査会 (参照 6)

ーS-メトラクロール登録申請及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 7)
- 2008年 6月 2日 農林水産省より厚生労働省へ S-メトラクロールの農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (新規:かんしょ、だいず等)
- 2008年 6月 17日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0617001 号)、関係書類の接受 (参照 8~118)
- 2008年 6月 19日 第 243 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 119)
- 2008年 11月 28日 第 25 回農薬専門調査会総合評価第二部会 (参照 120)
- 2009年 5月 20日 第 51 回農薬専門調査会幹事会 (参照 121)
- 2009年 6月 11日 第 289 回食品安全委員会 (報告)
- 2009年 6月 11日 より 7月 10日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 7月 28日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 7月 30日 第 296 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司

臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友恵
根本信雄

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

酸アミド系除草剤である「メトラクロール」(ラセミ体) (CAS No.51218-45-2) 及び「S-メトラクロール」[S 体 : CAS No.87392-12-9 (80%以上) 及び R 体 : CAS No.178961-20-1 (20%以下) の混合物]について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット等)、植物体内運命(とうもろこし、レタス、ばれいしょ及びだいず)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メトラクロール投与による影響は、主に肝臓に認められた。繁殖能に及ぼす影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラセミ体及びS-メトラクロールの試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

発がん性試験において、ラットの雌で肝細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた6カ月間亜急性毒性試験の8.77 mg/kg 体重/日であったが、より長期の1年間の試験では9.7 mg/kg 体重/日であり、この差は平均検体摂取量の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は9.7 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の9.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.097 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトラクロール

英名：metolachlor (ISO名)

和名：S-メトラクロール

英名：S-metolachlor (ISO名)

3. 化学名

メトラクロール

IUPAC

和名：2-クロロ-6'-エチル-N'(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセト- σ -トルイジド

英名：2-chloro-6'-ethyl-N'(2-methoxy-1-methylethyl)acet- σ -toluidide

CAS (No.51218-45-2)

和名：2-クロロ-N'(2-エチル-6-メチルフェニル)-N'(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセトアミド

英名：2-chloro-N'(2-ethyl-6-methylphenyl)-N'(2-methoxy-1-methylethyl)acetamide

S-メトラクロール

IUPAC

和名：(*aRS, 1S*)-2-クロロ-6'-エチル-N'(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセト- σ -トルイジド (80~100%) 及び

(*aRS, 1R*)-2-クロロ-6'-エチル-N'(2-メトキシ-1-メチルエチル)アセト- σ -トルイジド (20~0%) の混合物

英名：A mixture of :

(*aRS, 1S*)-2-chloro-6'-ethyl-N'(2-methoxy-1-methylethyl)acet- σ -toluidide (80~100%) and :

(*aRS, 1R*)-2-chloro-6'-ethyl-N'(2-methoxy-1-methylethyl)acet- σ -toluidide (20~0%)

CAS *S*体 (No.87392-14-8) *R*体 (No.178961-20-1)

和名：2-クロロ-N'(2-エチル-6-メチルフェニル)-N'[(*1S*)-2-メトキシ-1-メチルエチル]アセトアミド (80~100%) 及び

2-クロロ-N'(2-エチル-6-メチルフェニル)-N'[(*1R*)-2-メトキシ-1-メチルエチル]アセトアミド(20~0%)の混合物

英名 : A mixture of :

2-chloro-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)-*N*-[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethyl]acetamide(80~100%) and

2-chloro-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)-*N*-[(1*R*)-2-methoxy-1-methylethyl]acetamide (20~0%)

