

（案）

農薬評価書

メトコナゾール （第 3 版）

2012年10月26日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

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

1	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	審議済	26
2	10. 亜急性毒性試験		26
3	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	審議済	26
4	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	審議済	27
5	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	審議済	28
6	(4) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	審議済	29
7	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験		30
8	(1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）	審議済	30
9	(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	審議済	31
10	(3) 2 年間発がん性試験（ラット）	審議済	31
11	(4) 21 か月間発がん性試験（マウス）	審議済	32
12	12. 生殖発生毒性試験		34
13	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）		34
14	(2) 発生毒性試験（ラット）①		35
15	(3) 発生毒性試験（ラット）②		35
16	(4) 発生毒性試験（ウサギ）①		37
17	(5) 発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>		38
18	(6) 発生毒性試験（ウサギ）③		38
19	(7) 発生毒性試験（ウサギ）④		39
20	(8) 発生毒性試験（ウサギ）⑤		39
21	(9) 発生毒性試験（ウサギ）⑥<予備試験>		40
22	(10) 発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑦[2012 年、GLP] <今回追加された試験>		41
23	13. 遺伝毒性試験	審議済	41
24	14. その他の試験		43
25	(1) 急性毒性試験（ラット・異性体間比較）	審議済	43
26	(2) 90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）	審議済	43
27	(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		
28	の測定	審議済	43
29	(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）	審議済	44
30	(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]		44
31	(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
32	(7) 免疫毒性試験（ラット） [2010 年、GLP] <今回追加された試験>		45
33			
34	Ⅲ. 食品健康影響評価		46
35			
36	・別紙 1：代謝物/分解物略称		53
37	・別紙 2：検査値等略称		54
38	・別紙 3：国内作物残留試験成績		56

1	・別紙 4：海外での作物残留試験	59
2	・参照	63
3		

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

2004 年 1 月 16 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準
値設定依頼（新規：小麦、かんきつ類）

2004 年 2 月 13 日 厚生労働大臣から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）

2004 年 4 月 28 日 第 10 回農薬専門調査会

2004 年 9 月 7 日 追加資料受理（参照 69）

2004 年 9 月 22 日 第 17 回農薬専門調査会

2005 年 2 月 8 日 追加資料受理（参照 70）

2005 年 3 月 16 日 第 27 回農薬専門調査会

2006 年 1 月 14 日 追加資料受理（参照 71）

2006 年 2 月 1 日 第 41 回農薬専門調査会

2006 年 3 月 9 日 第 134 回食品安全委員会（報告）

2006 年 3 月 9 日 から 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から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 73）

2006 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 74）、初回農薬登録

3

4 ー第 2 版関係ー

2007 年 7 月 30 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準
値設定依頼（適用拡大：大麦、麦類（小麦を除く。））

2007 年 8 月 6 日 厚生労働大臣から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 75～77）

2007 年 8 月 9 日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）

2007 年 10 月 3 日 第 28 回農薬専門調査会幹事会

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 78）

2008 年 6 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 79）

5

6 ー第 3 版関係ー

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

値設定依頼（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 厚生労働大臣から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 80～83）
 2009 年 3 月 26 日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2009 年 9 月 11 日 第 55 回農薬専門調査会幹事会
 2010 年 12 月 16 日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦、大麦等）
 2010 年 12 月 22 日 追加資料受理（参照 84～88）
 2011 年 10 月 4 日 インポートトレランスの設定要請（とうもろこし、なたね）
 2011 年 10 月 5 日 追加資料受理（参照 89）
 2012 年 7 月 19 日 追加資料受理（参照 90、91）
 2012 年 10 月 26 日 第 87 回農薬専門調査会幹事会

1

2 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

3

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子

村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

村田容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

村田容常

1

2 <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）

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

3

(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

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

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

布柴達男

根岸友恵

林 眞

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

4

(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

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

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

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

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

1

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）
林 真（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
川合是彰
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
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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
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

2

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

1

(2012 年 4 月 1 日から)

納屋聖人（座長）
西川秋佳（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

2

3 <第 87 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

4

5

要 約

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。なお、今回、国内作物残留試験（小麦、大麦等）、海外作物残留試験（だいず、てんさい等）、発生毒性試験（ウサギ）及び免疫毒性試験（ラット）が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（小麦及びみかん）、作物残留、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液（貧血赤血球小球化等）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒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。松本専門委員修文

繁殖試験において、親世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡等が認められたが、 17β -エストラジオール/プロゲステロン濃度比の上昇抑制による低下などが原因と考えられ、閾値を設定することは可能であると考えられた。納屋専門委員修文

発生毒性試験において、ラット及びウサギに骨格変異、内臓異常等が認められたが、無毒性量が得られており、母動物に対する毒性体重増加による二次的な影響であると考えられた。一方、なお、ウサギの試験については合計 5 試験が実施され、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であった。一試験において水頭症が母動物に影響のみられない用量で認められており、追加の安全係数を設けることが必要と考えられた。納屋専門委員修文

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、発生機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うち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 42 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 0.042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。納屋専門委員修文

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトコナゾール

英名：metconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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-
-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

CAS (No.125116-23-6)

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-
-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

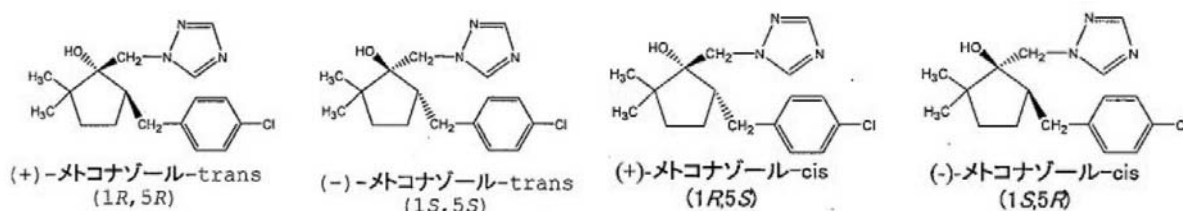
4. 分子式

C₁₇H₂₂ClN₃O

5. 分子量

319.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

1 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
2 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、
3 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
4 *cis* 体を 80～90%、*trans* 体を 10～20%含有している。

5 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、
6 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
7 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。

8 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
9 ス設定の要請（だいず、てんさい等）がなされている。

10

II. 安全性に係る試験の概要

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、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を指す。

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}C で標識したもの（[cyc- ^{14}C]メトコナゾール）及びトリアゾール環 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]メトコナゾール）を用いて実施された。各種運命試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）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。

