

（案）

## 農薬評価書

# メトコナゾール

（第3版）

2009年9月11日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

1	目 次	頁
2		8
3	○ 審議の経緯 .....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿 .....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	5
6	○ 要約 .....	7
7		
8	I. 評価対象農薬の概要 .....	8
9	1. 用途 .....	8
10	2. 有効成分の一般名 .....	8
11	3. 化学名 .....	8
12	4. 分子式 .....	8
13	5. 分子量 .....	8
14	6. 構造式 .....	8
15	7. 開発の経緯 .....	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要 .....	10
18	1. 動物体内運命試験 .....	11
19	(1) 吸収 .....	11
20	(2) 分布 .....	12
21	(3) 代謝 .....	13
22	(4) 排泄 .....	14
23	2. 植物体内運命試験 .....	14
24	(1) 小麦① .....	14
25	(2) 小麦② .....	15
26	(3) みかん① .....	16
27	(4) みかん② .....	17
28	3. 土壌中運命試験 .....	17
29	(1) 好氣的土壌中運命試験① .....	17
30	(2) 好氣的土壌中運命試験② .....	18
31	(3) 土壌吸着試験 .....	18
32	4. 水中運命試験 .....	19
33	(1) 加水分解試験（予備試験） .....	19
34	(2) 水中光分解試験 .....	19
35	5. 土壌残留試験 .....	19
36	6. 作物残留試験 .....	20
37	7. 一般薬理試験 .....	22
38	8. 急性毒性試験 .....	23

1	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
2	10. 亜急性毒性試験	24
3	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	24
4	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	25
5	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	26
6	(4) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	27
7	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
8	(1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）	28
9	(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	29
10	(3) 2 年間発がん性試験（ラット）	29
11	(4) 21 カ月間発がん性試験（マウス）	31
12	12. 生殖発生毒性試験	33
13	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	33
14	(2) 発生毒性試験（ラット）①	34
15	(3) 発生毒性試験（ラット）②	34
16	(6) 発生毒性試験（ウサギ）③	36
17	(7) 発生毒性試験（ウサギ）④<追加試験>	37
18	(8) 発生毒性試験（ウサギ）⑤	38
19	(9) 発生毒性試験（ウサギ）⑥	39
20	(4) 発生毒性試験（ウサギ）①	39
21	(5) 発生毒性試験（ウサギ）②<予備試験>	40
22	13. 遺伝毒性試験	41
23	14. その他の試験	42
24	(1) 急性毒性試験（ラット・異性体間比較）	42
25	(2) 90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）	42
26	(3) ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量	
27	の測定	42
28	(4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験（マウス）	43
29	(5) 文献における各種試験 [代謝物トリアゾールアラニン（M35）の安全性]	43
30	(6) 文献における各種試験 [代謝物 1, 2, 4-トリアゾール（M20）の安全性]	44
31		
32	Ⅲ. 食品健康影響評価	45
33		
34	・別紙 1：代謝物/分解物略称	50
35	・別紙 2：検査値等略称	51
36	・別紙 3：作物残留試験成績	53

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 2004年 1月 16日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:小麦、かんきつ類)
- 2004年 2月 13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0213007号)、関係書類の接受(参照1~68)
- 2004年 2月 19日 第33回食品安全委員会(要請事項説明)(参照69)
- 2004年 4月 28日 第10回農薬専門調査会(参照70)
- 2004年 9月 7日 追加資料受理(参照71)
- 2004年 9月 22日 第17回農薬専門調査会(参照72)
- 2005年 2月 8日 追加資料受理(参照73)
- 2005年 3月 16日 第27回農薬専門調査会(参照74)
- 2006年 1月 14日 追加資料受理(参照75)
- 2006年 2月 1日 第41回農薬専門調査会(参照76)
- 2006年 3月 9日 第134回食品安全委員会(報告)(参照77)
- 2006年 3月 9日 より4月5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 4月 19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
- 2006年 4月 20日 第140回食品安全委員会(報告)
- 2006年 4月 27日 第141回食品安全委員会(報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照78)
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照79)、初回農薬登録

3

4 ー第2版関係ー

- 2007年 7月 30日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:大麦、麦類(小麦を除く。))
- 2007年 8月 6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0806013号)、関係書類の接受(参照80~82)
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会(要請事項説明)(参照83)
- 2007年 10月 3日 第28回農薬専門調査会幹事会(参照84)
- 2007年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 11日 第210回食品安全委員会(報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照85)
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示(参照86)

5

6 ー第3版関係ー

- 2009年 3月 9日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準

設定依頼(適用拡大:大麦、小麦等)

2009年 3月 17日 インポートトレランス申請(だいず、てんさい等)

2009年 3月 24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0324003号)、関係書類の接受(参照87~90)

2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会(要請事項説明)(参照91)

2009年 9月 11日 第55回農薬専門調査会幹事会(参照92)

1

2 <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

3

1 <食品安全委員会農薬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)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄(座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

2

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄(座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真(座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

三枝順三

布柴達男

\*\*\* : 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)

佐々木有

平塚 明

林 真(座長代理)

代田真理子

藤本成明

相磯成敏

高木篤也

細川正清

赤池昭紀

玉井郁巳

堀本政夫

石井康雄

田村廣人

松本清司

泉 啓介

津田修治

本間正充

今井田克己

津田洋幸

柳井徳磨

上路雅子

長尾哲二

山崎浩史

臼井健二

中澤憲一\*

山手丈至

太田敏博

永田 清

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

義澤克彦\*\*

小澤正吾

西川秋佳

吉田 緑

川合是彰

布柴達男

若栗 忍

小林裕子

根岸友恵

三枝順三\*\*\*

根本信雄

\* : 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

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

トリアゾール系殺菌剤である「メトコナゾール」CAS (No.125116-23-6) について、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)、植物体内運命(小麦及びみかん)、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、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、メトコナゾール投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生机序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。

各試験の無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の4 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0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4 **2. 有効成分の一般名**

5 和名：メトコナゾール

6 英名：metconazole (ISO名)

7 **3. 化学名**

8 **IUPAC**

9 和名：(1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4  
10 -トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

11 英名：(1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4  
12 -triazole-1-ylmethyl)cyclopentanol

13 **CAS (No.125116-23-6)**

14 和名：(±) -5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4  
15 -トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

16 英名：(±) -5-[(4-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4  
17 -triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol

18

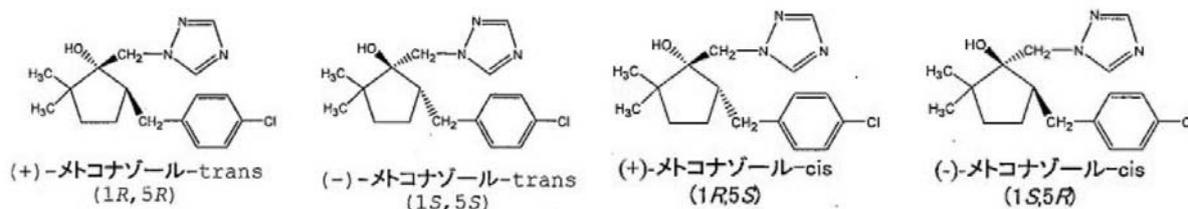
4. **分子式**



5. **分子量**

319.8

1 **6. 構造式**



2

**【與語専門委員より】**

活性本体がどれか情報があるか。

**【事務局より】**

農薬抄録Ⅲ-2に以下のような記載があります。

「幾何異性体の殺菌活性は、多くの菌種に対して cis 体が trans 体より高い。また、光学異性体の殺菌活性は、cis(-)体が多くの菌種に対して最も活性が高く、菌種によっても異なるが cis(+)体が最も活性が低い傾向にある。」

1

## 2 7. 開発の経緯

3       メトコナゾールは、1986年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により  
4 開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成  
5 経路において、2,4-メチレンヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することによ  
6 り、菌類の正常な生育を阻害する。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環1位及  
7 び5位に2個の不斉炭素があり、1*R*, 5*R*体と1*S*, 5*S*体は側鎖が *trans* 体の対掌体、  
8 1*R*, 5*S*体と1*S*, 5*R*体は側鎖が *cis* 体の対掌体となっている。メトコナゾール原体は  
9 *cis* 体を80～90%、*trans* 体を10～20%含有している。

10       メトコナゾールは、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、  
11 アフリカ諸国など30カ国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我が  
12 国では2006年に小麦、かんきつ類を対象に初回農薬登録がなされている。

13       今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦、小麦等）及びインポートトレラン  
14 ス申請（だいず、てんさい等）がなされている。

1 **II. 安全性に係る試験の概要**

2       メトコナゾールには *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、  
3       単に「メトコナゾール」と表した場合は *cis* 体ラセミ体と *trans* 体ラセミ体の混合物  
4       を指す。

5       各種運命試験[II.1~4]は、メトコナゾールのシクロペンチル環1位の炭素を  $^{14}\text{C}$   
6       で標識したもの([cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール)及びトリアゾール環3位及び5位の炭素  
7       を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの([tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール)を用いて実施された。各種運命試  
8       験で用いられた標識体は表1に、各種毒性試験等で用いられた原体一覧(*cis/trans*比)  
9       は表2に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メトコナゾ  
10       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。

11  
12

表1 各種運命試験で用いられた標識体

標識体番号	放射化学的純度(%)	<i>cis/trans</i> 比
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ①	99.3	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ②	99.9	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ③	98.8	85 / 15
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ④	98.2	100 / 0
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑤	99.4	100 / 0
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑥	99.4	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑦	99.3	<u>7981 / 2149</u>
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑧	>99	>99 / <1
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑪	96.1	86.5/13.5
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑫	97.0	82.3/17.7
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑬	99.0	98 / 2
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑮	98.0	84.7/15.3
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑯	98.2	81.6/18.4
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑰*	99.0	81 / 19
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑱	97.6	85 / 15

13 ※トリアゾール1位のメチルの炭素に  $^{13}\text{C}$  安定同位体含有

14

1 表2 各種毒性試験等で用いられた原体一覧

原体番号	<i>cis/trans</i> 比
原体 ①	79.8 / 15.5 <sup>1)</sup>
原体 ②	83.7 / 13.7
原体 ③	76.5 / 18.0 <sup>2)</sup>
原体 ④	83.13 / 15.86
原体 ⑤	85.7 / 13.9
原体 ⑥	96.9 / <0.1
原体 ⑦	91 / 0
原体 ⑧	0.3 / 99.7
原体 ⑨	83.7/16.3

2 1): GC法による再分析の結果、*cis/trans*比は81.86/14.95であった。3 2): GC法による再分析の結果、*cis/trans*比は80.80/15.30であった。

## 4 【事務局より】

今回の申請により追加した個所には、マーカーを付しております。また、現在の評価書の記載方法に合わせて修正した主な個所には、マーカー及び下線を付しております。

## 5 1. 動物体内運命試験

## 6 (1) 吸収

## 7 ①血中濃度推移

8 Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール③を 2 または 200  
9 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

10 各投与群における血漿中濃度推移は表 3 に示されている。

11 表 3 血漿中放射能濃度推移

投与量(mg/kg 体重)	2		200	
	雄	雌	雄	雌
<u>T<sub>max</sub> (時間)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.25</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u>C<sub>max</sub> (μg/mL)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.19</u>	<u>16.7</u>	<u>16.6</u>
<u>T<sub>1/2</sub> (時間)</u>	<u>20.0</u>	<u>33.6</u>	<u>24.6</u>	<u>34.1</u>

