

（案）

農薬評価書

メトコナゾール （第3版）

2013年5月31日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
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	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

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

1	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
2	10. 亜急性毒性試験	25
3	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	25
4	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	26
5	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	27
6	(4) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	28
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）	30
11	(4) 21 か月間発がん性試験（マウス）	31
12	12. 生殖発生毒性試験	32
13	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	32
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	(4) 発生毒性試験（ウサギ）①	35
17	(5) 発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>	35
18	(6) 発生毒性試験（ウサギ）③	36
19	(7) 発生毒性試験（ウサギ）④	36
20	(8) 発生毒性試験（ウサギ）⑤	36
21	(9) 発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥<参考資料>	38
22	13. 遺伝毒性試験	38
23	14. その他の試験	39
24	(1) 急性毒性試験（ラット・異性体間比較）	39
25	(2) 90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）	40
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	40
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）	40
29	(5) 免疫毒性試験（ラット）	40
30		
31	III. 食品健康影響評価	42
32		
33	・別紙 1：代謝物/分解物略称	47
34	・別紙 2：検査値等略称	48
35	・別紙 3：国内作物残留試験成績	50
36	・別紙 4：海外での作物残留試験	53
37	・参照	57
38		

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日まで 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
- 2013年 2月 25日 第1回農薬専門調査会生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ
- 2013年 5月 31日 第93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	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

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)	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

3

(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	

4

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 眞 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明

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

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***

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

1

(2010年3月31日まで)

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

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也

平塚 明
 福井義浩
 藤本成明

赤池昭紀
 浅野 哲**
 石井康雄
 泉 啓介
 上路雅子
 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

玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 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

細川正清
 堀本政夫
 本間正充
 増村健一**
 松本清司
 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)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

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（赤血球小球化）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。

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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡が認められた。これらは、 17β -エストラジオール濃度低下などにより、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の成績についてあわせて検討したところ、ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨格異常等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験において 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁については、1 つの試験のみの観察でありること、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た。水頭症発現に関連してウサギを用いた発生毒性試験は合計で 5 試験実施されたが、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。事務局修正

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 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：メトコナゾール

7 英名：metconazole (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 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-
12 -トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

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

16 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-
17 -トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

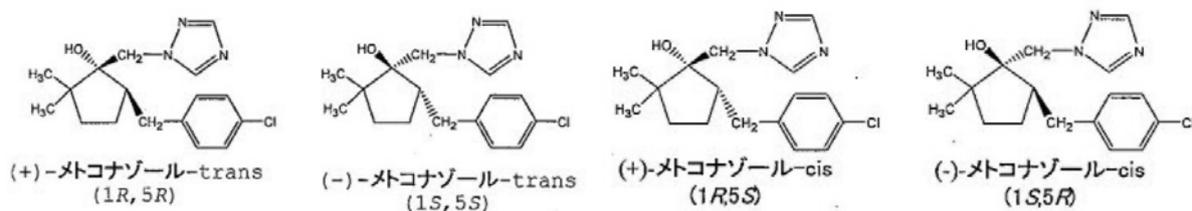
21 **4. 分子式**

22 $C_{17}H_{22}ClN_3O$

24 **5. 分子量**

25 319.8

27 **6. 構造式**



29 **7. 開発の経緯**

30 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
31 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
32 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

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}C
6 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
7 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
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}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

13 * 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

14
15

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 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

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
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-¹⁴C]メトコナゾール③を2又は200 mg/kg
9 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薬物動態学的パラメータは表3に示されている。

11
12 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	
	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

13
14 **② 吸収**15 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
16 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
17 照3)

1 (2) 分布

2 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
3 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/
4 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。