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}C]メトコナゾール ①	99.3	79 / 21
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ②	99.9	79 / 21
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ③	98.8	85 / 15
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ④	98.2	100 / 0
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑤	99.4	100 / 0
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑥	99.4	79 / 21
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑦	99.3	79 / 21
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑧	>99	>99 / <1
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑪	96.1	86.5/13.5
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑫	97.0	82.3/17.7
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑬	99.0	98 / 2
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc- ^{14}C]メトコナゾール ⑮	98.0	84.7/15.3
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑯	98.2	81.6/18.4
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑰※	99.0	81 / 19
[tri- ^{14}C]メトコナゾール ⑱	97.6	85 / 15

※トリアゾール 1 位のメチルの炭素に ^{13}C 安定同位体含有

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 ¹⁾
原体 ②	83.7 / 13.7
原体 ③	76.5 / 18.0 ²⁾
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

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

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

【事務局より】

今回の申請により追加した個所、前回の修正個所及び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。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [cyc-¹⁴C] メトコナゾール③を 2 又は 200 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。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	2		200	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.25	0.25	4	4
C _{max} (μg/mL)	0.25	0.19	16.7	16.6
T _{1/2} (hr)	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC (hr・μg/g)	4.50	7.23	671	787

② 吸収

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から、吸収率は雄で少なくとも 96.7%、雌で少なくとも 86.8%と算出された。(参照 3)

（２）分布

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

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）

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 _{max} 付近 ¹⁾	投与 72 時間後 ²⁾
単 回 投 与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)、腎臓(0.44)、肺(0.23)、心臓(0.16)、脳下垂体(0.14)、甲状腺(0.13)、血漿(0.12)	消化管を除く全ての組織で 1.77 以下
		雌	肝臓(4.99)、副腎(3.19)、腎臓(0.75)、肺(0.49)、心臓(0.38)、脳(0.33)、脳下垂体(0.32)、卵巣(0.31)、甲状腺(0.29)、脂肪(0.28)、脾臓(0.23)、胸腺(0.19)、血漿(0.18)	
	200 mg/kg 体重	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)、腎臓(74.2)、前立腺(71.5)、脳(66.2)、肺(63.7)、心臓(58.9)、脳下垂体(52.0)、甲状腺(51.7)、脾臓(37.2)、精巣(37.2)、皮膚/毛(36.5)、胸腺(32.2)、筋肉(28.6)、精囊(27.3)、血漿(17.0)	消化管を除く全ての組織で 5.6 以下
		雌	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)、脳(85.1)、腎臓(87.9)、卵巣(75.6)、肺(73.8)、心臓(71.5)、脳下垂体(67.9)、甲状腺(59.4)、皮膚/毛(54.8)、脾臓(44.6)、胸腺(39.2)、筋肉(31.7)、子宮(26.9)、骨(24.1)、血漿(21.5)	
反 復 投 与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)、肺(0.59)、心臓(0.32)、血漿(0.31)	消化管を除く全ての組織で 2.25 以下
		雌	肝臓(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)、肺(0.69)、血漿(0.54)	

1) 2 mg/kg 体重投与群では投与 0.5 時間後（T_{max} 付近）、200 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後（T_{max}）

2) 200 mg/kg 体重では投与 120 時間後

別途、[cyc-¹⁴C]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施されたが、[cyc-¹⁴C]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認められなかった。、が低用量で副腎へ残る傾向があった。永田専門委員修文

【永田専門委員より】

表 4 の投与 72 時間後のデータの記載は乱暴です。血漿で検出された以上の濃度を示す臓器は全て記載すべきです。また、200 mg/kg 体重の「消化管を除く全ての組織で 5.6 以下」は、投与 120 時間後のもの(抄録 IX-18)です。評価書の中に申請者が抄録の中で述べている「低用量

で副腎へ残る傾向があった」を加えた方がよいでしょう。

【小澤専門参考人より】

永田先生から頂いたコメントに同意します。確かにまとめ方が粗く、最近の審議剤をみているので、違和感を抱きます。

(3) 代謝

Fischer ラットに[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重、[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重、⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は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 日間反復経口投与後、[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

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。

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

メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化 (M1) 及びそれに続く酸化 (M12:カルボン酸) と考えられた。(参照 7~10、70)

【追加資料要求事項 1：與語専門委員、上路専門委員】

動物体内運命に関する試験（抄録IX-9~38 頁）及び植物体内運命に関する試験（抄録IX-39~70 頁）について：

両試験で代謝における異性体間での差異はないかについて考察すること。なお、植物体内運命試験においては、抄録中に異性体間の変換はないとの記載があるが、その根拠も含めて考察すること。

【申請者回答】

メトコナゾール原体は、*cis* 体 80~90%、*trans* 体 10~20%をそれぞれ含有し、物理化学的に安定な物質で、通常の保存状況では異性体変換は生じない。また、動物及び植物体内運命試験において、*trans* 体由来の代謝物が確認できず、異性体間の代謝の差異に関して情報を得られなかったが、動物及び植物体内運命試験の試験前後のメトコナゾールの異性体構成比を比較し顕著な変動は認められず、動物及び植物体中での異性体間の変換は起こらないものと考えられた。試験前後のメトコナゾールの異性体比を農薬抄録IX-116 頁に追記した。

表 5 試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	[tri- ¹⁴ C] メトコナゾール	[cyc- ¹⁴ C]メトコナゾール		
標識体番号	⑧	⑥	⑦	⑤
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	168 時間後まで	120 時間後まで	72 時間後まで	96 時間後まで

(糞・尿)								
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

—：検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[cyc-¹⁴C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重又は[cyc-¹⁴C]メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は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 日間反復経口投与後、[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

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）

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 ¹⁾	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5	14.8	82.2	29.9	65.4

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、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。

② 胆汁中排泄

胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-¹⁴C]メトコナゾール④を 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。

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）

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

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

出穂期の小麦（品種：農林 61 号）に[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑫及び[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑨を 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、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。

登熟期の小麦の残留放射能分布は表 8 に示されている。

表 8 登熟期の小麦の残留放射能分布

標識体	[tri- ¹⁴ C]メトコナゾール⑫		[cyc- ¹⁴ 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

登熟期における穀粒への残留は僅かであった。散布直後の茎葉部、登熟期の麦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留放射能の 95～96%、37～44%TRR、23～26%TRR 検出され、そのほかに M30、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されず、[tri-¹⁴C]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 (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を行った結果、[cyc-¹⁴C]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-¹⁴C]メトコナゾール処理では 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、[cyc-¹⁴C]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。*trans* 体と *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 11）

(2) 小麦②

圃場の小麦（品種：Avalon）に[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑬及び[cyc-¹⁴C]メトコナ

ゾール⑩をそれぞれ 370 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

[tri-¹⁴C]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 (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 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 を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

[cyc-¹⁴C]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 (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) 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、その他微量の代謝物が多数検出された。（参照 12）