## 12 ②吸収

13 胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの合計  
14 から、吸収率は雄で 96.7%、雌で 86.8%であった。(参照 3)

1 (2) 分布

2 Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に [cyc-<sup>14</sup>C] メトコナゾール③を 2 または 200 mg/kg  
3 体重の用量で単回経口投与、または [cyc-<sup>14</sup>C] メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重/日の用  
4 量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

5 主な組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。（参照 4～6）

6  
7 表 4 主な組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

投与条件		血漿中 T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 72 時間後 <sup>2)</sup>	
単 回 投 与	2 mg/kg 体重	雄	消化管を除くすべての 組織で 1.77 以下	
		雌		
	200 mg/kg 体重	雄		消化管を除くすべての 組織で 5.6 以下
		雌		
反 復 投 与	2 mg/kg 体重	雄	消化管を除くすべての 組織で 2.25 以下	
		雌		

8 1) 2 mg/kg 体重投与群では投与 0.5 時間後 (T<sub>max</sub> 付近)、200 mg/kg 体重投与群では投与  
9 4 時間後 (T<sub>max</sub>)

10 2) 200 mg/kg 体重では投与 120 時間後

11 【事務局より】

表 1 について、血漿及びそれより高い濃度のものを追記しました。

1  
2 別途、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール①、⑤を用いて単回投与及び反復投与試験が実  
3 施されたが、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール③を用いた場合と体内分布に大きな差異は  
4 認められなかった。

5  
6 **（3）代謝**

7 Fischer ラットに[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナ  
8 ザール⑥を 164 mg/kg 体重、⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、または非標  
9 識体メトコナゾール（cis/trans:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経  
10 口投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール④⑤を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・  
11 定量試験が実施された。

12 本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 5 に示されている。

13 尿中から M12、M20 が、糞中から親化合物、M1、M12、M19、M20 及び M13  
14 が検出された。

15 メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化（M1）及びそれに続く酸  
16 化（M12：カルボン酸）と考えられた。（参照 7～10、73）  
17

【與語専門委員より】

異性体間比率に変化はないか？

18  
19 **表 5 試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合**

標識体	[tri- <sup>14</sup> C] メトコナゾール		[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール					
	⑧		⑥		⑦		④⑤	
標識体番号	⑧		⑥		⑦		④⑤	
投与方法	単回		単回		単回		14 回（非標識） +1 回（標識体）	
投与量	200 mg/kg 体重		164 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日	
群構成	雄 6 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 12 匹	
試料採取 （糞・尿）	168 時間後まで		120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合（%TAR）								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	—	—	—	2	—	2	—	—
M1	—	14	—	15~21	—	12~13	—	8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	—
M19	—	6	—	8	—	3~9	—	—
M20	5	—	—	—	—	—	—	12
M12/M13	—	3(M13)	—	1(M13、雄)	—	3(M13、雄)	—	16~17

20 —：検出されず  
21

1 (4) 排泄

2 ①尿及び糞中排泄

3 Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重  
4 または[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、または  
5 非標識体メトコナゾール（cis/trans:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反  
6 復経口投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が  
7 実施された。

8 尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

9 性別、投与条件にかかわらず、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 2）

10

11 表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重				164 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重/日			
投与方法	単回				単回				反復			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率 <sup>1)</sup>	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5	14.8	82.2	29.9	65.4

12 1) 各排泄率は、2 mg/kg 体重単回投与群は投与後 72 時間、164 mg/kg 体重単回投与群は投与後 120 時間、  
13 2 mg/kg 体重/日反復投与群は最終投与後 96 時間の排泄率を示す。

14

15 ②胆汁中排泄

16 胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール④を  
17 2 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

18 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。（参照 3）

19

20 表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
胆汁	78.7	83.3
尿	4.3	12.1
糞	0.2	0.3
ケージ洗液	0.2	0.3
消化管	8.5	0.2
カーカス	3.6	1.0
総計	95.5	97.2

21

22 2. 植物体内運命試験

23 (1) 小麦①

24 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑫及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑨を出穂期の小麦（品種：  
25 農林 61 号）に 135 g ai/ha の用量で植物体全面に 1 回手動散布し、植物体内運命試

1 験が実施された。散布直後に茎葉部を、登熟期（56 日後）には茎葉部を麦わら（葉、  
2 枝梗を含む）、もみ殻及び穀粒に分けて、それぞれを試料とされた。

3 登熟期の小麦の残留放射能分布は表 8 に示されている。

5 表 8 登熟期の小麦の残留放射能分布

標識体	[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール⑫		[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール⑨	
試料	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
麦わら	94.6	5.50	93.8	7.76
もみ殻	5.37	0.31	6.17	0.51
穀粒	0.05	0.0029	<0.01	<0.0001

6  
7 登熟期における穀粒への残留はわずかであった。 散布直後の茎葉部、登熟期の麦  
8 わら及びもみ殻中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはそれぞれ総残  
9 留放射能の 95～96%、37～44%TRR、23～26%TRR 検出され、その他に M30、  
10 M21 を含む数種類の遊離代謝物及び 5 種類以上の抱合体代謝物（<6%TRR）が検  
11 出された。穀粒中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはほとんど検出  
12 されず、[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾールに固有な主要代謝物として M35（トリアゾールア  
13 ラニン）、M34（トリアゾール酢酸）が、それぞれ 64%TRR（0.088 mg/kg）、17%TRR  
14 （0.024 mg/kg）検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質について特徴付け  
15 を行った結果、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール処理での残留物はタンパク質、デンプンを  
16 主体とする植物体構成成分に取り込まれたものと考えられ、[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾ  
17 ール処理では M35、M34 が残留していたものの、それらを取り除いた残留物は、  
18 [cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール同様、植物体構成成分に取り込まれていると考えられた。  
19 trans 体と cis 体の異性体間の変換はないと考えられた。

20 小麦におけるメトコナゾールの主要代謝経路は、①水酸化による M1 及び M2 を  
21 含む数種類の代謝物の生成とそれに続く糖抱合化、②開裂によるトリアゾール部位  
22 を有する M35 及び M34 の生成と考えられた。（参照 11）

23 【與語専門委員より】 散布方法を明記すること。→【事務局より】 追記しました。

24 【與語専門委員より】

上記二重下線部について、極めて大切な情報なので、考えられた根拠が明確であるかを確認し  
たい。

25  
26 **（2）小麦②**

27 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑬及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑩を圃場の小麦（品種：  
28 Avalon）にそれぞれ 370 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実

1 施された。

2 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg  
3 (7%TRR) であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg  
4 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg (93%TRR) であり、10%TRR  
5 を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

6 [cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg  
7 (1%TRR) と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg (99%TRR)  
8 であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/kg、その  
9 他微量の代謝物が多数検出された。(参照 12)

10 **【奥語専門委員より】%TRR を記載してほしい。**

**【事務局より】農薬抄録から記載しました。**

### 11 (3) みかん①

12 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑭及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑮の処理液(5%顆粒水和  
13 剤の1,000倍液:200 g ai/haに相当)を着色期の温州みかん(品種:青島)の果実  
14 と葉の表面に滴下・塗布し、植物体内運命試験が実施された。

15 果実と葉を処理直後、21日後(収穫適期)、49日後に収穫して試料とされた。果  
16 実における総残留放射能濃度は、処理直後で 0.26~0.28 mg/kg、21日後で 0.24~0.28  
17 mg/kg、49日後で 0.36~0.39 mg/kg であった。葉における残留放射能は、処理直後  
18 で 8.0~12.4 mg/kg、28日後で 8.4~11.8 mg/kg、49日後で 6.4~7.4 mg/kg とやや  
19 減少した。

20 表面洗浄により、処理49日後の果実から46~49%TRRが回収され、49~53%TRR  
21 は果皮に残留し、1%TRRが果肉に浸透した。葉では59~67%TRRが洗浄液に回収  
22 された。このことから、メトコナゾールの果実及び葉での浸透移行は緩やかである  
23 と考えられた。

24 処理49日後の果皮から45~49%TRRが抽出され、4.3~4.6%TRRが抽出されな  
25 かった。果肉では1.1%TRRが抽出され、0.2%TRRが抽出されなかった。49日後  
26 の果実から、主要残留物としてメトコナゾールが63~64%TRR検出された。その他、  
27 代謝物としてM11、M21、M30が2%TRR以下検出された。49日後の葉では、メ  
28 トコナゾールが40~46%TRR検出された。代謝物としてM11、M21、M30が約  
29 2%TRR検出された。みかんの果実及び葉における代謝運命に関し、[cyc-<sup>14</sup>C]メト  
30 コナゾールと[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾールの間で差は認められず、残留していたメトコ  
31 ナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった。(参照13)

32 **【奥語専門委員より】**

33 ①上記二重下線部について、すべて%TRRの間違ひではないか?

②上記波線下線部について、[cyc-<sup>14</sup>C]と[tri-<sup>14</sup>C]で代謝運命に差がなかったから立体異性体の比率に差がないということか?そのようなことが言えるのか?

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

#### (4) みかん②

[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑭及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑮を果実肥大期(収穫約2カ月前)の温州みかん(品種:早生温州)に200 g ai/haの用量で1回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後、28日後、56日後(果実成熟期)に果実及び葉を採取して、それぞれを試料とされた。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表9に示されている。

みかん果実表面に散布されたメトコナゾールはみかん果実組織中に速やかに浸透するが、大部分は果皮に存在し、果肉にはほとんど移行しないと考えられた。

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分がメトコナゾールであり、散布直後で77~78%TRR、56日後で6~8%TRR検出された。果皮から抽出された放射性物質のうち、メトコナゾールが散布直後で14~17%TRR、56日後で39~43%TRR検出され、その他、高極性のM1、M2を含む糖抱合体、M21といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。trans体とcis体の異性体間の変換はないと考えられた。

みかんにおけるメトコナゾールの主要代謝経路は、水酸化(M1、M2を含む数種類の代謝物の生成)及びそれに続く糖抱合化と考えられた。(参照14)

表9 果実及び葉中の残留放射能の分布推移(%TRR)

試料		散布直後	散布56日後
果実	表面洗浄液	82~84	12~15
	果皮	16~18	82~87
	果肉	0.01~0.31	1.6~3.1
葉	表面洗浄液	80~82	39~46
	葉	18~20	54~61

20

#### 【與語専門委員より】

上記二重下線部について、極めて大切な情報なので、考えられた根拠が明確であるかを確認したい。

21  
22  
23  
24  
25  
26

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑯及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑰を用いて、軽埴土(福井)に乾土あたり0.25 mg/kgの濃度で添加後、好氣的条件下、25±2°Cの暗所で196日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は、196日後に総処理放射能(TAR)の49~60%に減少し、抽出不能残渣は21~40%TARに達した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の196日間の累積発生量は2.1([tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール)~21%TAR([cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール)であった。メトコナゾールは84日後に43~47%TARまで減少したが、その後の減衰は緩やかであり、196日後で38~41%TARであった。メトコナゾールの分解は2相性を示し、第1相の推定半減期は14~22日、第2相の推定半減期は478~711日であり、全体としての推定半減期は49~74日であった。分解物としてM20、M30が検出された。異性体比(*cis/trans*)は、初期の5~6から196日後には3~4へと経時的に*trans*体の比率が増大した。このことは*trans*体に比較して*cis*体の分解が速いためと考えられた。滅菌土壌では、196日後でもメトコナゾールが90%TAR以上残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は主に微生物分解によるものと考えられた。(参照15)