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 _{max} 付近 ¹⁾	投与72時間後 ²⁾
単 回 投 与	2 mg/kg 体重	雄	副腎(1.77)、肝臓(0.13)、腎臓(0.04)、精巣(0.04)、肺(0.03)、全血液(0.02)、赤血球(0.02)、血漿(0.02)
		雌	肝臓(1.19)、副腎(1.05)、血漿(0.04)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.6)、副腎(3.5)、脂肪(2.3)、腎臓(2.0)、脳下垂体(<1.7)、赤血球(1.5)、甲状腺(1.4)、皮膚/毛(1.2)、全血液(1.2)、血漿(1.0)
		雌	肝臓(5.3)、副腎(2.3)、腎臓(2.1)、全血液(1.8)、血漿(1.8)
反 復 投 与	2 mg/kg 体重	雄	副腎(2.16)、肝臓(0.39)、脳下垂体(<0.18)、赤血球(0.16)、腎臓(0.13)、甲状腺(<0.11)、全血液(0.10)、精巣(0.07)、肺(0.06)、皮膚/毛(0.04)、脾臓(0.04)、血漿(0.04)
		雌	肝臓(2.25)、副腎(1.54)、甲状腺(<0.23)、血漿(0.17)

8 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
9 4時間後(T_{max})

10 2) 200 mg/kg 体重では投与120時間後

11 3) 不等号について: 同一試料を2点以上に分けた副試料を液体シンチレーション測定した際に、その
12 一部が40dpm以下(ND.)となった場合は、ND.を超えたものの実測値の平均を当該試料の放射能
13 とした。(参照5)

14

1 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
2 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
3 られなかった。なお、低用量で副腎へ残る傾向があった。

4 5 (3) 代謝

6 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
7 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、又は非標識
8 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
9 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
10 試験が実施された。

11 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。

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

14 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
15 化 (M12:カルボン酸) と考えられた。(参照 7~10、70)

16
17 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					
	⑧	⑥	⑥	⑦	⑤	⑤	⑤	⑤
標識体番号	⑧	⑥	⑥	⑦	⑤	⑤	⑤	⑤
投与方法	単回	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	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 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	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

18 — : 検出されず

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-¹⁴C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重
4 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
5 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
6 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
7 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)

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 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

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
13 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。

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-¹⁴C]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)

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

22 2. 植物体内運命試験

23 (1) 小麦①

24 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
25 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、それぞれを試料とした。

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	
	%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)

1 (3) みかん①

2 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
3 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
4 に相当) を滴下・塗布し、植物体内運命試験が実施された。

5 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。
6 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
7 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、
8 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
9 とやや減少した。

10 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
11 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
12 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
13 と考えられた。

14 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
15 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
16 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、
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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)

23 (4) みかん②

24 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
25 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
26 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
27 及び葉を採取して、それぞれを試料とした。

28 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。

29 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
30 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。

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 照 14)

1 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

2

3 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
 4 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
 5 する M35 及び M34 の生成と考えられた。(参照 11、12、13、14)

6

7 **3. 土壤中運命試験**8 **(1) 好氣的土壤中運命試験①**

9 [tri-¹⁴C]メトコナゾール⑯及び[cyc-¹⁴C]メトコナゾール⑰を用いて、軽埴土(福井)
 10 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
 11 キュベーションして、土壤中運命試験が実施された。

12 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
 13 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]
 14 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
 15 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
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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
 20 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
 21 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
 22 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
 23 えられた。(参照 15)

24

25 **(2) 好氣的土壤中運命試験②**

26 [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
 27 量で添加し、好氣的土壤中運命試験が実施された。

28 120 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
 29 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
 30 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
 31 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%)、

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
2 ンタノン誘導体と思われる分解物 (約 5%) が検出された。

3 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
4 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
5 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
6 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)

8 (3) 土壌吸着試験

9 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
10 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
11 施された。

12 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
13 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~
14 1,310 であった。(参照 17)

16 4. 水中運命試験

17 (1) 加水分解試験 (予備試験)

18 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
19 (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
20 液に濃度 4 mg/L になるように加え、50±0.1°C において、5 日間インキュベーショ
21 ンし、加水分解試験 (予備試験) が実施された。

22 本試験条件下で、メトコナゾール *cis* 体及び *trans* 体は、各 pH ともに残存率が
23 90%以上であり、25°C における推定半減期は 1 年以上であった。(参照 18)