(3) みかん①

着色期の温州みかん（品種：青島）の果実と葉の表面に[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑭及び[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑪の処理液（5%顆粒水和剤の 1,000 倍液：200 g ai/ha に相当）を滴下・塗布し、植物体内運命試験が実施された。

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 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 とやや減少した。

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 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と考えられた。

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、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 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-¹⁴C]メトコナゾールと[tri-¹⁴C]メトコナゾールの間で差は認められなかった。また、残留していたメトコ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）

(4) みかん②

果実肥大期（収穫約 2 か月前）の温州みかん（品種：早生温州）に[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑭及び[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑪を 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。（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

植物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を有する M35 及び M34 の生成と考えられた。（参照 11、12、13、14）

3. 土壤中運命試験 審議済

（1）好氣的土壤中運命試験①

[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑩及び[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑪を用いて、軽埴土（福井）に 0.25 mg/kg 乾土の濃度で添加後、好氣的条件下、25±2℃の暗所で 196 日間インキュベーションして、土壤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。¹⁴CO₂ の 196 日間の累積発生量は 2.1 ([tri-¹⁴C]メトコナゾール) ～21%TAR ([cyc-¹⁴C]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微生物分解の関与が大きいと考えられた。（参照 15）

（２）好氣的土壌中運命試験②

[tri-¹⁴C]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。このほか、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-¹⁴C]メトコナゾールでは CO₂ 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_{ads} 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_{oc} は *cis* 体で 362～1,200、*trans* 体で 736～1,310 であった。（参照 17）

4. 水中運命試験 審議済

（１）加水分解試験（予備試験）

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（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ンし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

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 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）

（２）水中光分解試験

[tri-¹⁴C]メトコナゾール⑱を pH 7.1 の蒸留水及び pH 8.1 の自然水（池水）に濃度 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

W/m²、測定波長：300～400 nm）し、水中光分解試験が実施された。

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（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 日後）、3.3%TAR（5 日後）及び 5.1%TAR（3 日後）であった。その他 5 種類の未同定分解物が僅かに検出された（それぞれ 7.0%TAR 以下）。¹⁴CO₂ と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった（<0.1%TAR）。

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）

5. 土壌残留試験 審議済

火山灰土・壤土（北海道）、洪積土・埴壌土（福井）を用いてメトコナゾール（*cis* 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土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

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。（参照 20）

表 10 土壌残留試験成績 上路専門委員修正

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

※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

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、てんさい及びとうもろこし）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 及び別紙 4 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。代謝物 M11、M21 及び M30 は国内、海外いずれでも全て定量限界未満であった。（参照 21、22、75、80、81）

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、

- 1 本推定摂取量の算定は、申請された使用方法又は海外での使用方法からメトコナゾー
- 2 ルが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された小麦、大麦を含む全ての適用作物
- 3 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の仮定の下に行った。

4

5

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 事務局修正

作物名等	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 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.47	117	54.9	82.3	36.7	123	58.0	83.4	39.2
大麦	1.67	5.9	9.85	0.1	0.17	0.3	0.50	3.6	6.01
ライ麦	1.67	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
トウモロコシ*	0.01	2.5	0.03	4.3	0.04	2.7	0.03	0.8	0.01
その他の穀類	1.67	0.3	0.50	0.2	0.33	0.5	0.84	0.3	0.50
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	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
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
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*	0.03	0.2	0.01	0.1	0.00	1.4	0.04	0.2	0.01
おうとう*	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
なたね*	0.02	8.4	0.17	5	0.10	8.2	0.16	5.3	0.11
みかんの皮	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
合計			67.1		40.5		61.1		47.5

・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）。

・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 92～94）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・「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（μg/人/日）

・ライ麦及びその他の穀類の推定摂取量は、大麦の残留値を用いて算出した。

・みかん（果肉）、なつみかん（果肉）、アーモンド及びペカン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。

・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）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。

*：「海外作物残留試験成績」を示す。

【事務局より】

現在の評価書では、海外作物残留試験成績は「推定摂取量」の算定に用いられていませんが、重版ということで、旧版の形式に合わせて記載しました。

7. 一般薬理試験 **審議済**

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 に示されている。（参照 23）

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※	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※	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※	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

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

8. 急性毒性試験 **審議済**

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 ₅₀ (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 ₅₀ (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	

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 ₅₀ (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			症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 審議済

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、69）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット） 審議済

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、70）

1 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 松本専門委員修正

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・食餌効率減少 ・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT、血小板クリット減少 ・ALP、AST、GGT 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・APTT 短縮 ・脾比重量¹増加、精巣絶対重量減少 ・前立腺及び精囊の小型化 ・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・Ht、MCV、PLT、血小板クリット、TG、Glu 減少 ・ALP、AST、β-Glob 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・卵巣絶対重量減少 ・肝小葉像明瞭、肝腫大 ・脾臓表面粗造 ・子宮壁萎縮性菲薄化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・子宮萎縮
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓退色 ・PT 延長 ・ALT 増加、T.Chol 減少 ・TG 減少 ・β-Glob 増加 ・肝小葉像明瞭、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓退色 ・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少 ・GGT 増加 ・肝細胞脂肪化
300 ppm 以上	・肝細胞脂肪化	・脾絶対及び比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2

【松本専門委員コメント】

審議済みなのですが、26、29 頁のボックスの血小板クリット、平均血小板容積、Mon の変化はいずれも小さいこと、また、前 2 者は「フラグ」（異常のマーク）としての意味がありますが、この場合関連する変化がなく毒性指標としない方が良いと考えます。

この剤の血液学的特徴は赤血球の小球化です。以前、ピコリナフェンだったと思いますが、同様に小球化が生じて、RBC などが変化しないため、小球化と表現したと記憶しています。この剤でも RBC は一定した変化（減少）を示していません。要約、健康影響評価の、血液（貧血等）は、血液（赤血球小球化）とした方が良いと思います。

3

4 **（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）** 審議済

5 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 2,0002

¹ 最終体重を共変量として補正した値を比重量という（以下同じ）。

² 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

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。

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、これらは体重の差によるものと考えられた。

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、69、70、71）

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	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH 減少、ALP 増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・血清中塩素、無機リン増加 ・肝絶対重量、副腎、脾、精巣比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH、Ht、Lym、カルシウム減少 ・WBC、Neu、ALP、AST、ALT、カリウム増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脳比重量増加 ・ALT、AST 及び Cre 増加	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上	・AST 増加	毒性所見なし

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 審議済

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。

に引き下げた。

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、69、70、71）

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	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 水晶体の変性（白内障） ・ Hb、RBC、WBC、MCV 減少 ・ PLT 増加 ・ AST、ALP、GGT 増加 ・ PT 延長 ・ 尿中 Bil 検出 ・ Alb、A/G 比低下 ・ 水晶体の腫脹及び膨化 ・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・ 肝比重増加	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 水晶体の変性（白内障） ・ Hb、RBC、MCV 減少 ・ PT 延長 ・ AST、ALP 増加 ・ Alb、A/G 比の低下 ・ 水晶体の腫脹及び膨化 ・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・ APTT の短縮 ・ Glu 減少 ・ 脾比重増加
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） 審議済