**【奥語専門委員より】**

①上記二重下線部について、一次回帰であるか、二次回帰であるか？

②上記波線下線部について、非滅菌土壌と滅菌土壌での残存性の違い(約55%から>90%)で微生物分解が主と言えるか？「関与が大きい」程度ではないか？

**(2) 好氣的土壌中運命試験②**

[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑰を砂壤土(英国)に400 g ai/ha (385 μg/ポット)の用量で添加し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

120日後の土壌から62.3%TARの放射能が抽出された。このうち、36.9%TARがメトコナゾールであった。メトコナゾールは分子内の3ヶ所で水酸化を受け、さらにケトン体やカルボン酸体に酸化され、多くの分解物が検出された。同定された分解物としてカルボン酸体M12/13(2.4%)、ベンジル基ケトン体M30(2.1%)、クロロベンジル基が水酸化したM21(0.2%)が検出された。この他、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物(約5%)が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環1位及び5位で光学異性体を生じる構造を持ち、多数の立体構造異性体を生じる可能性があり、複数の水酸化物の生成やシクロペンチル環の開裂([cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾールではCO<sub>2</sub>の発生が多い)が起こり、多様な分解物を生成して無機化されると考えられた。(参照16)

**(3) 土壌吸着試験**

4種類の土壌[2種類の埴壤土(栃木及び米国)、シルト質埴壤土(米国)、砂土(宮崎)]を用いて、メトコナゾールの*cis*体及び*trans*体の土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K<sup>ads</sup>は*cis*体で11.5~39.8、*trans*体で12.6~81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数K<sub>oc</sub>は*cis*体で362~1,200、*trans*体で736~

1 1,310 であった。（参照 17）

## 3 4. 水中運命試験

### 4 (1) 加水分解試験（予備試験）

5 メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体を pH 4.0 (0.05 M クエン酸緩衝液)、pH 7.0  
6 (0.05 M リン酸緩衝液)、pH 9.0 (0.05 M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各緩衝  
7 液に濃度 4 mg/L になるように加え、50±0.1℃において、5 日間インキュベーショ  
8 ンし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

9 本試験条件下で、メトコナゾール *cis* 体及び *trans* 体は、各 pH とともに残存率が  
10 90%以上であり、25℃における推定半減期は 1 年以上であった。（参照 18）

### 12 (2) 水中光分解試験

13 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール<sup>®</sup>を pH 7.1 の蒸留水及び pH 8.1 の自然水（池水）に濃  
14 度 5 mg/L になるように加え、25.2±0.2℃で 14 日間キセノン光照射（光強度：43.1  
15 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～400 nm）し、水中光分解試験が実施された。

16 14 日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが 72～73%TAR 残存した。分解  
17 物として M20、M38 及び M39 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7%TAR  
18 (14 日後)、3.5%TAR (5 日後) 及び 2.9%TAR (3 日後)、自然水で 3.8%TAR (14  
19 日後)、3.3%TAR (5 日後) 及び 5.1%TAR (3 日後) であった。その他 5 種類の未  
20 同定分解物がわずかに検出された（それぞれ 7.0%TAR 以下）。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> と他の揮発性  
21 物質はほとんど検出されなかった (<0.1%TAR)。

22 メトコナゾールは光分解され、推定半減期は蒸留水及び自然水ともに 29 日であ  
23 り、春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算では 159 日であった。（参照 19）

## 25 5. 土壌残留試験

26 火山灰土・壤土（北海道）、洪積土・埴壤土（福井）を用いてメトコナゾール（*cis*  
27 体及び *trans* 体の含量）及び分解物（M12、M13 及び M30）を分析対象化合物とした  
28 土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

29 結果は表 10 に示されている。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。  
30 (参照 20)

32 表 10 土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.09 mg/kg	火山土・灰壤土	38
		洪積土・埴壤土	12
圃場試験	135 g ai/ha	火山土・灰壤土	25
		洪積土・埴壤土	29

33 ※容器内試験では純品（*cis* 82.7%、*trans* 14.5%）、圃場試験では液剤を使用

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

## 6. 作物残留試験

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール及び代謝物 M11、M21（小麦）及び M30（みかん、なつみかん、かぼす、すだち）を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された。また、だいず、てんさい等を用いてメトコナゾール及び代謝物 M11、M21 及び M30（だいず及びてんさい）を分析対象化合物とした海外における作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。国内試験におけるメトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であり、海外での試験では、152 g ai/ha で 4 回散布し、最終散布 3 日後に収穫したおうとう（果肉）の 0.34 mg/kg であった。国内、海外いずれにおいても、代謝物 M11、M21 及び M30 は国内、海外いずれでもすべて定量限界未満であった。（参照 21、22、82、88、89）【上路専門委員より修文】

### 【與語専門委員より】

上記二重下線部について、なぜ M34、M35 を分析しないのか？M34 と M35 は、動物では存在しない代謝物である。また、だいずで M35 が検出されている。

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis* 体と *trans* 体の含量）を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法または海外での使用方法からメトコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された小麦、大麦を含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

1 表11 食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
小麦	0.47	116.8	54.90	82.3	36.68	123.4	58.0	83.4	39.20
大麦	1.67	5.9	9.85	0.1	0.17	0.3	0.50	3.6	6.01
その他の 麦類	1.67	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
だいず	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
らっかせい	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	0.2	0.01	0.6	0.02
てんさい	0.027	4.5	0.12	3.7	0.10	3.4	0.09	4.0	0.11
なつみかんの 皮	0.06	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006
なつみかんの 果実全体	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
みかんの皮	0.72	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他の かんきつ	0.07	2.4	0.17	1.4	0.10	3.4	0.24	2.0	0.14
もも	0.05	0.5	0.03	0.7	0.04	4.0	0.20	0.1	0.01
すもも (含プルーン)	0.03	0.2	0.01	0.1	0.00	1.4	0.04	0.2	0.01
おうとう (チェリー)	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
マンゴー	0.25	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
合計			66.35		39.96		60.04		46.85

- 2 注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。  
3  
4 ・「ff」:平成10~12年の国民栄養調査(参照93~95)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)  
5 ・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量( $\mu$ g/人/日)  
6 ・その他の麦類からの推定摂取量は、ライ麦の摂取量及び大麦の残留値を用いて算出した。  
7 ・みかん(果肉)、なつみかん(果肉)、アーモンド及びペカンは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。  
8  
9 ・その他のかんきつからの推定摂取量は、みかん及びなつみかんを除くかんきつ(かぼす及びすだちを含む)  
10 の摂取量及び残留値の高かったかぼすの0.07 mg/kgを用いて算出した。  
11

## 1 7. 一般薬理試験

2 マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表12に示されてい  
3 る。(参照23)

4

5

表12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢 神経系	一般状態	ICR マウス	雄3 雌3 0,128,320, 800,2000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び正 向反射の低下、歩行失 調等
		SD ラット	雄5 0,128,320, 800,2000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び正 向反射の低下、歩行失 調等
体温	SD ラット	雄5 <sup>※</sup>	0,128,320, 800,2000 (経口)	320	800	体温の低下
ヘキソバルビ タール睡眠	ICR マウス	雄8	0,0.3,1, 3,10 (経口)	1	3	睡眠延長
循環 器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄5 0,128,320, 800,2000 (経口)	128	320	血圧及び心拍数とも に低下
自律 神経系	瞳孔径	SD ラット	雄5 <sup>※</sup> 0,128,320, 800,2000 (経口)	320	800	瞳孔径の拡大 1例を除き24時間で 回復
消化 器系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄8 0,128,320, 800,2000 (経口)	2000	—	800 mg/kg 体重以上 で炭末移行率の低下 がみられたが、有意差 なし
骨格筋握力	SD ラット	雄5 <sup>※</sup>	0,128,320, 800,2000 (経口)	320	800	前後肢握力の低下
腎機能	SD ラット	雄5	0,51.2,128, 320,800, 2000 (経口)	128	320	尿pH上昇、尿蛋白の 増加等

- 6 ・検体はメトコナゾール原体④を用いた。  
7 ・コーン油に懸濁したものを単回経口投与した。  
8 ※一般状態試験と同じ動物を使用した。  
9 —：最小作用量は設定できなかった。

1  
2  
3  
4  
5**8. 急性毒性試験**

メトコナゾール（原体①）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 24～28）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体①）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	727	595	粗毛及び異常姿勢（円背位）、下痢、嗜眠、流涙、肝臓の軟化、腫大、退色等 死亡動物で肝臓の退色及び肥大、腎髄質の退色等
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	718	410	運動失調、歩行不能、異常姿勢（円背位）、皮膚色蒼白化、眼球退色、常同行動（旋回行動）等 死亡動物で肝臓の暗調化及び肥大、腎髄質の退色等
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄 2 例に落屑、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、円背姿勢、両前足先のただれ、粗毛雄で肺重量の減少、死亡例なし
		>5.59	>5.59	

6  
7  
8  
9

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 29～33）

表 14 急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	M1	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌 2 例に円背位、死亡例なし
経口	M11	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	M12	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、立毛、死亡例なし
経口	M34	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	運動失調、色素涙、チアノーゼ、脱水、削瘦、円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少等 死亡動物で肝臓の暗調化等
経口	M35	SD ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メトコナゾール（原体①）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 34、35）

メトコナゾール（原体①）の Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）、メトコナゾール（原体②）の Albino モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 36、37、71）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹、衛星群：対照群・投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体③：0、30、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.94	6.40	19.2	64.3	193
	雌	2.13	7.19	22.1	71.4	208

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

前胃/境界隆線部過形成/角化症増加については、メトコナゾールの粘膜刺激性によるものと考えられた。

3,000 ppm 投与群で認められた、子宮壁萎縮性菲薄化はメトコナゾール投与によるアロマターゼ活性抑制あるいは肝臓の薬物代謝酵素アイソザイム誘導による 17β-エストラジオール代謝亢進による血中 17β-エストラジオール低下によりもたらされた可能性が示唆されたが、原因については明らかにならなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.40 mg/kg 体重/日、雌：7.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、73）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見【西川専門委員修正】

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率減少</li> <li>・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT、<del>プレートレット</del>血小板クリット、<del>Cre</del>減少</li> <li>・ALP、AST、GGT 増加</li> <li>・限局性クッパー細胞色素沈着</li> <li>・脾髄外造血低下</li> <li>・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・脾比重量<sup>1</sup>増加、精巣絶対重量減少</li> <li>・前立腺及び精囊の小型化</li> <li>・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加</li> <li>・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・Ht、MCV、PLT、<del>プレートレット</del>血小板クリット、TG、Glu 減少</li> <li>・ALP、AST、β-Glob 増加</li> <li>・限局性クッパー細胞色素沈着</li> <li>・脾髄外造血低下</li> <li>・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮</li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> <li>・肝小葉像明瞭、肝腫大</li> <li>・脾臓表面粗造</li> <li>・子宮壁萎縮性菲薄化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加</li> <li>・子宮萎縮</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝臓退色</li> <li>・PT 延長</li> <li>・ALT 増加、T.Chol 減少</li> <li>・TG 減少</li> <li>・β-Glob 増加</li> <li>・肝小葉像明瞭、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝臓退色</li> <li>・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝細胞脂肪化</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7**(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）**