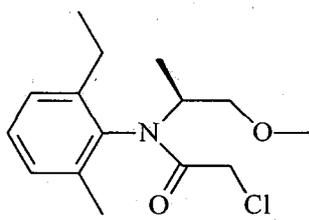
4. 分子式

C₁₅H₂₂ClNO₂

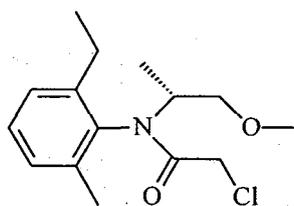
5. 分子量

283.8

6. 構造式



*S*体



*R*体

メトラクロール : *S*体=50%、*R*体=50%

S-メトラクロール : *S*体≥80%、*R*体≤20%

7. 開発の経緯

メトラクロールは、1970年、チバガイギー社（現 シンジェンタ クロップ プロテクション社）によって開発された、酸アミド系除草剤であり、主に超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、植物の生長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって、植物を枯死させると考えられている。我が国においては、かんしょ、だいず等に登録されており、海外では、オーストラリア、クロアチア等において、とうもろこし、だいず等に登録が取得されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。メトラクロールは、*S*体及び *R*体を 50%ずつ含むラセミ体であるが、今回、活性成分である *S*体の純度を 80%以上に高めた S-メトラクロールに関して、かんしょ、だいず等への適用申請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、メトラクロールのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの(¹⁴C-メトラクロール)、メトラクロールのカルボニル炭素を¹³Cで標識したもの(¹³C-メトラクロール)及びメトラクロール*S*体のフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの(¹⁴C-*S*体)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメトラクロールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

本評価書において、「*S*-メトラクロール」は、光学異性体の*R*体を20%以下、*S*体を80%以上含む混合物を示す。*S*体単剤を意味するときには、「*S*体」と表記した。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験 (ラセミ体)

① 吸収率

a. 血中濃度推移

SDラット(一群雌雄各3匹)に、¹⁴C-メトラクロールを1.5 mg/kg体重(以下[1. (1)]において「低用量」という。)または300 mg/kg体重(以下[1. (1)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

吸収は速やかであり、性別、投与量にかかわらず、最高濃度到達時間(T_{max})は4時間であった。血漿中最高濃度(C_{max})や消失半減期($T_{1/2}$)に、性差は認められなかった。(参照10)

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	1.5 mg/kg 体重/日		300 mg/kg 体重/日	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	4	4	4	4
C_{max} (µg/g)	0.089	0.093	22.1	26.4
$T_{1/2}$ (時間)	8~24	8~24	24~48	24~48

b. 吸収率

胆汁排泄試験[1. (1)④b.]において、胆汁中排泄試験群における尿及び胆汁中排泄率の合計は92%であり、糞中排泄率が約2%であったことから、体内吸収率は92~98%であると考えられた。(参照10)

② 分布

SDラット(一群雌雄各5匹)に、¹⁴C-メトラクロールを低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

投与8時間後では、胃、腸、肝臓、血液及びカーカス¹で比較的放射能濃度が高かったが、血液を除くほとんどの組織では、その後放射能濃度が減少した。血液中の放射能濃度は、投与72時間後までほとんど変化がない、もしくはわずかに増加した。投与72時間後では血球中における放射能濃度が高く、投与放射能の一部が血球と結合していることが示唆された。

全身オートラジオグラフィを実施したところ、投与8時間後において、胃、小腸及び血液において最も放射能濃度が高く、次いで肝臓、骨髄及び肺であり、これら以外の組織への分布はほとんど認められなかった。

また、尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における各投与群（高用量単回投与の試験②を除く）について、試験終了時（投与168時間後）の、主要組織における残留放射能濃度が表3に示されている。赤血球における放射能濃度が高く、次いで脾臓、肺、肝臓、腎臓及び心臓で放射能濃度が高かった。（参照10、11）

