

農薬評価書

メトコナゾール

2006年4月

食品安全委員会

目 次

目次	- 1 -
・ 審議の経緯	- 3 -
・ 食品安全委員会委員名簿	- 3 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 3 -
要約	- 4 -
． 評価対象農薬の概要	- 5 -
1． 用途	- 5 -
2． 有効成分の一般名	- 5 -
3． 化学名	- 5 -
4． 分子式	- 5 -
5． 分子量	- 5 -
6． 構造式	- 5 -
7． 開発の経緯	- 5 -
． 試験結果概要	- 6 -
1． ラットにおける動物体内運命試験	- 6 -
（1） 吸収・排泄	- 6 -
（2） 胆管挿管ラットにおける吸収・排泄	- 6 -
（3） 血漿中濃度推移・体内分布	- 6 -
（4） 代謝物同定・定量	- 7 -
2． 植物体内運命試験	- 8 -
（1） コムギにおける植物体内運命試験	- 8 -
（2） コムギにおける植物体内運命試験	- 9 -
（3） ミカンにおける植物体内運命予備試験	- 9 -
（4） ミカンにおける植物体内運命試験	- 9 -
3． 土壌中運命試験	- 10 -
（1） 好氣的土壌中運命試験	- 10 -
（2） 好氣的土壌中運命試験	- 10 -
（3） 土壌吸着試験	- 11 -
4． 水中運命試験	- 11 -
（1） 加水分解試験（予備試験）	- 11 -
（2） 水中光分解運命試験	- 11 -
5． 土壌残留試験	- 11 -
6． 作物残留試験	- 12 -
7． 一般薬理試験	- 13 -
8． 急性毒性試験	- 14 -
9． 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 14 -
10． 亜急性毒性試験	- 14 -

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	- 14 -
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	- 15 -
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	- 16 -
(4) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	- 17 -
1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 17 -
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	- 17 -
(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	- 17 -
(3) 91 週間発がん性試験 (マウス)	- 18 -
(4) 24 ヶ月間発がん性試験 (ラット)	- 19 -
1 2 . 生殖発生毒性試験	- 20 -
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	- 20 -
(2) 発生毒性試験 (ラット)	- 21 -
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 21 -
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 22 -
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 22 -
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 22 -
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 23 -
1 3 . 遺伝毒性試験	- 23 -
1 4 . その他の毒性試験	- 24 -
(1) 急性毒性試験 (ラット・異性体間比較)	- 24 -
(2) 13 週間亜急性眼毒性試験 (カニクイザル)	- 24 -
(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	- 24 -
(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)	- 25 -
(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]	- 25 -
(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]	- 26 -
. 総合評価	- 27 -
• 別紙 1 : 試験で使用した標識体及び原体一覧	- 31 -
• 別紙 2 : 代謝物/分解物略称	- 32 -
• 別紙 3 : 各種略称	- 33 -
• 別紙 4 : 作物残留試験成績	- 34 -
• 参照	- 35 -

< 審議の経緯 >

- 2003年 6月 12日 農薬登録申請（新規）
- 2004年 2月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（参照 1～67,71）
- 2004年 2月 19日 食品安全委員会第 33 回会合（要請事項説明）（参照 72）
- 2004年 4月 28日 農薬専門調査会第 10 回会合（参照 73）
- 2004年 9月 7日 追加資料提出（参照 74）
- 2004年 9月 22日 農薬専門調査会第 17 回会合（参照 75）
- 2005年 2月 8日 追加資料提出（参照 76）
- 2005年 3月 16日 農薬専門調査会第 27 回会合（参照 77）
- 2006年 1月 14日 追加資料提出（参照 78）
- 2006年 2月 1日 農薬専門調査会第 41 回会合（参照 79）
- 2006年 3月 9日 食品安全委員会第 134 回会合（報告）
- 2006年 3月 9日より 2006年 4月 5日 国民からの意見聴取
- 2006年 4月 19日 農薬専門調査会より食品安全委員会委員長へ報告

< 食品安全委員会委員名簿 >

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

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿* >

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

*：2006年 2月 1日現在

**：2005年 10月 1日～

要 約

トリアゾール系の殺菌剤である「メトコナゾール」(IUPAC : (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) について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(コムギ、ミカン)、土壌中運命、水中光分解、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性(ラット、イヌ)、発がん性(ラット、マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等であった。

試験結果から、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスに肝細胞腫瘍が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日をメトコナゾールの一日常容摂取量 (ADI) とした。

・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.248583-16-1)