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僅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。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 41）

11. 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） 審議済

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、69、70）

表 23 2 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見 松本専門委員修正

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG、Glu、T.Chol 減少 ・TP、Alb 増加 ・腎、脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・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）	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Mon 増加 ・TG 減少、GGT 増加 ・肝比重量、脾絶対及び比重量増加 ・脳比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・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性空胞
300 ppm 以上	・肝比重量増加 ・肝び慢性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帯肝細胞脂肪性大空胞	・平均血小板容積減少 ・T.Chol、TP、Alb 減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ） 審議済

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

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、69）

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	・体重増加抑制 ・MCH、MCHC 減少、WBC、PLT 増加 ・CPK 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・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	・Hb、Ht 減少、PLT 増加 ・ALP、GGT 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・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 ・眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生
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

（３）２年間発がん性試験（ラット） 審議済

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

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 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。

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

ppm 投与群の雌でのみ有意に増加した。

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タ（5～28%）の上限を僅かに上回るのみであること、公表文献における同系統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 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れなかったことから、偶発性の変化と判断した。

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 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。発がん性は認められなかった。（参照 45、46、69）

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	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝、腎及び副腎比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加 ・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 ・精巣限局性間細胞過形成	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝及び脾比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加、脾腫
300 ppm 以上	・副腎皮質空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞色素沈着 ・腎退色	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 28 LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
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*P
発生率（%）	34	44	42	28	10	16	14	30

*:Willams の多重比較法、 $p<0.05$ 、P:Peto 検定、 $p<0.01$

（４）21 か月間発がん性試験（マウス） 審議済

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、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 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 21 か月間発がん性試験（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

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は表 31 に示されている。

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、毒性学的意義はないものと考えられた。

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められた。

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：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、69、70、71）

表 30 21 か月間発がん性試験（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	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ TG 減少、AST、ALT 増加 ・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘍増加 ・ 脾萎縮、退色 ・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・ 脾絶対重量減少、肝絶対及び比重量増加 ・ 肝退色域増加 ・ 胸骨骨髓球過形成 ・ 大腿骨骨髓球過形成 ・ 肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘍増加 ・ 脾萎縮、退色 ・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・ 腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加 ・ 肺白血球集簇増加
300 ppm 以上	・ T.Chol 減少、WBC 増加 ・ 肝細胞空胞化、肝肥大 ・ 脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化 ・ 副腎皮髄境界部色素沈着	・ T.Chol 減少、AST、ALT 増加 ・ 肝細胞空胞化、肝肥大 ・ 脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化 ・ 副腎皮髄境界部色素沈着 ・ 肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 ・ 副腎アミロイド沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
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

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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 : 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。

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 ₁ 世代	雄	1.81	9.05	45.7
		雌	2.51	12.7	62.1

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 F₁ 雌雄で脾比重量増加が、F₂ 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、F₁ 雄 : 9.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 12.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47、71) 納屋専門委員修文

(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 納屋専門委員修正

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌

親動物	750 ppm	・低体重 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下	・低体重 ・脳、下垂体及び腎絶対重量減少 ・精嚢比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・脳及び腎絶対重量減少 ・肝比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾うっ血増加 ・分娩時死亡、出産率低下
	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	・脾比重量増加	・脾比重量増加	・死産児数増加、生存児体重減少	・死産児数増加、生存児体重減少 ・脾比重量増加
	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

【事務局より】

750 ppm 投与群における P、F₁ 世代の児動物の「脾比重量増加」を所見としない場合は、児動物の無毒性量は 750 ppm となりますが、繁殖試験における無毒性量に変更はありません。

（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/日以上の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%増と僅かであり、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。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ので、無毒性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。（参照 48、71）

（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/日投与群で流産、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、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%0-4.76%、胎児 1.43%0-0.37%）と同程度であり、検体投与の影響とは考えられなかったを上回っていた。納屋専門委員修文

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 体重/日であると考えられた。（参照 83、84）

【納屋専門委員コメント】

①参照 83 で間違いないですか？背景データは試験を実施した施設のデータのみを記載すべきです。

【事務局より】

参照 83 には納屋専門委員による修正前のデータが記載されています。今回提出された追加資料（参照 84）に水頭症に対する様々な施設の背景データが記載されており、その中にご指摘の Huntingdon Research Center のデータが記載されておりましたので、参照 84 を追記しました。

18

【追加資料要求事項 2：鈴木専門委員、納屋専門委員】

ラット及びウサギにおける各催奇形性試験について：

各試験で認められた水頭症、猿頭症、角膜/水晶体白濁及び腰肋について、一腹あたりの発生頻度による統計学的解析を実施（奇形胎児を持つ腹数による統計学的解析が未実施の試験は併せて実施）すること。その上で、検体投与による影響であるか、背景データも含めて総合的に考察すること。なお、水頭症については、側脳室拡張との違いなど、本所見の位置づけ及び重篤性について、生データを確認の上、精査すること。

【回答】

ラットの発生毒性試験（2 試験）、ウサギの発生毒性試験（5 試験）について、各試験で認められた水頭症、猿頭症、角膜/水晶体白濁及び腰肋について統計学的解析、背景データとの比較などの精査を行い、投与の影響であるか考察した。

①水頭症

試験実施施設及び試験実施時期によって水頭症の診断基準が必ずしも一定でないことが明らかとなり、生データを再確認し、最新の基準に従って水頭症と側脳室拡張症に再分類及び再集計を実施した。その結果、ウサギにおいては、水頭症が観察された胎児の数、水頭症が観察された胎児を持つ腹の数及びその比率と腹当りの水頭症発生率について背景データをやや超える試験はあったが、いずれの試験においても統計学的な有意差はなかった。また、ラットにおいては、

2 試験のうち 1 試験でのみ水頭症が観察され、水頭症が観察された胎児を持つ腹の頻度が背景データをやや超えたものの統計学的有意差はなかった。

以上より、ウサギ及びラットで認められた水頭症の発生はメトコナゾール投与の影響とは考えられなかった。

②猿頭症

ウサギの試験において散発的に、ほとんどの場合は水頭症を伴って発生しているが、統計学的な有意差は認められなかった。1 用量で複数の猿頭症が観察された試験では、猿頭症胎児の出現頻度及び猿頭症が観察された胎児を持つ腹の頻度が背景データの範囲をわずかに超えたが、この試験において対照群においても猿頭症が観察された。