表2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与8時間後	投与72時間後
1.5	雄	腸(21.9)、胃(4.20)、カーカス(0.629)、肝臓(0.623)、血球(0.583)、血液(0.380)、脾臓(0.377)、腎臓(0.355)、甲状腺(0.183)、肺(0.170)、膵臓(0.151)、骨髄(0.138)、下垂体(0.121)、副腎(0.107)、血漿(0.091)	血球(1.138)、血液(0.573)、腸(0.421)、肺(0.150)、脾臓(0.124)、肝臓(0.116)、下垂体(0.104)、腎臓(0.100)、骨髄(0.075)、甲状腺(0.073)、心臓(0.069)、膵臓(0.068)、脂肪(0.057)、副腎(0.048)、カーカス(0.033)、胃(0.026)、精巣上体(0.023)、血漿(0.019)
	雌	腸(21.7)、胃(1.07)、血球(0.677)、カーカス(0.536)、肝臓(0.478)、血液(0.449)、脾臓(0.400)、腎臓(0.348)、肺(0.199)、卵巣(0.199)、甲状腺(0.186)、膵臓(0.181)、子宮(0.170)、骨髄(0.158)、下垂体(0.122)、脂肪(0.117)、血漿(0.108)	血球(1.191)、血液(0.558)、腸(0.332)、肺(0.148)、脾臓(0.120)、下垂体(0.119)、肝臓(0.106)、腎臓(0.099)、卵巣(0.093)、骨髄(0.089)、甲状腺(0.086)、子宮(0.074)、心臓(0.072)、膵臓(0.069)、脂肪(0.058)、副腎(0.047)、胃(0.039)、カーカス(0.031)、血漿(0.019)
300	雄	胃(9,420)、腸(3,170)、血球(217)、肝臓(201)、血液(116)、カーカス(104)、脾臓(88.3)、腎臓(86.7)、肺(44.1)、甲状腺(35.8)、副腎(30.4)、骨髄(29.0)、膵臓(28.9)、脂肪(23.9)、心臓(23.1)、下垂体(22.5)、血漿(17.3)	血球(357)、血液(182)、脾臓(42.1)、肺(34.7)、腎臓(27.7)、骨髄(26.1)、下垂体(23.9)、心臓(21.0)、肝臓(20.5)、甲状腺(16.9)、腸(15.2)、副腎(15.2)、膵臓(9.60)、脂肪(8.22)、カーカス(7.95)、精巣上体(6.78)、毛皮(5.94)、脳(5.28)、血漿(4.59)
	雌	胃(10,300)、腸(2,760)、血球(269)、肝臓(179)、血液(136)、カーカス(95.9)、脾臓(79.9)、腎臓(74.8)、肺(51.2)、甲状腺(38.6)、卵巣(36.7)、副腎(36.5)、子宮(33.9)、骨髄(32.3)、膵臓(31.8)、下垂体(24.2)、脂肪(24.0)、心臓(23.2)、血漿(19.9)	血球(374)、血液(188)、脾臓(42.7)、肺(41.3)、下垂体(30.1)、腎臓(29.0)、骨髄(25.3)、肝臓(20.9)、心臓(20.5)、甲状腺(16.2)、副腎(15.6)、腸(15.4)、卵巣(12.4)、子宮(10.7)、脂肪(9.69)、カーカス(7.35)、膵臓(7.20)、脳(5.94)、毛皮(5.31)、血漿(4.68)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

表3 排泄試験における各組織中残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	試験終了時 ¹⁾
1.5 mg/kg 体重 単回経口	雄	赤血球(0.957)、脾臓(0.073)、肺(0.056)、肝臓(0.046)、腎臓(0.040)、心臓(0.028)、カーカス(0.021)、骨(大腿)(0.008)、脳(0.006)、脂肪(0.006)、精巢(0.005)、血漿(0.005)
	雌	赤血球(1.31)、脾臓(0.114)、肝臓(0.085)、肺(0.079)、腎臓(0.062)、心臓(0.047)、カーカス(0.022)、卵巣(0.015)、血漿(0.012)
300 mg/kg 体重 単回経口 ^①	雄	赤血球(144)、脾臓(8.47)、肺(7.46)、肝臓(5.70)、腎臓(5.37)、心臓(4.77)、カーカス(1.99)、骨(大腿)(1.43)、脳(0.831)、筋肉(大腿)(0.799)、精巢(0.737)、血漿(0.727)
	雌	赤血球(227)、脾臓(15.5)、肺(13.5)、腎臓(8.03)、肝臓(7.92)、心臓(6.30)、カーカス(2.67)、骨(大腿)(2.19)、卵巣(2.06)、脳(1.52)、脂肪(1.37)、血漿(1.08)
1.5 mg/kg 体重 反復経口	雄	赤血球(0.951)、脾臓(0.070)、腎臓(0.049)、肺(0.048)、肝臓(0.045)、心臓(0.035)、カーカス(0.017)、骨(大腿)(0.009)、精巢(0.005)、脳(0.005)、脂肪(0.005)、血漿(0.005)
	雌	赤血球(1.32)、脾臓(0.111)、肺(0.106)、肝臓(0.066)、腎臓(0.063)、心臓(0.045)、卵巣(0.020)、カーカス(0.014)、骨(大腿)(0.012)、脳(0.010)、脂肪(0.010)、血漿(0.007)
1.5 mg/kg 体重 単回静脈内	雄	赤血球(1.53)、脾臓(0.127)、肺(0.089)、肝臓(0.058)、腎臓(0.058)、心臓(0.051)、精巢(0.030)、カーカス(0.030)、脳(0.016)、骨(大腿)(0.012)、脂肪(0.010)、筋肉(大腿)(0.008)、血漿(0.006)
	雌	赤血球(1.39)、脾臓(0.151)、肺(0.092)、肝臓(0.082)、腎臓(0.053)、心臓(0.048)、カーカス(0.030)、卵巣(0.017)、骨(大腿)(0.016)、脳(0.015)、血漿(0.014)