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300 及び 2,000<sup>2</sup> ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

<sup>2</sup> 最高用量として 3,000 ppm を設定したが、第 1 週末に体重減少が認められたため、第 2 週より 2,000 ppm に引き下げた。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	50.5	341
	雌	6.5	60.7	439

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

臓器重量で、雄における心臓、脳、精巣重量の比重量及び雌における心臓、卵巣の絶対重量に有意差が認められたが、これらは体重差の影響と考えられた。

300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で AST 及び ALT 増加が認められ、肝細胞の単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていることから、肝細胞障害が加わっていると考えられた。

30 ppm 投与群の雄では、肝細胞肥大/空胞化といった組織学的変化は認められなかったが、AST 増加が認められた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で AST 増加、300 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm 未満（4.6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 30 ppm（6.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38、71、73、75）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・MCV、MCH 減少、ALP 増加</li> <li>・肝腫大、脾腫</li> <li>・白脾髄リンパ球過形成</li> <li>・血清中塩素、無機リン増加</li> <li>・肝絶対重量、副腎、脾、精巣比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・MCV、MCH、Ht、Lym、カルシウム減少</li> <li>・WBC、Neu、ALP、AST、ALT、カリウム増加</li> <li>・肝腫大、脾腫</li> <li>・白脾髄リンパ球過形成</li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、T.Chol 減少</li> <li>・肝及び脳比重量増加</li> <li>・ALT、AST 及び Cre 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、T.Chol 減少</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大/空胞化</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AST 増加</li> </ul>	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体①：0、60、600 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.38	23.1	229
	雌	2.47	23.4	212

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で水晶体の変性（白内障）が認められたが、カニクイザルにおける 90 日間亜急性眼毒性試験[14. (2)]及びラット、マウスの各種毒性試験でも水晶体の変性（白内障）は認められないため、眼の水晶体の異常は、イヌにのみ発現した特有の症状と考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雌雄で AST 及び ALP 増加が認められたが、これは肝細胞障害によるものと考えられた。甲状腺比重量増加、脾臓における血液残留は偶発的变化と考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、71、73、75）

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 水晶体の変性（白内障）</li> <li>・ Hb、RBC、WBC、MCV 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ AST、ALP、GGT 増加</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ 尿中 Bil 検出</li> <li>・ Alb、A/G 比低下</li> <li>・ 水晶体の腫脹及び膨化</li> <li>・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 水晶体の変性（白内障）</li> <li>・ Hb、RBC、MCV 減少</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ AST、ALP 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比の低下</li> <li>・ 水晶体の腫脹及び膨化</li> <li>・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進</li> <li>・ APTT の短縮</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 脾比重量増加</li> </ul>
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### （４）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体④：0、50、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.84	15.7	47.1
	雌	5.10	17.6	49.8

500 ppm 投与群の雌雄で投与開始から第 1 週で体重増加抑制が認められた。170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率のわずかな減少が認められた。全投与群で神経毒性は認められなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.84 mg/kg 体重/日、雌：5.10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 41）

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：対照群雌雄各 40 匹、投与群雌雄各 20 匹、衛星群：対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体①：0、10、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.44	4.29	13.1	44.0
	雌	0.52	5.27	16.0	53.8

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.29 mg/kg 体重/日、雌：5.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43、71、73）

表 23 2 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ TG、Glu、T.Chol 減少</li> <li>・ TP、Alb 増加</li> <li>・ 腎、脾比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加</li> <li>・ 肝色素沈着（クッパー細胞性）、肺限局性リンパ球増生、変異肝細胞巣（空胞）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Mon 増加</li> <li>・ TG 減少、GGT 増加</li> <li>・ 肝比重量、脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脳比重量減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪性大空胞、肝小葉中心性肝細胞脂肪空胞</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝び慢性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帯肝細胞脂肪性大空胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平均血小板容積減少</li> <li>・ T.Chol、TP、Alb 減少</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2  
3  
4  
5  
6**(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)**

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体①:0、30、300、1,000及び3,000 ppm:平均検体摂取量は表24参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表24 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	12.1	39.0	111
	雌	1.1	10.5	36.8	114

7  
8  
9  
10  
11  
12

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雌雄でALP増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 ppm(雄:12.1 mg/kg 体重/日、雌:10.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照42、71)

表25 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・MCH、MCHC 減少、WBC、PLT 増加</li> <li>・CPK 増加</li> <li>・眼球混濁、水晶体変性</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht 減少、PLT 増加</li> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・眼球混濁、水晶体変性</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加</li> <li>・眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生</li> </ul>
1,000 ppm 以上	・ALP 増加	・ALP 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13  
14  
15  
16  
17  
18**(3) 2年間発がん性試験(ラット)**

Fischer ラット(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体①:0、100、300及び1,000 ppm:平均検体摂取量は表26参照)投与による2年間発がん性試験が実施された。

表26 2年間発がん性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.61	13.8	46.5
	雌	5.51	16.6	56.2

19

1 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、LGL（Large granular  
2 lymphocytic：顆粒性大リンパ球）白血病の発生頻度は表 28 に示されている。

3 腫瘍性病変について、LGL 白血病の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1,000  
4 ppm 投与群の雌でのみ有意に増加した。

5 しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景デー  
6 タ（5～28%）の上限をわずかに上回るのみであること、公表文献における同系統  
7 ラットの背景データ（6～31%）の範囲内にあること、また、2 年間慢性毒性試験の  
8 1,000 ppm 群の雌雄における本腫瘍あるいは前腫瘍病変の発生頻度の増加が観察さ  
9 れなかったことから、偶発性の変化と判断した。

10 本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化等が、1,000 ppm 投  
11 与群の雌で脾比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（4.61  
12 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（16.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発が  
13 ん性は認められなかった。（参照 45、46、71）

14 表 27 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量抑制、摂餌量減少</li> <li>・小赤血球症</li> <li>・肝、腎及び副腎比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巣増加（明細胞）</li> <li>・脾臓組織球集簇増加</li> <li>・変異肝細胞巣増加（好酸性細胞）、小葉中心性肝細胞空胞化、肝脂肪性空胞巣</li> <li>・精巣限局性間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量抑制、摂餌量減少</li> <li>・小赤血球症</li> <li>・肝及び脾比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巣増加（明細胞）</li> <li>・脾臓組織球集簇増加、脾腫</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質空胞化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・腎退色</li> </ul>	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

15  
16 表 28 LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
投与群 (ppm)	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生動物数	17	22	21	14	5	8	7	15* <sup>P</sup>
発生率 (%)	34	44	42	28	10	16	14	30

17 \*：Willams の多重比較法、 $p < 0.05$ 、

18 <sup>P</sup>：Peto 検定、 $p < 0.01$

## 1 (4) 21 カ月間発がん性試験（マウス）

2 ICR マウス（主群雌雄各 51 匹、衛星群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、  
3 30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 21 カ月間発が  
4 ん性試験が実施された。

5 表 29 21 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	40.3	144
	雌	5.2	52.5	178

6  
7 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30、肝細胞腫瘍の発生頻度  
8 は表 31 に示されている。

9 1,000 ppm 投与群の雄に認められた精嚢腫大、300 ppm 投与群の雌に認められた  
10 脾臓萎縮は、軽微であるか、用量相関性を欠く変化であったため、毒性学的意義は  
11 ないものと考えられた。

12 腫瘍性病変では、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発  
13 生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生頻度で評価した場  
14 合、1,000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な差が認  
15 められた。

16 本試験において増加した肝細胞腫瘍の発生に関しては、自然発生性の変異細胞に  
17 加え、代謝活性に伴う二次的酸化ストレスにより惹起された細胞壊死、再生を介し  
18 て出現した変異細胞に有利な環境を提供されたことにより腫瘍発生が促進されたも  
19 のと考えられた。

20 本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で WBC 増加等が、雌で肝比重量増加  
21 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：  
22 5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、71、73、75）

23 【西川専門委員より】

上記下線部について、酸化ストレスなどは検索されていないので、言い過ぎと思われる。削除  
すべきか。

24

表 30 21 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ TG 減少、AST、ALT 増加</li> <li>・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘤増加</li> <li>・ 脾萎縮、退色</li> <li>・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣</li> <li>・ 脾絶対重量減少、肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝退色域増加</li> <li>・ 胸骨骨髓球過形成</li> <li>・ 大腿骨骨髓球過形成</li> <li>・ 肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 血漿中 TG 減少、WBC 増加</li> <li>・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘤増加</li> <li>・ 脾萎縮、退色</li> <li>・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣</li> <li>・ 腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加</li> <li>・ 肺白血球集簇増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 減少、WBC 増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化、肝肥大</li> <li>・ 脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化</li> <li>・ 副腎皮髄境界部色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 減少、AST、ALT 増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化、肝肥大</li> <li>・ 脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化</li> <li>・ 副腎皮髄境界部色素沈着</li> <li>・ 肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着</li> <li>・ 副腎アミロイド沈着</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2

表 31 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	30	300	1,000	0	30	300	1,000
投与群 (ppm)	0	30	300	1,000	0	30	300	1,000
検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫	11	17	16	35**	0	1	4*	50**
肝細胞癌	4	4	7	7	0	1	0	20**
肝細胞腫瘍 (合計)	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

Fisher の直接確率計算法、\*\* : p<0.001、\* : p<0.05

3  
4

1 12. 生殖発生毒性試験

2 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体④）：0、30、150 及び 750 ppm：  
4 平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

5  
6

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.73	8.49	43.2
		雌	2.54	12.9	63.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.81	9.05	45.7
		雌	2.51	12.7	62.1

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 750 ppm 投与群の雌雄で低体重等が、児動物では F<sub>1</sub> 雌雄で脾比重量増加が、F<sub>2</sub> 雌雄で生存児体重減少等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 150 ppm（P 雄：8.49 mg/kg 体重/日、P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：9.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 47、75）

（妊娠期間延長及び分娩時死亡の発現機序に関しては、[14. (3)] 参照。）

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞脂肪増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>肝及び卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>小葉性肝細胞肥大</li> <li>発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>脳、下垂体及び腎絶対重量減少</li> <li>精囊比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞脂肪増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>脳及び腎絶対重量減少</li> <li>肝比重量増加</li> <li>卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>小葉性肝細胞肥大</li> <li>脾うっ血増加</li> <li>分娩時死亡、出産率低下</li> </ul>
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死産児数増加、生存児体重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死産児数増加、生存児体重減少</li> <li>脾比重量増加</li> </ul>
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18**(2) 発生毒性試験（ラット）①**

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体④：0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、妊娠子宮重量を除いた補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少、低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では、64 mg/kg 体重/日投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な穿孔【西川専門委員より】欠損？、開存？、肋骨変異及び胸骨分節不完全骨化の発生頻度の増加が認められた。

母動物の 16 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎盤重量の増加は、対照群との比較で 5%増とわずかであり、剖検時の肉眼所見及び他の検査項目の異常が検出されなかったため、有害影響とは判断されなかった。