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-yl)cyclopentanol

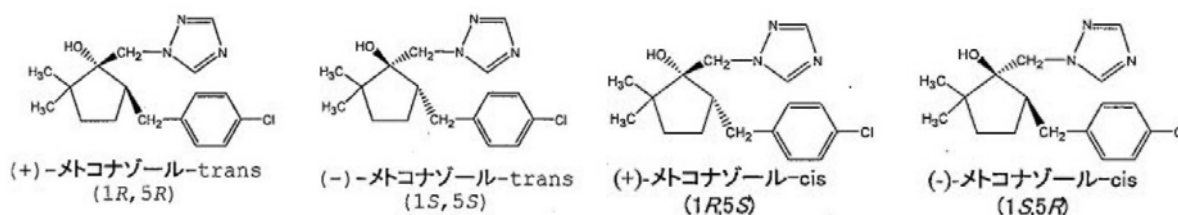
4. 分子式

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 年呉羽化学工業（株）により発見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中の 14 位の炭素原子の脱メチル化阻害である。メトコナゾールは隣り合う 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、1*R*, 5*S*体と 1*S*, 5*S*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 *cis* 体を 80～90%、*trans* 体を 10～20%含有している。

メトコナゾールはすでに、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、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、我が国では 2003 年 6 月に呉羽化学工業（株）（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく登録申請がなされている。（参照 1）

・ 試験結果概要

メトコナゾールは *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、以下単に「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。

各試験に用いた原体の *cis/trans* 比は別紙 1 のとおり。なお、各種代謝試験に使用した標識体は、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) である。

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/分解物及び各種略称は別紙 2 及び 3 に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 吸収・排泄

単回投与群では Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 164 mg/kg 体重 (高用量) の用量で経口投与し、反復投与群では非標識体のメトコナゾール (*cis/trans*:100/0) を 2mg/kg 体重の用量で 14 回反復経口投与後、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を同用量で単回経口投与し、Fischer ラット (1 群雌雄各 5 匹) を用いた動物体内運命試験 (吸収・排泄) が実施された。

低用量単回投与群では投与後 72 時間で、尿中に投与量の 14.8~25.9%、糞中に 67.1~80.3%が、高用量単回投与群では投与後 120 時間で、尿中に投与量の 13.6~28.4%、糞中に 65.5~81.3%が排出された。

反復投与群では投与後 96 時間で、尿中に投与量の 14.8~29.9%、糞中に 65.4~82.2%が排出された。(参照 2)

(2) 胆管挿管ラットにおける吸収・排泄

Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回強制経口投与し、胆管挿管した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (吸収・排泄) が実施された。

投与後 48 時間で、消化管吸収率 (胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの含量) は 86.8~96.7%であり、胆汁中へは投与量の 78.7~83.3%が排泄された。(参照 3)

(3) 血漿中濃度推移・体内分布

Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び 200mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与し、Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (血漿中濃度推移) が実施された。

血漿中放射能の最高濃度 (C_{\max}) は、低用量投与群で 0.25 時間後 (T_{\max}) に 0.19~0.25 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 4 時間後に 16.6~16.7 $\mu\text{g/g}$ であった。半減期 ($T_{1/2}$) は、低用量投与群で 20.0~33.6 時間、高用量投与群で 24.6~34.1 時間であった。

Cyc- ^{14}C -メトコナゾール の単回投与群及び反復投与群 (Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を低用量で 14 日間反復経口投与) の Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (体内分布) の主な組織の残留放射能は表 1 のとおりであった。(参照 4~6)

表1 主な組織の残留放射能 ($\mu\text{g/g}$ 臓器)

投与条件		血漿中最高濃度到達時		投与 72 時間後
単 回 投 与	低用量	雄	肝臓(5.31), 副腎(2.11)	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)	
	高用量	雄	脂肪(337), 肝臓(138), 副腎(124)	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)	
反 復 投 与	低用量	雄	肝臓(6.96), 副腎(5.25), 腎臓(1.00)	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)	

低用量：投与 0.5 時間後 (T_{max} 付近)、高用量：投与 4 時間後 (T_{max})

高用量は投与 120 時間後

別途、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール、を用いて単回投与及び反復投与試験を実施したが、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール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。

(4) 代謝物同定・定量

単回投与群では Tri- ^{14}C -メトコナゾール を 200mg/kg 体重 (高用量)、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 2mg/kg 体重 (低用量) 及び を 164mg/kg 体重 (高用量) で経口投与し、反復投与群では Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を 2mg/kg 体重/日 (低用量) で 14 日間反復経口投与後、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール を同用量で単回経口投与し、Fischer ラットを用いた動物体内運命試験 (代謝物同定・定量) が実施された。本試験に使用した試験設計の概要及び排泄物中の代謝物の割合は表 2 の通りであり、尿中から M12、M20 が、糞中からメトコナゾール、M1、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

表 2 代謝物同定・定量試験の試験設計概要及び排泄物中の代謝物の割合

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				
投与回数	単回	単回	単回	14 回 (非標識: cis100) +1 回 (標識体)
用量	高用量	高用量	低用量	低用量
投与量	200mg/kg 体重	164mg/kg 体重	2mg/kg 体重	2mg/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