25 (2) 水中光分解試験

26 [tri-¹⁴C]メトコナゾール[®]を pH 7.1 の蒸留水及び pH 8.1 の自然水 (池水) に濃
27 度 5 mg/L になるように加え、25.2±0.2°C で 14 日間キセノン光照射 (光強度: 43.1
28 W/m²、測定波長: 300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

29 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
30 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
31 (14 日後)、3.5% TAR (5 日後) 及び 2.9% TAR (3 日後)、自然水で 3.8% TAR
32 (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
33 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
34 揮発性物質はほとんど検出されなかった (<0.1% TAR)。

35 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
36 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

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* 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

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・壤土	38
		洪積土・埴壤土	12
圃場試験	135 g ai/ha	火山灰土・壤土	25
		洪積土・埴壤土	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、だいち、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（だいち、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、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。

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
その他スパイス	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

2 ・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
3 照 別紙3)。

4 ・「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)

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(μg/人/日)

6 ・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。

7 ・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
8 め摂取量の計算はしていない。

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
10 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。

11 *：「海外作物残留試験成績」を示す。
12
13
14

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に示されている。
3 (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 [※]	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

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。

10

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 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		>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
30
31

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、69）

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、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

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・Ht、MCV、PLT、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 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・PT 延長 ・ALT 増加、T.Chol 減少 ・TG 減少 ・β-Glob 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

3 (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

4 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
5 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
6 た。

7 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

8

9 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

10 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
11 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。

12 300 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

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）。

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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・び漫性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脳比重量増加 ・ALT、AST 及び Cre 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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)

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。

1 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、
2 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)
3 であると考えられた。(参照 40、69、70、71)

5 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"> ・ 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 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 脾比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

7 (4) 28 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

8 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 :
9 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。

11 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

13 500 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
14 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
15 は認められなかった。

16 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、
17 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)
18 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)

20 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

21 (1) 2 年間慢性毒性試験(ラット)

22 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
23 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
24 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

1 実施された。

3 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

4 各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

5 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
6 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:
7 5.27 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照43、69、70)

10 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"> ・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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・中間帯肝細胞脂肪性大空胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、TP、Alb 減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12 (2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

13 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
14 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
15 された。

17 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

18 各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

19 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、
20 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)
21 であると考えられた。(参照42、69)

1
2

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"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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
4
5
6
7
8
9**(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

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

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 群の雌雄においては本腫瘍又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)

1 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"> ・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 ・精巢限局性間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

2

3

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)								
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

4

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

5

6 (4) 21か月間発がん性試験(マウス)

7 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、
8 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。

10

11

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

12

13 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
14 は表31に示されている。

15 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
16 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
17 ないものと考えられた。

18 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
19 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

1 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
 2 められた。

3 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
 4 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 5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、69、70、71）

7 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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、AST、ALT 増加 ・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 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少、WBC 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・副腎皮髄境界部色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

8

9

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)								
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**

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

11

12 **1 2. 生殖発生毒性試験**

13 **(1) 2 世代繁殖試験（ラット）**

14 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 :
 15 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。

16

17

1 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

2

3 各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

4 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
5 F₂雌雄で生存児体重減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物
6 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
7 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
8 た。繁殖能については、雄では投与に関連した影響は認められず、雌では750 ppm
9 投与群で妊娠期間延長等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、雄で本試
10 験の最高用量である750 ppm (P雄: 43.2 mg/kg 体重/日、F₁雄: 45.7 mg/kg 体重
11 /日)、雌で150 ppm (P雌: 12.9 mg/kg 体重/日、F₁雌: 12.7 mg/kg 体重/日) で
12 あると考えられた。(参照47、71)

13 (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。)

14

【事務局より】

WGで繁殖能に対する影響ありと判断されましたので、繁殖能に対する無毒性量を整理しまし
た。御確認ください。

15

16

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 ₁		親:F ₁ 、児:F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞脂肪増加 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	750 ppm 以下 毒性所見なし	750 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生存児体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生存児体重減少