以上より、ウサギで認められた猿頭症の発生はメトコナゾール投与の影響と考えられなかった。

③角膜/水晶体白濁

ウサギの試験において 1 用量群で複数の発生が認められたのは 5 試験のうちの 2 試験で、角膜/水晶体白濁が観察された胎児及びそれらの胎児を持つ腹の頻度は背景データを超え、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意差が認められたが、他の 3 試験においては 10 mg/kg 体重/日以上投与群においてもこの所見は認められなかった。

以上より、ウサギで認められた角膜/水晶体白濁はメトコナゾール投与の影響とは考えられなかった。

④腰肋

ウサギの試験において、14 肋骨の発生が認められるが、発生率に統計学的な有意差がなく、本所見の観察された胎児の頻度がやや背景データを上回ったが、この所見が観察された胎児を持つ腹の頻度は背景データの範囲内であった。一方、ラットの試験においては、腰肋が観察された胎児の数、腰肋が観察された胎児を持つ腹の数及び腹当りの腰肋発生率のいずれの指数も 30 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意な上昇が認められたが、より低い用量群では、腰肋が観察された胎児の出現頻度及び腰肋が観察された胎児を持つ腹の頻度は、背景データと同程度で統計学的な有意差が認められなかった。

以上より、ラットの試験において 30 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた腰肋はメトコナゾール投与の影響と考えられた。一方、ウサギ試験又はラットの低用量投与群で認められた腰肋はメトコナゾール投与の影響と考えられなかった。

1

【追加資料要求事項 3：納屋専門委員】

ラット及びウサギにおける各催奇形性試験について：

催奇形性試験結果のとりまとめ表は、「①ラットにおける催奇形性試験」（抄録Ⅷ-134～139）の形式で全てまとめ直すこと。具体的には、着床所見（検査腹数、黄体数、着床数、胚死亡率、腹あたり吸収胚数、生存胎児数、性比、同腹児重量、胎児体重、胎盤重量等）は、母動物の所見として整理すること。

【回答】

追加資料要求事項の指摘に従って催奇形性試験結果の取りまとめ表を一部修正及び追記した。

2

3 （4）発生毒性試験（ウサギ）①

4 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、
5 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
6 実施された。

7 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
8 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

1 量減少が観察された。

2 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
3 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ほか、同群で
4 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。水頭症はこのほかに 4
5 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例の胎児に認められた。納屋専門委員修文

6 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
7 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
8 体重/日であると考えられた。胎児に対する無毒性量は求まらなかった。納屋専門委
9 員修文（参照 51）

【事務局より】

「追加資料要求事項 2」の回答（①水頭症）に示されているように、本試験の 25 mg/kg 体重/日投与群で認められた水頭症について、80 mg/kg 体重/日投与群では水頭症が認められないこと、水頭症を有する各個体の観察所見を再確認し、4 例のうち 1 例は側脳室拡張に分類され、再分類後に統計学的解析を実施したところ、有意差は認められず、また、迷走右鎖骨下動脈は奇形ではなく異常あるいは変異とし、本試験の無毒性量を 25 mg/kg 体重/日としています。ご検討ください。

10
11 **（５）発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>**

12 ウサギを用いた発生毒性試験③[12. (4)]での低用量での影響を確認するため、
13 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
14 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）
15 が実施された。

16 母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

17 胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群内臓奇形としてでは統計学的有意差はなかつ
18 たものの水頭症が 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、
19 同群では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
20 る胎児の数が増加した。納屋専門委員修文

21 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
22 で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

【事務局より】

回答では、母動物への影響が認められず、胎児の水頭症を含む各奇形及び骨格異常の発生胎児数及び腹数において有意な上昇は認められず、10 mg/kg 体重投与群で角膜/水晶体混濁の発生胎児数、腹当りの平均発生頻度が有意に高かったが、他の試験では 10 mg/kg 体重/日より高い用量において本所見の発生がないことから投与に関連しないと、無毒性量を母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日としています。ご検討ください。

23
24 **（６）発生毒性試験（ウサギ）③**

25 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
26 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。

27 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/日投与群で水頭症（3 例）、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（1 例）の増加が認められた。納屋専門委員修文

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）

【事務局より】

10 mg/kg 体重/日投与群で認められた摂餌量減少を伴う体重減少及び低体重は投与初期のみに認められ、一過性であることから無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重であるとしています。また、水頭症については記載していませんが、追加資料要求 2 の回答として、水頭症は投与の影響ではないとしています。ご検討ください。

（7）発生毒性試験（ウサギ）④

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、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実施された。

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。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（1 例）増加、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、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。また、水頭症は対照群、1 mg/kg 体重/日投与群及び 10 mg/kg 体重/日投与群においても、それぞれ 1 例の胎児で認められた。水頭症の発生に関して、対照群と 1 mg/kg 体重/日投与群については自然発生奇形である可能性が高いと判断した。納屋専門委員修文

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、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で頬骨上顎骨結合異常等水頭症が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）納屋専門委員修文

（8）発生毒性試験（ウサギ）⑤

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、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された。

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、PLT 増加、血清中 ALP 増加が認められた。

胎児では、水頭症が 10 mg/kg 体重/日投与群と 40 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められ、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。納屋専門

委員修文

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 体重/日、胎児で 5 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。

納屋専門委員修文（参照 49）

ウサギを用いた発生毒性試験が合計で 5 試験実施された。そのいずれの試験においても水頭症が発現した。最初の試験における 4 mg/kg 体重/日投与群での水頭症については、10 mg/kg 体重/日投与群では認められていないため、明確な用量相関はなく偶発的な所見とも考えられた。しかしながら、その後に実施された他の 4 試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が発現していることから、検体投与の影響も完全には否定できなかった。これら 5 試験を総合して、ウサギを用いた発生毒性試験における胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると判断した。

納屋専門委員追記**（9）発生毒性試験（ウサギ）⑥＜予備試験＞＜参考資料＞納屋専門委員修正**

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、28 及び 80 mg/kg 体重/日、⑧：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験（予備試験）が実施された。

i）原体⑥：シス体

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 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

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。

ii）原体⑦：（-）シス体

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 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

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、同腹児総体重の低値が認められた。

iii）原体⑧：トランス体

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。

本試験において、シス体及び（-）シス体においては 28 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で耳介温度低下が、胎児で死亡・吸収胚率増加等が認められたので、シス体及び（-）シス体の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。また、トランス体では毒性所見は観察されなかったので、無毒性量は本試験最高用量の 40 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。（参照