本試験において、64 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存胎児数減少等が、胎児で肋骨変異等が認められたため、無毒量は母動物及び胎児で 16 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 48、75）

**【事務局より】**

現行の記載ぶりに合わせて催奇形性に関する考察は、食品健康影響評価に記載いたします。

19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36**(3) 発生毒性試験（ラット）②**

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体④：0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で流涎、飲水量増加（軽度）及び摂餌量減少（軽度）が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、75 mg/kg 体重/日投与群で腹あたり死亡胚数増加、着床後損失率の増加及び、胎児体重減少及び生存胎児数減少が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で平均胎児体重減少が認められた。

また、75 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が 2 腹（9.1%）、2 例（0.8%）で認められたが、発生頻度において対照群との統計学的有意差は認められず、背景データ（最高で腹 5.0%、胎児 1.43%）と同程度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

内臓異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常を有する胎児の発生率の増加が認められたが、特定の異常の増加は認められなかった。また、骨格異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の変異が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児

1 で平均胎児体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12 mg/kg  
 2 体重/日であると考えられた。（参照 87：農薬抄録 VIII-281～287）  
 3

【事務局より】

①現行の記載ぶりに合わせて催奇形性に関する考察は、食品健康影響評価に記載いたします。

②奇形（水頭症）に関する記載を除き、統計学的有意差のある所見を記載しました。以下の所見については、抄録では毒性所見とされておりますが、有意差なしのため、記載を省略しました。

- ・生存胎児数減少
- ・頸肋、1 過剰前仙椎、胸骨分節の変異（30 mg/kg 体重/日）の増加

【納屋専門委員より】

生存胎児数減少に関して、75 mg/kg 体重/日の生存胎児数減少（平均は 10.9 匹）は対照群の値（平均は 12.8 匹）と比べて低値です。申請者はこの変化が統計学的に有意であると報告しています（抄録VIII-282）。有意差なしと判断された根拠はVIII-286 の表 2 でしょうか？平均値でも有意差がないことを確認されたのでしょうか。蛇足ですが、生存胎児数は群の総数ではなく群平均を示すほうがよいと考えます。抄録の表 2 の“生存胎児総数”との記載方法は不適です。

【事務局より】

ご指摘のとおり、生存胎児数減少を追記しました。農薬抄録の生存胎児総数の記載については、抄録修正要求事項とします。

【納屋専門委員より】

水頭について、この試験では最高用量で 2 匹の胎児に水頭がみられています。ウサギの試験でみられた水頭のことであって、注意深く記載されたものと思います。ラットの試験での水頭については偶発的な可能性が高いと思います。ただし、ラットにおいても水頭が発現していることを記載しておくことは適切でしょう。

③農薬抄録では、12 mg/kg 体重/日投与群で認められた腰肋を有する胎児の発生率に関して、当該試験のみでは投与関連性を判定することは困難として、胎児の無毒性量は明確に判断できないとされています。申請者注として、無毒性量は 12 mg/kg 体重/日であるとの論拠が示されていますが、その妥当性についてご検討ください。

【納屋専門委員より】

12 mg/kg 体重/日における腰肋増加が検体の影響ではないとの判断は受け入れられます。ただし、30 及び 75 mg/kg 体重/日の腰肋増加は検体の影響です。

【鈴木専門委員より】

ラット催奇形性 資料 2-30⑦:腰肋					χ 二乗値		
mg/kg 体重/日	0	12	30	75			
例数	22	22	24	22			
出現腹数	8	14	18	19	1.100	1.988	2.846
出現児数	11	28	48	69	0.437	1.529	3.486

腹別の出現と各腹あたりの出現数は対照群との間に有意差がありません。(2×2 分表)。  
腰肋について見かけの用量反応的增加で、メトコナゾールに起因した変化とは考えられません。

【納屋専門委員より】

農薬抄録Ⅷ283、287 では、30, 75 mg/kg 体重/日で骨格異常を有する胎児の発生率が増加、また、腰肋を有する胎児の発生率が増加したと記載されています。私としては 30, 75 mg/kg 体重/日で腰肋は増加したと考えています。

1  
2

【納屋専門委員より】

ウサギの試験が複数あるので、時系列でまとめなおしました。

【事務局より】

項目番号、試験番号等は便宜上そのままにしておりますが、後ほど修正いたします。

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

NZW ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体⑨) : 0、4、10、25 及び 62.5 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下、耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。

胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察され、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められた他、同群では 2 例の胎児に無肢症/奇肢症、4 例に水頭症が認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少が、胎児で着床後胚死亡率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

【鈴木専門委員より】

ウサギ③水頭症猿頭症					
mg/kg 体重/日	0	4	10	25	62.5
例数	16	16	17	16	16
水頭症出現腹数	0	1	0	4	0
出現児数	0	1	0	4	0
猿頭症出現腹数	0	1	0	1	0
出現児数	0	1	0	1	0

25 mg/kg 体重/日投与群の水頭症出現腹数の  $\chi^2$  乗値は 3.600 となって有意差はありません。1 腹あたりの水頭症の出現は 4、25 mg/kg 体重/日ともに 1 例ですから、この実験では偶然対照群に自然発生が無かっただけと解釈されます。

**【納屋専門委員より】**

水頭症の発現例数は、対照群で 0 例、4 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 0 例、25 mg/kg 体重/日投与群で 4 例、62.5 mg/kg 体重/日投与群で 0 例であり、明確な用量相関はみられなかった。

**(7) 発生毒性試験（ウサギ）④<追加試験>**

ウサギを用いた発生毒性試験③[12. (6)]での低用量での影響を確認するため、

**【事務局より】**追加試験であることを明示するため追記しました。NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4 及び 10 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験（追加試験）が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群内臓奇形として水頭症が 2 例の胎児に認められたが、統計学的有意差はなかった。また、同群ではぞ内臓異常として角膜/水晶体白濁が 9 例の胎児に認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。**【納屋専門**

**委員修正】**

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日、胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51：農薬抄録 VIII-250～256）

**【鈴木専門委員より】**

ウサギ④水頭症猿頭症				
mg/kg	0	2	4	10
例数	16	17	16	16
水頭症出現腹数	0	0	0	2
出現児数	0	0	0	2
猿頭症出現腹数	1	0	0	2
出現児数	1	0	0	2

確かに 10mg/kg 体重/日投与群の水頭症は  $\chi^2$  二乗 = 1.889 で有意差がありませんから問題ありません。

**【事務局より】**

本試験は、[12. (6)]の追加試験として実施されたものです。第 2 版までの評価書で抜けていたので、追記しました。追記の要否についてご検討ください。

また、有意差のある所見のみ毒性とし、無毒性量を設定しました。農薬抄録には、奇形の発生頻度について、「偶発性のものと考えられることができるが、この所見を無視することはできない。」との記載もあります。毒性所見の取り方についてご検討ください。

**【納屋専門委員より】**

10 mg/kg 体重/日でみられた角膜/水晶体白濁は、他の 4 つの本試験（最高用量はそれぞれ

40,62.5, 40, 40 mg/kg 体重/日) ではいずれの投与量でも観察されていません。このことから、この所見は偶発所見と判断することができます。この試験成績を追加されることに異論はありません。

なお、この試験においても水頭（\*）が観察されていますので、有意差の有無にかかわらず、記載しておくことがよいと思います。

\*：実験奇形では水頭（not 水頭症）あるいは脳室の拡張と記載すべきですが、農薬抄録に水頭症と記載してありますので、私としては不本意ながら水頭症と追加記載しました。この検体によって発現した水頭が外表検査ではなく内臓検査で認められているので、正確には脳室の拡張という所見であったと思いますが、原著を確認できないので、これ以上の推察はできません。

【事務局より】

報告書原文には、hydrocephaly（水頭症）と記載されております。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

（8）発生毒性試験（ウサギ）⑤

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨）：0、2、4、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で耳介温度低下、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、胎児平均体重減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、黄体数及び着床数増加が観察された。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で過剰胸/腰椎、肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で水頭症の増加が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で水頭症の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

【鈴木専門委員より】

ウサギ⑤ 水頭症／内水頭症					
mg/kg 体重/日	0	2	4	10	40
例数	14	16	16	14	12
出現腹数	0	0	0	1	3
出現児数	0	0	0	1	3

40 mg/kg 体重/日の  $\chi$  二乗は 3.123 で有意差はありません。

【納屋専門委員より】

水頭症の発現例数は対照群で 0 例、2 mg/kg 体重/日投与群で 0 例、4 mg/kg 体重/日投与群で 0 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、40 mg/kg 体重/日投与群で 3 例であり、発現頻度については群間に統計学的有意差は認められていないが、申請者は 10, 40 mg/kg 体重/日投与群における発現は検体投与による影響と推察しており、その判断は適切と考えています（農薬抄録Ⅷ

-259)。

1  
2 **(9) 発生毒性試験（ウサギ）⑥**

3 NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑥：0、0.5、  
4 1、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が  
5 実施された。

6 母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重減少、着床後胚死亡率  
7 増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、平均胎児体重減少が認められた。

8 胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症増加、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回  
9 転異常、頬骨上顎骨結合異常、頸部椎骨成分不整骨化が観察された。

10 本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児で頬骨  
11 上顎骨結合異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/  
12 日であると考えられた。（参照 53）

13 **【鈴木専門委員より】**

ウサギ⑥ 水頭症						
mg/kg 体重/日	0.0	0.5	1.0	2.0	10.0	40.0
例数	18	17	17	17	18	16
出現腹数	1	0	1	0	1	1
出現児数	1	0	1	0	1	1

これについては言うまでもありませんが有意差はありません。また、0, 1.0 mg/kg 体重/日投与群の水頭症は猿頭症に付随して観察されたものです。

**【納屋専門委員より】**

水頭症の発現例数は対照群で 1 例、0.5 mg/kg 体重/日投与群で 0 例、1 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、2 mg/kg 体重/日投与群で 0 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、40 mg/kg 体重/日投与群で 1 例であり、群間に統計学的有意差はないものの、10, 40 mg/kg 体重/日投与群における水頭症については検体投与の影響であると申請者は推察しており、その判断は適切と考えています（農薬抄録Ⅷ-274）。

14  
15 **(4) 発生毒性試験（ウサギ）①**

16 NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体⑤：0、5、10、  
17 20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施  
18 された。

19 母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、Hb、Ht 及び MCV 減少、  
20 PLT 増加、血清中 ALP 増加が認められた。

21 胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

22 本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で

1 死亡・吸収胚率増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体  
2 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 49)

3

【鈴木専門委員より】					
ウサギ① 側脳室拡張					
mg/kg 体重/日	0	5	10	20	40
例数	23	24	24	23	23
出現腹数	0	0	1	0	1
出現児数	0	0	1	0	1

これは偶発として問題ありません。

4

#### 5 (5) 発生毒性試験(ウサギ)②<予備試験>

6 NZW ウサギ(一群雌6匹)の妊娠7~19日に強制経口(原体⑥、⑦:0、10、  
7 28及び80 mg/kg 体重/日、⑧:0、10、20及び40 mg/kg 体重/日、1%MC水溶液  
8 に懸濁)投与して発生毒性試験(予備試験)が実施された。

##### 9 i) 原体⑥

10 母動物では80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28  
11 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

12 胎児では80 mg/kg 体重/日投与群で流産増加、同腹児総体重及び平均胎児体重  
13 の低値、28 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数減少、胚・胎児死亡が認められた。