	150 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし
--	---------------	--	--	--------	--------

1

2 (2) 発生毒性試験(ラット) ①

3 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
4 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。5 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
6 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、
7 生存胎児数減少、同腹児重量減少及び低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日
8 以上の投与群で胎盤重量増加が認められた。9 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欠損、肋
10 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。11 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
12 較で 5%増と僅かであったが、剖検時に胎盤の腫大が集中して観察される腹があっ
13 たことから、有害影響と判断された。14 本試験において、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胎盤重量の増加等が、64
15 mg/kg 体重/日投与群の胎児で肋骨変異等が認められたので、無毒性量は母動物で 4
16 mg/kg 体重/日(実投与量: 3.2 mg/kg 体重/日)²、胎児で 16 mg/kg 体重/日である
17 と考えられた。(参照 48、71)

【事務局より】

本試験冒頭の投与量に関する記載は本頁の脚注に記載しました。御確認ください。

18

19 (3) 発生毒性試験(ラット) ②

20 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
21 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。22 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
23 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。24 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
25 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
26 体重減少が認められた。27 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
28 れた。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なかったが、背景デ
29 ータ(最高で腹 0-4.76%、胎児 0-0.37%)を上回っていた。30 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
31 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
32 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

² 1 mg/kg 体重/日及び 4 mg/kg 体重/日投与群の実質投与量は、第 1 週で 1.4 mg/kg 体重/日(設定濃度の 140%)及び 3.2 mg/kg 体重/日(設定濃度の 79%)であったが、第 2 週及び第 3 週における投与量は許容範囲内であった。

1 上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

2 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
3 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
4 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で、低頻度ではあ
5 るが、水頭症の発症が認められた。（参照 83、84）

6
7 <発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の評価について>

8 本剤の経口投与でのウサギを用いた発生毒性試験として 5 試験 [12.(4)~(8)] の試
9 験成績が提出された。各試験の項では、当該試験から得られる無毒性量を記載してい
10 るが、自然発生が極めて稀である水頭症等については、5 試験を総合的に勘案し評価
11 を行うことが適切であると判断し、各試験の項において発生頻度を記載するとともに、
12 発生毒性試験（ウサギ）⑤の後ろに 5 試験のまとめを記載した。

13
14 **（4）発生毒性試験（ウサギ）①**

15 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、
16 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
17 実施された。

18 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
19 計数増加、同腹児総体重低下及び耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂
20 餌量減少が観察された。

21 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
22 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
23 は 2 例の胎児に無肢症/短指症（amelia/peromelia）、4 例に水頭症が認められた。
24 統計学的有意差はないが、水頭症はこのほかに 4 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例の
25 胎児に認められた。

26 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、胎児で着
27 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
28 重/日であると考えられた。（参照 51）

29
30 **（5）発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>**

31 ウサギを用いた発生毒性試験①[12.(4)]での低用量での影響を確認するため、
32 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
33 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）
34 が実施された。

35 母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

36 胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はなかったものの水頭症
37 が 2 例の胎児に認められた。また、同群では内臓異常として角膜/水晶体白濁が 9 例
38 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。

1 本試験における無毒性量は、母動物では本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日、胎
2 児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

3 4 (6) 発生毒性試験(ウサギ) ③

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
6 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。

7 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
8 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
9 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。

10 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
11 加が、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが水頭症(1 例)が認めら
12 れた。

13 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
14 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/
15 日であると考えられた。(参照 52)

16 17 (7) 発生毒性試験(ウサギ) ④

18 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、
19 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
20 実施された。

21 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
22 増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少及び平均胎児体重減少が認められた。

23 胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症(1 例)、肢/指低形成、前肢湾曲/後
24 肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常及び頸部椎骨成分不整骨化が観察された。また、
25 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、
26 それぞれ 1 例の胎児で認められた。

27 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、胎児で頬骨上
28 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/
29 日であると考えられた。(参照 53)

30 31 (8) 発生毒性試験(ウサギ) ⑤

32 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、
33 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
34 された。