50）納屋専門委員修文

【事務局より】

- ①「（９）発生毒性試験⑥＜予備試験＞」は、前回の審議において「予備試験のみをまとめるのは適切でない。個々の本試験に組み込まれるのが良い」という意見もありましたが、この予備試験はメトコナゾールを構成している各異性体の影響をみた試験であって該当する本試験は原体⑥（シス体）を用いた「（７）発生毒性試験（ウサギ）④」のみです。この試験を評価書に残すのであれば、時系列順に記載しますので、ウサギ発生毒性試験の最初に記載することになります。このまとめ試験を記載するか、原体⑥を用いた試験のみ本試験の参考として記載するかについて、ご検討ください。また、全て記載するのであれば他の試験との記載順についてご検討ください。
- ②本試験結果を評価書に記載するとして、シス体、（－）シス体及びトランス体の原体を用いて試験が実施されていますが、前版の結論では、シス体、（－）シス体及びトランス体が区別されずに無毒性量が記載されていたので、シス体、（－）シス体及びトランス体それぞれの無毒性量を記載しました。書きぶりをご検討ください。

（１０）発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑦[2012 年、GLP]＜今回追加された試験＞

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に刈毛及び剃毛した背部皮膚に塗布
[原体(cis/trans 比=84.2/15.5) : 0、30、90、270 mg/kg 体重/日、逆浸透水に懸濁]
して発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 及び 270 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 例流産が認められ、
270 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では、270 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児に有意な低体重（対照群 44.0 g に
対して 39.7 g）が認められたが、雌胎児では認められず、背景データ（36.6～45.2g）
の範囲内であったので、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重/日投与群において、流産(1 例)が認められ、胎児
では検体投与の影響は認められなかった。ので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体
重/日、胎児で、本試験最高用量の 270 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認
められなかった。（参照 90）（農薬抄録Ⅷ-180～Ⅷ-185 頁）

ただし、この試験では母動物の血中検体濃度が測定されておらず、経皮投与され
た検体が全身に曝露されたことが確認できないことから、経口投与の発生毒性試験
の評価の参考にはならないと判断した。（参照 90、91）（農薬抄録：Ⅷ-180～Ⅷ-
185 頁）納屋専門委員修文

【納屋専門委員コメント】

参照 90 で間違いはないですか？

【事務局より】

参照 90 の農薬抄録Ⅷ-180～Ⅷ-185 頁に記載されていますが、当該試験の報告書
が参照 91 ですので、参照 91 を追記しました。

1 3. 遺伝毒性試験 **審議済**

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
ター卵巢由来細胞（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、その他の試験は全て陰性であった。

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僅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、71)

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

主として動物及び植物由来の代謝物 M1 及び M12、主として植物由来の代謝物 M34 及び M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。(表 35) (参照 58～61、71)

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、	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		TA1535、TA1537 株)	15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M35		<i>E.coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	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）審議済

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）審議済

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 審議済

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 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17β-エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つ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えられた。（参照 64）

（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）審議済

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、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加（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD）、CYP 分子種〔CYP1A1（1,000 ppm のみ）、2B1、3A2〕含量増加、肝組織中過酸化脂質濃度（LPO）増加が認められた。（参照 65、71）

【事務局より】

トリアゾール代謝物については、参考資料として取りまとめました。

（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〕

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、以下のとおり報告されている。

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、少量は ~~N~~-アセチルトリアゾールアラニンとして排泄された。

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】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 体重/日）であると考えられた。~~

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）であると考えられた。~~

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。~~

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 修復試験を実施し、~~遺伝毒性はないと結論した。（参照 66）~~事務局修正

（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〕

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れている。~~

急性毒性は、~~ラット LD₅₀ は 1,750 mg/kg 体重、マウス LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重、ウズラ LD₅₀ 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~~

量は 364 mg/kg 体重/日であった。（参照 67）事務局修正

（７）免疫毒性試験（ラット） [2010 年、GLP] <今回追加された試験>

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いた混餌 [原体（84.6% cis、15.1% trans）：0、70、210 及び 630 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照] 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

その結果、630 ppm 投与群において、体重は統計学的な有意差はないが、投与期間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

いずれの検体投与群においても抗羊赤血球 IgM 価、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量に对照群との差は認められなかった。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は 210 ppm（17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 86：農薬抄録Ⅷ-177～179 頁）

表 36 28 日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群	70 ppm	210 ppm	630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5.4	17	52

1 III. 食品健康影響評価

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 ¹⁴C 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、吸収率は 86.8～96.7%であった。主な排泄経路は糞中であつた。組
5 織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かつた。尿中からはメトコナゾールは検出されず、
6 主要代謝物はM12、M20 であつた。糞中からはメトコナゾールが僅かに検出され、主
7 要代謝物はM 1、M12 及びM19 であつた。

8 ¹⁴C で標識したメトコナゾール植物体内運命試験において、小麦では穀粒中への放
9 射能残留が極めて低く、10%TRR を超える代謝物は抽出された放射能の主要成分は
10 [tri-¹⁴C]メトコナゾールトリアゾール系農薬に固有なM35 及びM34 であり、つた。メ
11 トコナゾールはほとんど検出されなかつた。上路専門委員修文

12 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
13 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大残留値は、最終散
14 布 7 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であつた。代謝物 M11、M21 及
15 び M30 は全て定量限界未満であつた。上路専門委員修文

16 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（赤血球小球
17 化貧血等）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒性及び生体において問題
18 となる遺伝毒性は認められなかつた。松本専門委員修文

19 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
20 /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
21 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、
22 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。

23 ラットを用いた 2 世代繁殖試験において親 P 世代で妊娠期間の延長及び分娩時脂肪
24 が認められた。これらは、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
25 定の結果、CYP3A2 増加により 17β-エストラジオールが代謝を受けたことによる 17β-
26 エストラジオール濃度低下などにより、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠後
27 期においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比の上昇が抑制されたこと
28 によって、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたために発現したものであると
29 考えられた。納屋専門委員修文

30 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開存、肋骨変
31 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
32 等が認められた。ウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日で認めら
33 れた角膜/水晶体白濁は 1 つの試験のみの観察であること、また、他の複数の試験では
34 10 mg/kg 体重/日より高い投与量においても発現していないことから、偶発所見で
35 あると判断した。水頭症を除く胎児所見についてはいずれも母動物に毒性が発現する
36 用量で認められているので、母動物に影響の認められない用量において閾値の設定が
37 可能であると考えられた。水頭症発現に関連してウサギを用いた発生毒性試験が合計
38 で 5 試験実施され、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒

性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であった。しかし、1つの試験ではあるものの、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、追加の安全係数を設けることが必要と考えられた。納屋専門委員修文

各種試験結果から、M35 及び M34 はメトコナゾールに比べ毒性が弱い農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

上路専門委員修文

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 37 に示されている。

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（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の 21 か月間発がん性試験での雄の無毒性量が、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 体重/日と考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 42 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 0.042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。納屋専門委員修文

ADI	0.042 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験⑤③
（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）	42 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