##### 14 ii) 原体⑦

15 母動物では80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28  
16 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

17 胎児では80 mg/kg 体重/日投与群で胚吸収、流産、同腹児数減少、同腹児総体  
18 重の低値が認められた。

##### 19 iii) 原体⑧

20 母動物、胎児ともに、投与に関連した毒性所見は観察されなかった。

21 本試験において、28 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少等が、胎児で  
22 死亡・吸収胚率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg  
23 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 50)

24

【鈴木専門委員より】
いずれも各群6例でシス体28 mg/kg 体重/日投与群で1腹1例のドーム状頭蓋(水頭症の疑い)が出現しているだけであるから、特に問題はない。

25

【納屋専門委員より】
予備試験はそれぞれの本試験の投与量を設定するために実施されているので、予備試験だけを

まとめるのは適切ではないと考えます。予備試験のデータをのせるのであれば、個々の本試験毎に予備試験の成績を組み込まれるのがよいと思います。

### 13. 遺伝毒性試験

メトコナゾール（原体①）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細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びメトコナゾール（原体②）のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 34 に示されている。

チャイニーズハムスターCHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、小核試験を含め、その他の試験はすべて陰性であった。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみでわずかな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものであった。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するマウスを用いた小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量（2,000 mg/kg 体重）まで試験がなされており、陰性の結果であった。さらに、ラットの肝臓を用い、遺伝毒性の初期過程である DNA 損傷性を検討する不定期 DNA 合成（UDS）試験においても限界用量まで試験されており、陰性の結果であった。以上を総合的に判断すると、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 54～57、75）

表 34 遺伝毒性試験結果概要（原体①及び②）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	31.3～5,000 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細胞 (CHO) 1.56～5.0 µg/プレート (-S9) 6.25～35.0 µg/プレート (+S9)	陽性 (+S9)
原体②	<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験 SD ラット肝細胞 (一群雄 3 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

メトコナゾールの代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。（表 35）（参照 58～61、75）

表 35 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M12			15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M34			15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M35			156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 急性毒性試験（ラット・異性体間比較）

メトコナゾール [*cis* 96.9%、*trans*<0.1% (以下「*cis* (ラセミ体)」という。)]、メトコナゾール [*cis* 0.3%、*trans* 99.7% (以下「*trans* (ラセミ体)」という。)] 及びメトコナゾール [(-)*cis* 91% (以下「(-)*cis*」という。)] をそれぞれ 300、600 及び 900 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁し Fischer ラット（一群雄 3 匹）に経口投与し急性毒性試験が実施された。死亡例の認められなかった最高投与量が、*trans* (ラセミ体) で 300 mg/kg 体重、*cis* (ラセミ体) で 600 mg/kg 体重及び (-) *cis* で 900 mg/kg 体重の順であったことから、3 種の被験物質の急性経口毒性は毒性の強い順に、*trans* (ラセミ体) > *cis* (ラセミ体) > *cis* (-) とランク付けされた。（参照 62）

##### (2) 90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル（一群雌 3 匹）を用いた経鼻胃内（原体④：25 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性眼毒性試験が実施された。

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。（参照 63）

##### (3) ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の測定

SD ラット（一群雌各 24 匹）に交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間からなる 7 週間、混餌 [原体④：0、30、150 及び 750 ppm (0、1.82、8.89 及び 43.0 mg/kg 体重/日に相当)] 投与し、血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量測定が実施された。ラットの 2 世代繁殖試験で観察された妊娠期間の延長及び分娩時死亡発現の機序を明らかにすることを目的とした。

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、17β-エストラジオール濃度減少、及び妊娠 19/20 日における 17β-エストラジオール濃度/プロゲステロン濃度比 (E/P 比) 減少、PCNA 陽性黄体細胞

1 頻度増加が、150 ppm 以上投与群で、肝ミクロソーム蛋白増加、CYP 増加が認め  
2 られた。

3 CYP3A2 増加により 17 $\beta$ -エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つ  
4 となったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日  
5 においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、分娩の  
6 発来遅延や娩出困難が引き起こされ、妊娠期間の延長と分娩時死亡が発現したと考  
7 えられた。

8 本試験における無毒性量は、150 ppm (8.89 mg/kg 体重/日) であると考えられ  
9 た。(参照 64)

#### 11 (4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験(マウス)

12 ICR マウス(一群雌 18 匹)を用い、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸  
13 素産生能が調べられた。メトコナゾール[原体④:0、30、300 及び 1,000 ppm (4.49、  
14 47.6、151 mg/kg 体重/日に相当)を 2 週間混餌投与した。1,000 ppm 投与群で血漿  
15 中 AST 及び ALT の増加、血漿中 T.Chol 減少、肝比重量増加、肝 PCNA 標識率増  
16 加が、300 ppm 以上投与群で、血漿中 T.Bil 減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増  
17 加(ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD)、CYP 分子種[CYP1A1 (1,000  
18 ppm のみ)、2B1、3A2] 含量増加、肝組織中過酸化脂質濃度(LPO)増加が認め  
19 られた。

20 本試験における無毒性量は、30 ppm (4.49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。  
21 (参照 65、75)

#### 23 (5) 文献における各種試験[代謝物トリアゾールアラニン(M35)の安全性]

24 1989 年 JMPR レポートによるとトリアゾールアラニン(M35)について、以下  
25 のとおり報告されている。

26 M35 の吸収及び排泄は速く、主として未代謝の親化合物が尿中に排泄され、少量  
27 は *N*-アセチルトリアゾールアラニンとして排泄された。

28 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、20,000 ppm (雄:1,510 mg/kg 体  
29 重/日、雌:1,680 mg/kg 体重/日)投与群で成長阻害、尿素減少【西川専門委員より】  
30 毒性?、ALT 増加が認められた。5,000 ppm (400 mg/kg 体重/日)以上投与群の雌  
31 で TG 減少が認められた。本試験における無毒性量は、1,250 ppm (100 mg/kg 体  
32 重/日) であると考えられた。

33 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、20,000 ppm 投与群で体重減少、摂餌量減  
34 少が認められた。本試験における無毒性量は、8,000 ppm (200 mg/kg 体重/日) で  
35 あると考えられた。

36 ラットの 2 世代繁殖試験では、10,000 ppm (500 mg/kg 体重/日)投与群で骨化  
37 遅延、子・同腹子体重減少が認められた。催奇形性は認められなかった。

38 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肺由来細胞(V79)を

- 1 用いた遺伝子突然変異試験、形質転換試験、マウスを用いた小核試験、DNA 修復  
2 試験を実施し、遺伝毒性はないと結論した。（参照 66）

【事務局より】

記載に抜けがあったため、下線部を追記しました。

【吉田専門委員より】

確認しました。

3

4 **（6）文献における各種試験 [代謝物 1, 2, 4-トリアゾール (M20) の安全性]**

5 RTECS (米国疾病管理センターの化学物質の毒性影響に関するデータベース) に  
6 よると、M20 (M34 及び M35 の推定中間代謝物) について、以下の情報が公開さ  
7 れている。

8 急性毒性は、ラット LD<sub>50</sub> は 1,750 mg/kg 体重、マウス LD<sub>50</sub> は 1,350 mg/kg 体重、  
9 ウズラ LD<sub>50</sub> は 316 mg/kg 体重超、ラットの経口投与毒性 (26 週間) 最低影響投与  
10 量は 364 mg/kg 体重/日であった。（参照 67）

## 1 III. 食品健康影響評価

## 【與語専門委員より】

①光学異性体と活性との関連の情報があれば、記入した方がよい。土壤中で若干の変動はあるものの、少なくとも植物で異性体間比率に変動がないことは大切な情報である。

②下記二重下線部について、M34 と M35 について言及する必要はないか？

2 参照に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

3 <sup>14</sup>C で標識したメトコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、吸収  
4 は速やかであり、主な排泄経路は糞中であつた。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高  
5 かつた。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物はM12、M20 であつた。  
6 糞中からはメトコナゾールがわずかに検出され、主要代謝物はM1、M12 及びM19  
7 であつた。主要代謝経路は水酸化及びそれに続く酸化によるカルボン酸の生成と考え  
8 られた。

9 <sup>14</sup>C で標識したメトコナゾールの小麦及びみかんを用いた植物体内運命試験におい  
10 て、小麦では穀粒中への放射能残留が極めて低く、抽出された放射能の主要成分は  
11 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾールに固有なM35 及びM34 であり、メトコナゾールはほとんど検  
12 出されなかつた。みかんでは処理時間の経過【事務局修正】とともにメトコナゾール  
13 がみかん表面から果皮に移行するが、果肉中にはほとんど移行せず、代謝も緩慢であ  
14 り、メトコナゾールの他に 10%TRR を越える代謝物は検出されなかつた。

15 メトコナゾール (cis 体及び trans 体の含量) 及び代謝物 M11、M21 及び M30 を  
16 分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha  
17 で 3 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した大麦 (脱穀種子) の 2.53 mg/kg であつた。  
18 代謝物 M11、M21 及び M30 はすべて定量限界未満であつた。

19 各種毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液 (貧血等) 及  
20 び肝臓 (肝細胞肥大等) に認められた。生体において問題となる遺伝毒性は認められ  
21 なかつた。

22 発がん性試験において、マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1,000 ppm (144 mg/kg 体重  
23 /日)、雌の 300 ppm (52.5 mg/kg 体重/日) 以上投与群で有意に増加したものの、遺  
24 伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、  
25 本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

26 ラットを用いた発生毒性試験において心室中隔膜性部の極めて狭小な穿孔、肋骨変  
27 異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験において内臓異常、骨格異常、水頭症  
28 等が認められたが、母動物に毒性的影響を与える用量で発生しており、母動物に影響  
29 の認められない用量において閾値の設定が可能であつた。ウサギを用いた発生毒性試  
30 験において、10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁は 1 つの試験のみの観察  
31 であること、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日より高い投与量において  
32 も発現していないことから、偶発所見であると判断した。水頭症を除く胎児所見につ  
33 いてはいずれも母動物に毒性が発現する用量で認められているので、母動物に影響の  
34 認められない用量において閾値の設定が可能であると考えられた。しかし、1 つの試

1 験ではあるものの、水頭症は母動物に毒性が発現しない投与量で認められたことから、  
2 追加の安全係数を設けることが必要と考えられた。【納屋専門委員修正】

3 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾールと設定した。  
4 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 36 に示されている。

5

【事務局より】

ウサギの発生毒性試験においては、ADI 設定根拠となった試験の LOAEL で奇形（水頭症）が認められていますが、第 2 版まででは、食品健康影響評価において無毒性量の記載のみで奇形の発生について触れられておりませんでした。また、今回追加されたラットの試験でも、有意差なし、背景データと同等であるとして、検体投与によるものではないとされているものの、水頭症が認められております。また、過去の議論では、母体毒性の出る用量では、催奇形性があるとの議論もありました。（ただし、追加記載したウサギの発生毒性試験④では、母体毒性のみられない 10 mg/kg 体重/日で角膜/水晶体白濁が認められております。）食品健康影響評価での奇形に関する記載の必要性及び記載内容についてご検討ください。