35 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、
36 PLT 増加、血清中 ALP 増加が認められた。

37 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
38 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。

1 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
2 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
3 重/日であると考えられた。(参照 49)

4
5 <発生毒性試験(ウサギ)のまとめ>

6 ウサギを用いた発生毒性試験が合計で 5 試験[12.(4)~(8)]実施された。

7 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁は、1つの試験のみでの観察であり、
8 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も発現してい
9 ないことから、偶発所見であると判断した。

10 いずれの試験においても水頭症が発現した。表 34 に発生毒性試験(ウサギ)にお
11 ける水頭症の発現数が示されている。試験①においては 4 mg/kg 体重/日投与群で水頭
12 症が認められているが、10 mg/kg 体重/日投与群では認められず、明確な用量相関は
13 なく偶発的な所見とも考えられるが、他の 4 試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症
14 が発現しており、検体投与の影響も完全には否定できなかった。なお、試験④におい
15 ては 1 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、同試験では対照群におい
16 ては水頭症が認められていること、複数の試験における 2 mg/kg 体重/日投与群では水頭
17 症の発生は認められていないことから、自然発生奇形である可能性が高いと考えられ
18 た。

19 これら 5 試験の検討結果及びトリアゾール化合物がレチノイン酸の動態に影響する
20 との報告³を総合的に考慮して、食品安全委員会農薬専門調査会はウサギを用いた発生
21 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。

22
23 表 34 発生毒性試験(ウサギ)における水頭症の発現数

試験 番号	用量 (mg/kg 体重/日)										
	0	0.5	1	2	4	5	10	20	25	40	62.5
①	0				1		0		4↑		0
②	0			0	0		2				
③	0			0	0		1			3	
④	1	0	1	0			1			1	
⑤	0					0	1	0		1	

24 ↑ : $p \leq 0.05$ (Fisher 検定)

25
³ C. Roberts *et al.*, Human Molecular Genetics. (2006), Vol.15, No.23
G. B. Mulder *et al.*, TERATOLOGY. (2000), 62, 214-226
E. Menegola *et al.*, Reproductive Toxicology.(2006), 22, 186-195
F. D. Renzo *et al.*, Reproductive Toxicology.(2007), 24, 326-332

1 (9) 発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥<参考資料>⁴

2 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
3 [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]
4 して発生毒性試験が実施された。

5 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、
6 270 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。

7 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
8 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）
9 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。

10 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
11 では検体投与の影響は認められなかった。（参照 90、91）

【事務局より】

参考資料とした理由を脚注に記載しました。御確認ください。

12
13 1 3. 遺伝毒性試験

14 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
15 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
16 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
17 ウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されている。

18 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
19 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
20 他の試験は全て陰性であった。

21 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
22 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、
23 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
24 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
25 （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
26 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
27 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
28 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思
29 えられた。（参照 54～57、71）
30

⁴ 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暴露されたことが確認できないことから、参考資料とした。

1 表35 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> (WP2 <i>uvrA</i> /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</i> / <i>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マウス骨髄細胞 (一群雌雄各5匹)	400、1,000、2,000 mg/kg体重 (単回経口投与)	陰性

2 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

4 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
5 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36)(参照
6 58~61、71)

7

8

表36 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> (WP2 <i>uvrA</i> 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

9 注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

10

11 14. その他の試験

12 (1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)

13 メトコナゾール [*cis* 96.9%、*trans*<0.1% (以下「*cis* (ラセミ体)」という。)]、
14 メトコナゾール [*cis* 0.3%、*trans* 99.7% (以下「*trans* (ラセミ体)」という。)]
15 及びメトコナゾール [(-)*cis* 91% (以下「(-)*cis*」という。)] をそれぞれ 300、600
16 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
17 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、
18 *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*
19 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
20 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
21 照 62)

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
30
31
32
33
34
35
36
37
38

（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、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）減少及び 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及び 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）

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、肝比重量増加及び肝 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] 含量増加及び肝組織中過酸化脂質濃度（LPO）増加が認められた。（参照 65、71）