納屋専門委員、長野専門委員修正

【追加要求事項 4：西川専門委員】

追加の安全係数について：

2006 年の EFSA における評価では、奇形の発生を理由として追加の安全係数 4 がかけられているが、EFSA、米国 EPA 等の海外での評価結果を踏まえ、追加の安全係数の必要性について考察すること。

【申請者回答】

EFSA の評価においては、ウサギの催奇形性試験を考慮して安全係数を 400 と設定されている。EPA の評価においては、バナナインポートトレランス評価において、毒性及び暴露データがあり、発生毒性試験においても影響を受けやすいとする証拠がなく、神経毒性の懸念もないことから安全係数は 100 が適用されている。

追加安全係数が EFSA と EPA で異なっているが、メトコナゾールの提出資料は農産第 8147

号農林水産省農産園芸局長通知の要求を満たしており、ラット及び発生毒性試験でみられた奇形に関してはメトコナゾール投与の影響ではないことが認められており、安全係数は 100 が適切と考えられた。

1

【事務局より】

全体の毒性所見及び追加要求事項への回答を踏まえ、追加の安全係数についてご検討ください。

【松本専門委員より】

追加係数の 4 については、EFSA は催奇形性を根拠にしているので、この催奇形性の変化が無視できると判断できない場合は、追加係数 4 を採用した方が良いと思います。

【長野専門委員コメント】

ADI の設定根拠資料となったウサギの発生毒性試験③の最小毒性量 10 mg/kg 体重/日における水頭症の発生は 1 例だけであり、10 mg/kg 体重/日は明確な催奇形性が認められる用量ではないと思います。従って、これに基づいた NOAEL 4 mg/kg 体重/日から ADI を設定する場合には、追加の安全係数を用いなくても安全性が確保できると考えます。）

2

1

【追加資料要求事項 5：與語専門委員、吉田専門委員】

トリアゾールアラニン（M35）及び 1,2,4-トリアゾール（M20）の安全性（抄録Ⅷ-230,231）について：

M35、M20 を含むトリアゾール化合物の JMPR での最新の評価（2008 年）を抄録に反映すること。その上で、規制対象物質に M35 を含める必要性について、海外における規制状況を踏まえて考察すること

【回答】

2008 年の JMPR の評価結果を農薬抄録（平成 22 年 9 月 3 日改訂版）に修正記載した。JMPR では、トリアゾールアラニン（M35）及びトリアゾール酢酸は、構造、物理化学性、トキシコキネティクスプロファイル、毒性が類似しているとして同一のグループとし、トリアゾールアラニン（M35）のラット発生毒性の 100 mg/kg 体重/日を各種試験の最小値と結論している。

トリアゾールアラニン（M35）とメトコナゾールの毒性比較により、トリアゾールアラニン（M35）の毒性はメトコナゾールの毒性（4 mg/kg 体重/日）より弱いため暴露評価対象物質に含める必要はないと考えられた。

2

3

1

表 37 各試験における無毒性量及び最小毒性量 事務局修正

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 ³
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 ₁ 雄：0、1.81、 9.05、45.7 F ₁ 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 ₁ 雄：9.05 F ₁ 雌：12.7	親動物及び児 動物 P 雄：43.2 P 雌：63.2 F ₁ 雄：45.7 F ₁ 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

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	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	雄：AST 増加 雌：脾絶対及び比重量増加等
	21 か月間発がん性試験	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）
ウサギ	発生毒性試験①	0、4、10、25、62.5	母動物及び胎児： <u>10</u> 10 二	母動物及び胎児： <u>25</u> 25 4	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②（追加試験）	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
	発生毒性試験③	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④	0、0.5、1、2、10、40	母動物： <u>10</u> 及び胎児： <u>10</u> 2	母動物： <u>40</u> 及び胎児： <u>40</u> 10	母動物：体重減少等 胎児：頬骨上顎骨結合異常等
	発生毒性試験⑤	0、5、10、20、40	母動物： <u>20</u> 及び胎児： <u>20</u> 5	母動物： <u>40</u> 及び胎児： <u>40</u> 10	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・胚吸収率増加（催奇形性は認められない）

	発生毒性試験⑥	原体⑥及び⑦：0、10、28、80 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)—
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

ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

【事務局より】

ウサギ発生毒性の記載順序を修正しました。

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

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	α -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 <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
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）]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C _{max}	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	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [＝γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ（γ-GTP）]
Glu	グルコース（血糖）
β-Glob	β-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 _{1/2}	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 _{max}	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 <別紙 3：国内作物残留試験成績>

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				
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾
					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*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.02* 0.02*	0.015 0.01	0.009* 0.007*	0.006 <0.005	0.005* <0.005	0.014* 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	2	210 ^{DL}	3	7 14 21	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 0.02* <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
小麦 (玄麦) 2003年度	2	135 ^{EC}	3	7 14 21	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.07* 0.04* 0.03*	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	0.08* 0.05* 0.04*
小麦 (玄麦) 2006年度	2	144 ^{EC}	2	7 14 21	0.03 0.04 0.02	0.01 0.02* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.03* 0.02*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.01 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04* 0.02* 0.02*
小麦 (玄麦) 2003年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.02* 0.02*	0.01 <0.01 0.01	0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.02 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	0.33 0.34 0.04	0.32 0.34 0.04	0.05 0.06 <0.01	0.04 0.06 <0.01	0.36 0.40 0.05*	0.41 0.39 0.04	0.40 0.37 0.04	0.07 0.07 <0.01	0.07 0.06 <0.01	0.47 0.43 0.05*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	135 ^{SC}	3	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02 0.01* 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* 0.03* 0.02*	0.07 0.03 0.01	0.04 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.05* 0.03* 0.03*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	90 ^{SC}	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.02 <0.02
小麦 (玄麦) 2008年度	2	144~ 165 ^{SC}	3	7 14 21	0.12 0.05 0.06	0.01* 0.03* 0.03*	0.02 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.08* 0.04* 0.04*	0.16 0.09 0.07	0.08 0.04 0.04	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	0.10* 0.05* 0.05*
大麦 (脱穀種子) 2003年度	2	135 ^{EC}	3	7 14 21	2.16 1.16 0.49	1.36 0.66 0.28	0.37 0.22 0.09	0.25 0.13 0.06	1.61 0.79 0.35	1.99 1.02 0.43	1.34 0.63 0.29	0.34 0.18 0.11	0.25 0.12 0.07	1.59 0.75 0.36