【納屋専門委員より】

ウサギ発生毒性試験の本試験が 5 つあり、4 つの試験で水頭が認められています。そのうちの③試験（0, 4, 10, 25, 62.5 mg/kg 体重/日）では 25 mg/kg 体重/日でみられるものの 62.5 mg/kg 体重/日では発現がなく、用量相関がありません。しかしながら、④試験と⑤試験では用量に相関したと思われるような発現状況です（原著をみていないので、多少不正確ですが）。したがって、水頭については検体の影響であることは否定できないと考えます。この中で注意が必要なのが④試験です。④試験では母動物に毒性が発現しない用量の 10 mg/kg 体重/日で水頭が観察されています。このことから、ADI 設定に際しては追加の安全係数をかけることが必要と考えます。EFSA では追加の係数として 4 をかけていますので、これにあわせることもよいのではないのでしょうか。もしも EPA の方式のように追加の係数をかけないとするのであれば、部会での十分な審議が必要と考えます。

角膜/水晶体白濁の所見についてはウサギの試験の項に述べたとおり、偶発所見と考えています。

6

1

表36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>3</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、1.94、6.40、19.2、 64.3、193 雌：0、2.13、7.19、22.1、 71.4、208	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対及び比重量増加
	28日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、170、500 ppm 雄：0、4.84、15.7、47.1 雌：0、5.10、17.6、49.8	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減少 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000 ppm 雄：0、0.44、4.29、13.1、 44.0 雌：0、0.52、5.27、16.0、 53.8	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加等 雌：Alb 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、100、300、1,000 ppm 雄：0、4.61、13.8、46.5 雌：0、5.51、16.6、56.2	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞化等 雌：脾比重量増加等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm P雄：0、1.73、8.49、43.2 P雌：0、2.54、12.9、63.2 F <sub>1</sub> 雄：0、1.81、9.05、45.7 F <sub>1</sub> 雌：0、2.51、12.7、62.1	親動物及び児動物 P雄：8.49 P雌：12.9 F <sub>1</sub> 雄：9.05 F <sub>1</sub> 雌：12.7	親動物及び児動物 P雄：43.2 P雌：63.2 F <sub>1</sub> 雄：45.7 F <sub>1</sub> 雌：62.1	親動物 雌雄：低体重等 児動物 雌雄：脾比重量増加、生存児 体重減少等
	発生毒性 試験①	0、1、4、16、64	母動物及び胎 児：16	母動物及び胎 児：64	母動物：生存胎児数減少等 胎児：肋骨変異等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、12、30、75	母動物及び胎 児：12	母動物及び胎 児：30	母動物：体重増加抑制 胎児：平均胎児体重減少 (催奇形性は認められない)
	マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、300、2,000 ppm 雄：0、4.6、50.5、341 雌：0、6.5、60.7、439	雄：— 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7
21カ月間 発がん性 試験		0、30、300、1,000 ppm 雄：0、4.2、40.3、144 雌：0、5.2、52.5、178	雄：4.2 雌：5.2	雄：40.3 雌：52.5	雄：WBC 増加等 雌：肝比重量増加等 (肝細胞腫瘍の増加)

<sup>3</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ウサギ	発生毒性試験①	0、5、10、20、40	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：40	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・呼吸吸収率増加 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	原体⑥及び⑦：0、5、10、20、40 原体⑧：0、10、20、40	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：28	母動物：体重減少等 胎児：死亡・吸収胚率増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	0、4、10、25、62.5	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：25	母動物：摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡率増加等
	発生毒性試験④ (自動試験)	0、2、4、10	母動物：10 胎児：4	母動物：— 胎児：10	母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常の増加角膜/水晶体白濁
	発生毒性試験⑤	0、2、4、10、40	母動物及び胎児：4	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症増加
	発生毒性試験⑥	0、0.5、1、2、10、40	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：40	母動物：体重減少等 胎児：頬骨上顎骨結合異常等
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、2.38、23.1、229 雌：0、2.47、23.4、212	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、30、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、12.1、39.0、111 雌：0、1.1、10.5、36.8、114	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP 増加

1 —：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

2

3 マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかった  
4 (4.6 mg/kg 体重/日未満) が、より長期の 21 カ月間発がん性試験での雄の無毒性量が、  
5 90 日間亜急性毒性試験での雄の最小毒性量より低用量の 4.2 mg/kg 体重/日であり、こ  
6 の差は用量設定の違いであると考えられたことから、マウスの無毒性量は 4.2 mg/kg 体  
7 重/日と考えられた。

8 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がウサギを用いた発生  
9 毒性試験の 4 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  
10 した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

11

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験⑤
(動物種)	ウサギ
(期間)	13 日間
(投与方法)	強制経口投与

(無毒性量) 4 mg/kg 体重/日  
 (安全係数) 100

1

<b>【事務局より】</b>	
ADI 設定根拠試験の LOAEL10 mg/kg 体重/日で奇形（水頭症）が認められておりますが、安全係数は 100 となっております。2006 年 1 月に EFSA では下記のように評価されており、奇形の発生を理由に追加の安全係数 4 がかけられております。安全係数及び ADI の妥当性についてご検討ください。	
なお、今回追加提出されているラット発生毒性試験②では、検体投与の影響を否定しているものの水頭症が見られています。上記と併せてご検討ください。（既提出のラット①では水頭症は認められておりません。）	
<b>&lt;EFSA&gt;2006 年 1 月</b>	
ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性、発生毒性、亜急性を総合して
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
	慢性毒性：4.3 mg/kg 体重/日（ラット）
	発生毒性：6 mg/kg 体重/日（ラット）
	亜急性：6.4 mg/kg 体重/日（ラット）
(安全係数)	400（追加の 4 は催奇形性によるもの）
<b>&lt;EPA&gt;2006 年 6 月</b>	
ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	ラット 2 年間慢性毒性
(無毒性量)	4.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2

3

## 1 &lt;別紙1:代謝物/分解物略称&gt;

略称	化学名
M1	(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M2	(1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,5 <i>SR</i> )-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M11	(1 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-[(1 <i>RS</i> )-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M12	(1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> )-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M13	(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> )-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M19	(1 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-(3-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M20	1,2,4-トリアゾール
M21	(1 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-[(1 <i>SR</i> )-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M30	(1 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> )-5-(4-クロロベンゾイル)-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M34	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-酢酸
M35	$\alpha$ -アミノ-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-プロピオン酸
M38	(1 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M39	(1 <i>RS</i> ,5 <i>SR</i> )-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
Bil	ビリルビン
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン- <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ [= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) ]
Glu	グルコース (血糖)
$\beta$ -Glob	$\beta$ -グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシクマリン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
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.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

1

1 <別紙3:作物残留試験成績>

2 ① 国内での試験

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
小麦 (玄麦) 1999年度	2	135 EC	2	13/14 20/21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*	0.015	0.009*	0.006	0.005*	0.014*
					0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.007*	<0.005	<0.005	0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	2	210 DL	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				14	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
小麦 (玄麦) 2003年度	2	135 EC	3	7	0.09	0.06	0.01	0.01*	0.07*	0.09	0.06	0.02	0.01*	0.08*
				14	0.06	0.03	<0.01	<0.01	0.04*	0.06	0.03	0.01	0.01*	0.05*
				21	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.04*
小麦 (玄麦) 2006年度	2	144 EC	2	7	0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.04	0.03	<0.01	<0.01	0.04*
				14	0.04	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*	0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.02*
				21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*
小麦 (玄麦) 2003年度	1	144 EC	3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*
				14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	1	144 EC	3	7	0.33	0.32	0.05	0.04	0.36	0.41	0.40	0.07	0.07	0.47
				14	0.34	0.34	0.06	0.06	0.40	0.39	0.37	0.07	0.06	0.43
				21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05*	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05*
大麦 (脱穀種子) 2003年度	2	135 EC	3	7	2.16	1.36	0.37	0.25	1.61	1.99	1.34	0.34	0.25	1.59
				14	1.16	0.66	0.22	0.13	0.79	1.02	0.63	0.18	0.12	0.75
				21	0.49	0.28	0.09	0.06	0.35	0.43	0.29	0.11	0.07	0.36
大麦 (脱穀種子) 2005年度	2	210 DL	3	7	0.62	0.40	0.12	0.07	0.47	0.59	0.37	0.13	0.05*	0.43*
				14	0.30	0.17	0.05	0.03*	0.20*	0.29	0.15	0.06	0.03*	0.19*
				21	0.17	0.09	0.03	0.02*	0.11*	0.13	0.07	0.02	0.01*	0.09*
大麦 (脱穀種子) 2004年度	1	144 EC	3	7	1.43	1.40	0.28	0.27	1.67	1.04	1.04	0.27	0.24	1.28
				14	1.16	1.16	0.23	0.22	1.38	0.92	0.88	0.21	0.20	1.08
				21	0.44	0.44	0.09	0.09	0.53	0.38	0.34	0.09	0.08	0.42

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
大麦 (脱穀種子) 2003年度	1	144 EC	3	7	1.33	1.22	0.24	0.24	1.46	1.10	1.06	0.20	0.20	1.26
				14	0.96	0.90	0.14	0.14	1.04	0.59	0.56	0.10	0.10	0.66
				21	0.70	0.70	0.10	0.10	0.80	0.37	0.36	0.07	0.07	0.43
みかん (果肉) 2002年度	2	250WDG	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
みかん (果皮) 2002年度	2	250WDG	2	1	0.91	0.72	0.17	0.13	0.85	0.57	0.46	0.12	0.09	0.56
				7	0.64	0.55	0.14	0.10	0.65	0.41	0.34	0.08	0.07	0.41
				14	0.52	0.42	0.11	0.07	0.50	0.38	0.29	0.08	0.06	0.35
なつみかん (果肉) 2002年度	2	250~300 WDG	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
なつみかん (果皮) 2002年度	2	250~300 WDG	2	14	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.06*	0.04	0.03	<0.02	<0.02	0.05*
				21	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.06*	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.04*
				28	0.10	0.06	<0.02	<0.02	0.08*	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.04*
なつみかん (全果実) 2002年度	2	250~300 WDG	2	14	/	/	/	/	0.03	/	/	/	/	0.03
				21	/	/	/	/	0.03	/	/	/	/	0.03*
				28	/	/	/	/	0.04	/	/	/	/	0.03*
かぼす (全果実) 2002年度	1	320 WDG	2	14	/	/	/	/	/	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07
				21	/	/	/	/	/	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
				28	/	/	/	/	/	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
すだち (全果実) 2002年度	1	250 WDG	2	14	/	/	/	/	/	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
				21	/	/	/	/	/	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
				28	/	/	/	/	/	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04

1 注) EC : 乳剤、DL : 粉剤、WDG : 顆粒水和剤

2 1) cis体及びtrans体の平均値の合計値

3 ・代謝物M11、M21及びM30はすべて定量限界未満 (<0.01または<0.02)であった。

4 ・一部に定量限界未満 (<0.005、<0.01及び<0.02)を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*を付した。

5 ・なつみかん(全果実)については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果皮の重量比から、残留値を算出した。