（5）免疫毒性試験（ラット）

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 37 参照] 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

1 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
2 間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

3 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
4 量に対照群との差は認められなかった。

5 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
6 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
7 頁）

8

9 **表 37 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

10

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M1、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 を超える代謝物はトリアゾール系農薬に固有なM35
10 及びM34であつた。

11 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
12 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、大麦(脱
13 穀種子)の 2.53 mg/kg であつた。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満
14 であつた。

15 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
16 化)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
17 遺伝毒性は認められなかつた。

18 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
19 /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
20 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、
21 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。

22 ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分
23 娩時死亡が認められた。これらは、17β-エストラジオール濃度低下などにより、分娩
24 の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

25 ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の成績についてあわせて検討したところ、
26 ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨
27 変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨
28 格異常等が認められた。

29 ウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体
30 白濁については、1つの試験のみの観察でありること、また、他の複数の試験では 10
31 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、偶発所見である
32 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用量
33 で認められた。水頭症発現に関連してウサギを用いた発生毒性試験はが合計で 5 試験
34 実施されたが、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
35 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
36 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
37 mg/kg 体重/日であつた。事務局修正

38 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ため農産物

1 | 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。
2 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表38に示されている。
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つ
4 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
5 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
6 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
7 mg/kg 体重/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うち最小値はウサギを用い
9 た発生毒性試験の2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数
10 100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

11

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	発生毒性試験
(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)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

12

13

1

表38 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 ⁵
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：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：4 (3.2)	母動物及び胎 児：64	母動物：胎盤重量 増加等胎児：肋骨 変異等

⁵ 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：平均胎児体重減少等 (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：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
	発生毒性試験⑤	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・胚吸収率増加 (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
--	-----------	--	------------------	------------------	----------

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

1
2
3
4

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

2

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-O-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-O-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				
					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							
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*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	135 ^{SC}	3	7	0.05	0.02	<0.01	<0.01	0.03*	0.07	0.04	<0.01	<0.01	0.05*
				14	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.03*	0.03	0.02	<0.01	<0.01	0.03*
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.03*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	90 ^{SC}	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) 2008年度	2	144~ 165 ^{SC}	3	7	0.12	0.01*	0.02	0.01*	0.08*	0.16	0.08	0.03	0.02*	0.10*
				14	0.05	0.03*	0.01	0.01*	0.04*	0.09	0.04	0.02	0.01*	0.05*
				21	0.06	0.03*	0.01	0.01*	0.04*	0.07	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

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	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
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
大麦 (脱穀種子) 2008年度	3	135 ^{SC}	3	7	0.52	0.39	0.12	0.10	0.49	0.48	0.36	0.13	0.08	0.44
				14	0.35	0.23	0.09	0.06	0.29	0.41	0.24	0.12	0.06	0.30
				21	0.41	0.18	0.04	0.05*	0.23*	0.28	0.15	0.07	0.04*	0.19*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	90 ^{SC}	3	7	0.15	0.11	0.03	0.02	0.12	0.14	0.12	0.04	0.04	0.16
				14	0.10	0.07	0.02	0.01	0.08	0.11	0.07	0.03	0.02	0.09
				21	0.33	0.17	0.07	0.04*	0.21*	0.33	0.16	0.07	0.04*	0.20*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	144 ^{SC}	3	7	0.15	0.10	0.03	0.02	0.12	0.11	0.07	0.03	0.02	0.09
				14	0.12	0.09	0.03	0.02	0.11	0.09	0.06	0.03	0.01	0.07
				21	0.07	0.05	0.02	0.01*	0.06*	0.07	0.04	0.02	0.01	0.05
みかん (果肉) 2002年度	2	250 ^{WDG}	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	250 ^{WDG}	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*

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							
なつみかん (全果実) 2002年度	2		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、SC : フロアブル剤
- 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 は全て定量限界未満 (<0.01 又は<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。
- 6

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	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）：Safepharm 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）：Safepharm 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）：Safepharm 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) : 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 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