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 ¹⁾	cis体		trans体		合計 ¹⁾
					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) 2005年度	2	210 ^{DL}	3	7 14 21	0.62 0.30 0.17	0.40 0.17 0.09	0.12 0.05 0.03	0.07 0.03* 0.02*	0.47 0.20* 0.11*	0.59 0.29 0.13	0.37 0.15 0.07	0.13 0.06 0.02	0.05* 0.03* 0.01*	0.43* 0.19* 0.09*
大麦 (脱穀種子) 2004年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	1.43 1.16 0.44	1.40 1.16 0.44	0.28 0.23 0.09	0.27 0.22 0.09	1.67 1.38 0.53	1.04 0.92 0.38	1.04 0.88 0.34	0.27 0.21 0.09	0.24 0.20 0.08	1.28 1.08 0.42
大麦 (脱穀種子) 2003年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	1.33 0.96 0.70	1.22 0.90 0.70	0.24 0.14 0.10	0.24 0.14 0.10	1.46 1.04 0.80	1.10 0.59 0.37	1.06 0.56 0.36	0.20 0.10 0.07	0.20 0.10 0.07	1.26 0.66 0.43
大麦 (脱穀種子) 2008年度	3	135 ^{SC}	3	7 14 21	0.52 0.35 0.41	0.39 0.23 0.18	0.12 0.09 0.04	0.10 0.06 0.05*	0.49 0.29 0.23*	0.48 0.41 0.28	0.36 0.24 0.15	0.13 0.12 0.07	0.08 0.06 0.04*	0.44 0.30 0.19*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	90 ^{SC}	3	7 14 21	0.15 0.10 0.33	0.11 0.07 0.17	0.03 0.02 0.07	0.02 0.01 0.04*	0.12 0.08 0.21*	0.14 0.11 0.33	0.12 0.07 0.16	0.04 0.03 0.07	0.04 0.02 0.04*	0.16 0.09 0.20*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	144 ^{SC}	3	7 14 21	0.15 0.12 0.07	0.10 0.09 0.05	0.03 0.03 0.02	0.02 0.02 0.01*	0.12 0.11 0.06*	0.11 0.09 0.07	0.07 0.06 0.04	0.03 0.03 0.02	0.02 0.01 0.01	0.09 0.07 0.05
みかん (果肉) 2002年度	2	250 ^{WDG}	2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
みかん (果皮) 2002年度	2		2	1 7 14	0.91 0.64 0.52	0.72 0.55 0.42	0.17 0.14 0.11	0.13 0.10 0.07	0.85 0.65 0.50	0.57 0.41 0.38	0.46 0.34 0.29	0.12 0.08 0.08	0.09 0.07 0.06	0.56 0.41 0.35
なつみかん (果肉) 2002年度	2		250～300 ^{WDG}	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (果皮) 2002年度	2	2		14 21 28	0.06 0.06 0.10	0.04 0.04 0.06	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.06* 0.06* 0.08*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.02* 0.02*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.05* 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									
					公的分析機関					社内分析機関				
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
なつみかん (全果実) 2002年度	2		2	14 21 28					0.03 0.03 0.04					0.03 0.03* 0.03*
かぼす (全果実) 2002年度	1	320 WDG	2	14 21 28						0.05 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.07 0.05 <0.04
すだち (全果実) 2002年度	1	250 WDG	2	14 21 28						0.03 0.02 <0.02	0.03 0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.05 0.04 <0.04

注) EC：乳剤、DL：粉剤、WDG：顆粒水和剤、SC：フロアブル剤

1) *cis* 体及び *trans* 体の平均値の合計値

- ・代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満 (<0.01 又は<0.02) であった。
- ・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。
- ・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 <別紙 4：海外での作物残留試験>

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 ¹⁾
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		152/304 ^{WDG}	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 ^{SC}	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		151/299 ^{WDG}	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2004年度	1	284/277 ^{SC}	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 ¹⁾
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	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 ^{SC}	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
ペカン (仁) 2005年度	1	287/306 ^{SC}	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 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02
		566/586 ^{SC}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
	1	558/571 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{WDG}	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 ^{SC}	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 ¹⁾
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	3	14	0.05	0.03	0.02	0.02*	0.05*				0.05*
		152 ^{WDG}	3	14	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2003年度	1	153 ^{SC}	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 ^{SC}	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2005年度	1	153~156 ^{SC}	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		153~161 ^{WDG}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		152 ^{WDG}	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 ¹⁾
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 ¹⁾	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
		0.24 g ai/L	6	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
とうもろこし (子実) 2006年度	20	440～460	4	20-22	0.013	0.005	<0.005	<0.005	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*
なたね (種子) 2006年度	8	139～280 WDG	1	21-49	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*

注) SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤

1) *cis* 体及び *trans* 体の平均値の合計値

- ・代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満 (<0.01) であった。
- ・一部に定量限界未満 (<0.01) 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。
- ・代謝物は親化合物に換算して記載した。換算係数は M11：0.95、M21：0.95、M30：0.96 である。

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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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-¹⁴C]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）：Safeparm 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）：Safeparm 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）：Safeparm 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) : Sittingbourne 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) : Safepharm 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) : Safepharm 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) : Safepharm 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 67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997 年
- 7 68 食品健康影響評価について（平成 16 年 2 月 13 日付け、厚生労働省発食安第 0213007 号）
- 8 69 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
- 9 70 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
- 10 71 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
- 11 72 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 18 年 4 月 27 日付け、府食第 337 号）
- 12 73 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
13 年 11 月 29 日付け、厚生労働省告示第 643 号）
- 14 74 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
15 表
- 16 75 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
- 17 76 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付、厚生労働省発食安 0806013 号）
- 18 77 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 11 日付け、府食 999 号）
- 19 78 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
20 年 6 月 30 日付け、厚生労働省告示第 643 号）
- 21 79 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
22 表予定
- 23 80 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
- 24 81 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、
25 未公表
- 26 82 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Center、1991 年、未
27 公表
- 28 83 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2010 年 9 月 3 日改訂：株式会社クレハ、2010 年、一部
29 公表
- 30 84 メトコナゾールの安全性評価資料の追加提出について：株式会社クレハ、2010 年、未公表
- 31 85 Wistar ラットを用いた 4 週間飼料混入投与による免疫毒性試験（GLP 対応）：BASF SE
32 （独国）、2010 年、未公表
- 33 86 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2010 年、未公表
- 34 87 トリアゾリルアラニン（KNF-474-M35）及びトリアゾリル酢酸（KNF-474-M34）の安全
35 性：株式会社クレハ、2010 年、未公表
- 36 88 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、2011 年、
37 未公表
- 38 89 食品健康影響評価について（平成 21 年 3 月 24 日付け、厚生労働省発食安 0324003 号）

- 1 90 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2012 年 6 月 11 日改訂：株式会社クレハ、2012 年、一
- 2 部公表
- 3 91 メトコナゾール追加提出資料：ウサギ経皮投与による催奇形性試験（GLP 対応）、WIL
- 4 Research Laboratories, LLC（米国）、2012 年、未公表
- 5 92 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
- 6 93 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
- 7 94 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