1 ② 海外での試験

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					メトコナゾール								
					親化合物					代謝物			合計 <sup>1)</sup>
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M21	M30	
最高値	平均値	最高値	平均値										
だいず (種子) 2004年度	6	80	2	30/31	0.036	0.010*	0.011	0.06*	0.02*				0.02*
だいず (種子) 2005年度	15	80	2	28~31	0.025	0.006*	0.006	0.005*	0.011*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*
てんさい (根部) 2005年度	12	111~115	2	13~15	0.039	0.013*	0.021	0.007*	0.020*	<0.01	<0.01	<0.01	0.05*
てんさい (根部) 2005年度	12	163~175	2	13~15	0.070	0.020*	0.016	0.007*	0.027*	<0.01	<0.01	<0.01	0.06*
アーモンド (仁) 2003年度	4	304~309 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2003年度	1	605/608 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	309/304 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	153/306 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		152/304 <sup>WDG</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
アーモンド (仁) 2005年度	1	150/299 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		151/299 <sup>WDG</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2004年度	1	284/277 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					メトコナゾール								
					親化合物					代謝物			合計 <sup>1)</sup>
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M21	M30	
最高値	平均値	最高値	平均値										
ペカン (仁) 2005年度	1	274/269 <sup>SC</sup>	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2005年度	1	287/306 <sup>SC</sup>	2	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2004年度	1	284/292 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		566/586 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	287 <sup>WDG</sup>	2	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	269~287 <sup>WDG</sup>	2	14/15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 <sup>WDG</sup>	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
	1	558/571 <sup>WDG</sup>	2	15	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
らっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 <sup>WDG</sup>	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
らっかせい (仁) 2005年度	1	277/282 <sup>WDG</sup>	2	13	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
らっかせい (仁) 2005年度	1	277/284 <sup>WDG</sup>	2	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
おうとう (果肉) 2003年度	1	152 <sup>SC</sup>	4	3	0.27	0.26	0.07	0.07	0.33				0.33
				6	0.17	0.16	0.04	0.04	0.20				0.20
				10	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09				0.09
				13	0.03	0.03	0.01	0.01*	0.04*				0.04*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					メトコナゾール								
					親化合物					代謝物			合計 <sup>1)</sup>
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M21	M30	
最高値	平均値	最高値	平均値										
おうとう (果肉) 2004年度	3	152 <sup>SC</sup>	3	14	0.13	0.06*	0.03	0.02*	0.08*				0.08*
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 <sup>SC</sup>	3	10	0.06	0.06	0.02	0.02	0.08				0.33
				14	0.05	0.05	0.01	0.01	0.06				0.20
				18	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*				0.09
				22	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.04*
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 <sup>SC</sup>	3	13	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07				0.07
おうとう (果肉) 2005年度	2	152 <sup>SC</sup>	3	14	0.05	0.03	0.02	0.02*	0.05*				0.05*
		152 <sup>WDG</sup>	3	14	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2003年度	1	153 <sup>SC</sup>	4	3	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09				0.09
				7	0.05	0.05	0.01	0.01	0.06				0.06
				10	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05*				0.05*
				14	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*				0.04*
もも (果肉) 2004年度	7	151~158 <sup>SC</sup>	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2005年度	1	153~156 <sup>SC</sup>	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		153~161 <sup>WDG</sup>	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2004年度	4	151~156 <sup>SC</sup>	3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2005年度	1	151~153 <sup>SC</sup>	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		152 <sup>WDG</sup>	3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					メトコナゾール								
					親化合物				代謝物			合計 <sup>1)</sup>	
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M21		M30
最高値	平均値	最高値	平均値										
マンゴー (全体、種を 除く) 2007年度	2	0.12 g ai/L	6	0	0.59	0.49	0.14	0.13	0.62	/	/	/	0.62
				3	0.49	0.36	0.12	0.10	0.46				0.46
				6	0.45	0.31	0.10	0.08	0.39				0.39
				9	0.35	0.22	0.13	0.09	0.31				0.31
				12	0.28	0.19	0.07	0.06	0.25				0.25
				15	0.25	0.16	0.07	0.06	0.22				0.22
				18	0.28	0.19	0.07	0.07	0.26				0.26
				21	0.31	0.21	0.06	0.05	0.26				0.26
				0	1.07	0.88	0.24	0.22	1.10				1.10
				3	1.00	0.72	0.22	0.17	0.89				0.89
				6	0.98	0.67	0.22	0.18	0.85				0.85
				9	0.87	0.54	0.21	0.15	0.69				0.69
				12	0.82	0.51	0.19	0.14	0.65				0.65
				15	0.73	0.45	0.19	0.13	0.58				0.58
	18	0.63	0.43	0.17	0.12	0.55	0.55						
	21	0.64	0.40	0.17	0.12	0.52	0.52						

注) SC : フロアブル剤、WDG : 顆粒水和剤

1  
2  
3

- 1 <参照>
- 2 1 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2003 年 6 月 10 日：呉羽化学工業株式会社、2003 年、
- 3 一部公表
- 4 2 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄）（GLP 対応）：Sittingbourne
- 5 Research Center（英国）、1990-1992 年、未公表
- 6 3 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄（GLP 対応）：ハンチンドン
- 7 リサーチセンター（英国）、1991 年、未公表
- 8 4 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP
- 9 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990 年、未公表
- 10 5 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP
- 11 対応）：残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 12 6 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP
- 13 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表
- 14 7 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：
- 15 Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表
- 16 8 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：
- 17 Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表
- 18 9 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：
- 19 Sittingbourne Research Center（英国）、1991 年、未公表
- 20 10 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Shell
- 21 Research Limited、1990 年、未公表
- 22 11 コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 23 12 コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1991
- 24 年、未公表
- 25 13 ミカンにおける代謝運命予備試験：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 26 14 ミカンにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 27 15 好氣的土壤中運命に関する試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 28 16 好氣的条件下での土壌分解経路（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、
- 29 1992 年、未公表
- 30 17 土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 31 18 加水分解運命試験（GLP 対応）：（財）化学物質評価研究機構、2003 年、未公表
- 32 19 [T-<sup>14</sup>C]メトコナゾールの水中光分解運命試験（GLP 対応）：RCC Ltd. スイス、2002 年、
- 33 未公表
- 34 20 メトコナゾールの土壌残留試験：（株）クレハ分析センター、1999 年、未公表
- 35 21 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、1999 年、未公表
- 36 22 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、2002 年、未公表
- 37 23 メトコナゾールにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社環境バイリス研究所、2002 年、
- 38 未公表

- 1 24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公  
2 表
- 3 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公  
4 表
- 5 26 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公  
6 表
- 7 27 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公  
8 表
- 9 28 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1990 年、未公表
- 10 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999  
11 年、未公表
- 12 30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1997  
13 年、未公表
- 14 31 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999  
15 年、未公表
- 16 32 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999  
17 年、未公表
- 18 33 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）化合物安全性研究所、2003 年、未  
19 公表
- 20 34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 21 35 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 22 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未  
23 公表
- 24 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin、1995 年、未公表
- 25 38 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1989 年、未  
26 公表
- 27 39 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne  
28 Research Centre（英国）、1991 年、未公表
- 29 40 イヌを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1991 年、  
30 未公表
- 31 41 ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences  
32 Ltd.、2002 年、未公表
- 33 42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未  
34 公表
- 35 43 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne  
36 Research Centre（英国）、1992 年、未公表
- 37 44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、  
38 未公表

- 1 45 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間発癌性試験 (GLP 対応) :Sittingborne Research  
2 Centre (英国)、1992 年、未公表
- 3 46 Haseman et al, 1990 年, Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data.  
4 In:Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell,  
5 Montgomery, Mackenzie, Eds.), pp557-564. Academic Press.
- 6 47 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1992 年、未公  
7 表
- 8 48 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd.、2002 年、未  
9 公表
- 10 49 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc.、1997 年、  
11 未公表
- 12 50 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体 (KNF-S-474 の 3 種異性体) の影響に関する予  
13 備試験 : Huntingdon Research Centre、1990 年、未公表
- 14 51 メトコナゾール原体 (WL148271/KNF-S-474m) のウサギの妊娠に及ぼす作用に関する試  
15 験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre、1991 年、未公表
- 16 52 妊娠ウサギにおけるメトコナゾール原体 (WL136184/KNF-S-474c) の影響試験 (GLP 対  
17 応) : Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 18 53 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体 (WL136184/KNF-S-474c) の影響に関する試験  
19 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 20 54 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Sittingbourne Research Centre (英国)、  
21 1990 年、未公表
- 22 55 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) :  
23 Sittingbourne Research Centre、1991 年、未公表
- 24 56 ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) :SITEK  
25 Research Laboratories、1995 年、未公表
- 26 57 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
- 27 58 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、  
28 未公表
- 29 59 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、  
30 未公表
- 31 60 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、  
32 未公表
- 33 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2003 年、未公  
34 表
- 35 62 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1989 年、未公  
36 表
- 37 63 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与眼毒性試験 (GLP 対応) : (株) 新日本科学安  
38 全性研究所、2002 年、未公表

- 1 64 ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測  
2 定：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 3 65 メトコナゾールのマウスにおける肝臓薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：  
4 （財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 5 66 Evaluation Part II "Triazolyl Alanine" : JMPR、1989 年  
6 （URL : <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr15.htm>)
- 7 67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997 年  
8 （URL : <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3a1330.html>)
- 9 68 食品健康影響評価について  
10 （URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-61.pdf>)
- 11 69 第 33 回食品安全委員会  
12 （URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai33/index.html>)
- 13 70 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会  
14 （URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai10/index.html>)
- 15 71 メトコナゾール回答資料：呉羽化学工業株式会社、2004 年、未公表
- 16 72 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会  
17 （URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)
- 18 73 メトコナゾール回答資料（その 2）：呉羽化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 19 74 第 27 回食品安全委員会農薬専門調査会  
20 （URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai27/index.html>)
- 21 75 メトコナゾール回答資料（その 3）：株式会社クレハ、2005 年、未公表
- 22 76 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会  
23 （URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai41/index.html>)
- 24 77 第 134 回食品安全委員会  
25 （URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai134/index.html>)
- 26 78 食品健康影響評価の結果の通知について  
27 （URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-metconazole180427.pdf>)
- 28 79 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 18  
29 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 643 号）
- 30 80 食品健康影響評価について  
31 （URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metconazole\\_190806.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metconazole_190806.pdf))
- 32 81 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2007 年 7 月 17 日：株式会社クレハ、2007 年、一部公  
33 表  
34 （URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/metconazole/index.htm>)
- 35 82 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2007 年、未公表
- 36 83 第 202 回食品安全委員会  
37 （URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
- 38 84 第 28 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

- 1 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai28/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai28/index.html))
- 2 85 食品健康影響評価の結果の通知について
- 3 (URL : [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-metconazole\\_191011.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-metconazole_191011.pdf))
- 4 86 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 20
- 5 年 6 月 30 日付、厚生労働省告示第 643 号）
- 6 87 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2009 年 2 月 12 日：株式会社クレハ、2009 年、一部公
- 7 表予定
- 8 88 メトコナゾール作物残留性試験成績：株式会社クレハ、2009 年、未公表
- 9 89 メトコナゾール インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2009 年、
- 10 未公表
- 11 90 食品健康影響評価について
- 12 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metconazole-210324.pdf>)
- 13 91 第 279 回食品安全委員会
- 14 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai279/index.html>)
- 15 92 第 55 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 16 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai55/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai55/index.html))
- 17 93 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 18 94 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 19 95 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 20