注) 1) 投与 (反復投与試験は最終投与) 168 時間後の各組織中放射能濃度

③代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた投与後 168 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

親化合物は、いずれの試料中も検出されないか、検出されてもごくわずかであった。32 種類の化合物が同定され、主要代謝物は、D、C、AN1、AN2、AN7、AN8、AN9 及び AN9'であった。(参照 12)

表4 尿、糞及び胆汁中代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	試料	メトラクロール	代謝物
1.5 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	D(6.8)、AN9(4.4)、B(2.9)、AN10(2.4)、AN7(1.3)、AN8(1.2)、AN1(0.8)、G(0.5)、AN2(0.4)、C(0.2)、AN5(0.2)、AN7'(0.1)
		糞	—	D(12.6)、C(5.2)、AN8(4.2)、AN7(4)、AN3(2.7)、AN9'(2.1)、AN4(1.5)、AN2(1.4)、AN1(1.4)、B(0.7+0.5)、AN5'(0.7)、G(0.7)、AN5(0.6)、AN12'(0.4)
	雌	尿	—	D(5.6)、AN1(3.7)、C(3.2)、AN10(2.5)、AN7(2)、AN2(1.9)、AN9(1.9)、AN8(1.2)、B(1.1)、AN3'(0.9)、AN5(0.7)、AN6(0.5)、G(<0.1)、AN12'(<0.1)
		糞	—	D(6.7)、C(4.9)、AN3(4)、AN8(2.3)、AN2(2.2)、B(0.5+1.4)、AN9'(1.8)、AN1(1.4)、AN7(1.3)、G(0.5)、AN12'(0.1)
300 mg/kg 体重 単回経口①	雄	尿	—	D(6)、AN9(3.7)、B(2.8)、AN7(1.6)、AN1(1.1)、C(0.6)、AN2(0.6)、AN12'(0.3)、AN5(0.2)、AN6(0.2)、AN11(0.2)、AN10(<0.1)
		糞	0.1	D(10)、AN3 のグルクロン酸抱合体(5.3)、C(3)、AN3(2.3)、AN8(2.1)、AN9'(1.9)、B(0.4+1.2)、AN7(1.6)、AN2(1)、AN5(1)、G(0.7)、AN1(0.5)、AN4(0.4)、AN12'(0.4)、AN6(0.3)
	雌	尿	—	D(5.6)、AN2(2.8)、AN5(2.7)、AN1(2.5)、AN10(1.8)、C(1.7)、AN8(1.5)、AN9(1.5)、AN7(1.1)、B(0.9)、AN3'(0.3)、AN6(0.3)、AN12'(0.2)、AN7'(0.1)、G(<0.1)
		糞	0.1	C(8.9)、D(8)、AN2(2.3)、AN7(2.2)、B(1.2+0.6)、AN8(1.8)、AN1(1.5)、AN3(1.4)、AN9'(1.2)、AN5(1.1)、G(0.6)、AN3 のグルクロン酸抱合体(0.4)、AN4(0.4)、AN6(0.3)、AN12'(0.2)
1.5 mg/kg 体重 反復経口	雄	尿	—	D(7.4)、AN9(6.1)、B(2.5)、AN3'(1.6)、AN8(1.4)、AN7(1.2)、AN1(0.9)、C(0.7)、AN2(0.5)、AN12'(0.3)、AN5(0.2)、AN7'(0.2)、G(<0.1)
		糞	—	D(13)、AN8(5.9)、AN9'(3.5)、AN3(2.4)、C(1.7)、AN7(1.5)、AN3 のグルクロン酸抱合体(1.2)、G(1.2)、B(0.3+0.8)、AN4(0.8)、AN2(0.7)、AN1(0.3)、AN5(<0.1)
	雌	尿	—	D(9.2)、C(5.1)、AN1(4.9)、AN2(3.4)、AN9(2.8)、AN7(2.6)、AN8(2.1)、B(1.2)、AN5(1.1)、AN6(0.8)、G(0.1)、AN12'(0.1)
		糞	<0.1	D(5)、AN3(4.6)、AN8(3.7)、AN9'(1.8)、B(0.4+0.7)、AN2(1.1)、AN4(0.9)、AN7(0.8)、G(0.7)、AN1(0.6)、C(0.2)、AN5(0.2)、AN12'(<0.1)
1.5 mg/kg 体重 単回 静脈内	雄	尿	<0.1	D(9.2)、C(5.1)、AN1(4.9)、AN2(3.4)、AN9(2.8)、AN7(2.6)、AN8(2.1)、B(1.2)、AN5(1.1)、AN6(0.8)、G(0.1)、AN12'(0.1)
		糞	—	D(12)、AN8(5.2)、AN9'(2.5)、AN3(2)、AN2(1.9)、C(1.7)、AN4(1.7)、B(0.4+1)、AN1(1.1)、AN5'(0.3)
	雌	尿	—	D(13)、AN1(4.8)、C(4.4)、AN2(4.2)、B(2.9)、AN10(2.4)、AN7(1.9)、AN9(1.7)、AN3'(1.3)、AN8(0.6)、AN5(0.4)
		糞	—	D(13)、AN2(3.2)、AN8(1.4)、AN1(1.3)、B(0.5+0.3)、C(0.6)、AN3(0.4)、G(0.3)

注) — : 検出せず

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、¹⁴C-メトラクロールを低用量または高用量で単回経口投与、低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間反復経口投与後に ¹⁴C-メトラクロールを単回投与）あるいは低用量で静脈内投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後（反復投与試験は最終投与後）168 時間で、糞尿中に総投与放射能（TAR）の 91.8～98.8%が排泄された。静脈内投与と経口投与で、尿中及び糞中排泄率に大きな差が認められなかったことから、腸管からの吸収率は非常に高いと考えられた。また、静脈内投与における糞中排泄率が、34.8～47.8%TAR であったことから、胆汁中排泄率は 30%TAR 以上と考えられた。

高用量単回経口投与群では、雌雄とも糞中排泄が尿中排泄より多かったが、他の投与群では、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄が主要排泄経路であった。（参照 11）

表 5 投与後 48 及び 168 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口投与											
	1.5 mg/kg 体重				300 mg/kg 体重①*				300 mg/kg 体重②*			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	26.5	54.0	41.3	39.4	37.7	50.9	36.8	46.5	29.1	64.9	36.0	50.5
投与後 168 時間	30.5	62.0	48.2	46.0	41.0	53.9	42.7	51.9	31.7	67.1	41.3	55.0
投与方法	反復経口投与				単回静脈内投与							
投与量	1.5 mg/kg 体重				1.5 mg/kg 体重							
性別	雄		雌		雄		雌					
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞				
投与後 48 時間	38.0	49.3	49.9	35.7	39.5	41.1	49.8	29.0				
投与後 168 時間	40.7	53.1	54.5	39.3	44.0	47.8	57.2	34.8				

注）*：単回経口投与群の高用量群は、溶媒の異なる試験を 2 種類実施し、①は、他の試験と同じ溶媒（PEG200）を、②はコーン油を用いた。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3 匹）に、¹⁴C-メトラクロールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。また、単回経口投与後 48 時間採取した胆汁の一部を、別の胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3 匹）の十二指腸内に注入し、腸肝循環について検討された。

胆汁中排泄試験群及び腸肝循環試験群における、尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。