排泄物採取 (糞・尿)	168 時間後まで		120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合 (%)								
排泄先	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール				2		1~2		
M1		14		15~21		12~13		8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	
M19		6		8		2~9		
M20	5							12
M12/M13								16~17

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によるカルボン酸 (M12) の生成と考えられた。(参照 7~10、69)

2. 植物体内運命試験

(1) コムギにおける植物体内運命試験

Tri-¹⁴C-メトコナゾール 及び Cyc-¹⁴C-メトコナゾール を出穂期に 1 回、135g ai/ha でコムギ (品種: 農林 61 号) に散布後、施用直後に茎葉部を、登熟期 (56 日後) には茎葉部を麦わら (葉、枝こを含む) 籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とし、コムギにおける植物体内運命試験が実施された。

施用直後の茎葉部、登熟期の麦わら、籾殻及び穀粒の総残留放射能 (TRR) は 2.8 ~ 3.0mg /kg、6.3 ~ 8.8 mg /kg、3.0 ~ 4.3 mg /kg、0.017 ~ 0.14 mg /kg であった。登熟期のコムギ全体の残留放射能の分布は、麦わら、籾殻及び穀粒で 94 ~ 95%、5 ~ 6%、0.01 ~ 0.05% であり、穀粒への残留はわずかであった。施用直後の茎葉部、登熟期の麦わら及び籾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 95 ~ 96%TRR、37 ~ 44%TRR、23 ~ 26%TRR 検出され、その他に 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、64%TRR (0.088mg /kg) 及び 17%TRR (0.024mg /kg) 検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性残留物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無いと考えられた。

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

(2) コムギにおける植物体内運命試験

小麦（品種：Avalon）を用いた圃場での代謝試験が実施された。Tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び Cyc-¹⁴C -メトコナゾール をそれぞれ 370g/ha、360g/ha 散布した。Tri-¹⁴C -メトコナゾール処理区では、穀粒中に 0.66 mg/kg の残留放射能が検出された。主要残留物は M35 が 0.46mg/kg と M34 が 0.16 mg/kg であった。麦わらの総残留放射能 (6.33mg/kg)のうち 10%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は、0.074mg/kg と微量であった。麦わら中の残留放射能 (5.88mg/kg)としてメトコナゾールが 1.9mg/kg、M11 及び M21 がおのおの 0.6mg/kg、そのほか微量の代謝物が多数検出された。(参照 12)

(3) ミカンにおける植物体内運命予備試験

Tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び Cyc-¹⁴C -メトコナゾール の処理液 (5%顆粒水和剤の 1000 倍液：200 g ai/ha に相当)を着色期の温州ミカン (品種：青島)の果実と葉の表面に滴下させ塗布し、ミカンにおける代謝試験の予備実験が行われた。

果実と葉を処理直後、21 日後 (収穫適期)、49 日後に収穫して残留放射能の分析を行った。果実と葉の表面をメタノールで洗浄し、果実は果皮と果肉に分けて分析した。処理直後の残留放射能は 0.26~0.28mg /kg、28 日後 0.24~0.28mg /kg、49 日後 0.36~0.39 mg /kg であった。葉では処理直後 8.0~12.4mg /kg、28 日後 8.4~11.8mg /kg、49 日後では 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、放射能の 49 ~ 53%TRR は果皮に残留し、果肉には 1%TRR が浸透した。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 が非抽出であった。果肉では 1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が非抽出であった。49 日後の果実の主要残留物はメトコナゾールであり、63~64%TRR が検出された。そのほか、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%検出された。ミカン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ず、残留していたメトコナゾールの立体異性体間の比率には変動がなかった。(参照 13)

(4) ミカンにおける植物体内運命試験

Tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び Cyc-¹⁴C -メトコナゾール を果実肥大期 (収穫約 2 ヶ月前)に 1 回、200g ai/ha で温州ミカン (品種：早生温州)に散布し、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、それぞれを検体とし、ミカンにおける植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉から回収された放射能の推移は表 3 のとおりであった。ミカン果実表面に散布されたメトコナゾールはミカン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、散布後 56 日で 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、散布後 56 日で 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、個々の量はいずれも 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無いと考えられた。

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

表 3 果実及び葉中の残留放射能の分布推移 (果実又は葉中の総残留放射能に対する割合%)

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

Tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び Cyc-¹⁴C -メトコナゾール を用いて、国内の軽埴土に乾土あたり 0.25mg/kg 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メトコナゾールの土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は 196 日後に総処理放射能 (TAR) の 49~60%に減少し、抽出不能残渣は 21~40%TAR に達した。二酸化炭素の 196 日間の累積発生量は 2.1 (Tri-¹⁴C -メトコナゾール) ~21 (Cyc-¹⁴C -メトコナゾール) %TAR であった。メトコナゾールは処理後 84 日までに 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 相の半減期は 14~22 日、第 2 相の半減期は 478-711 日であり、全体としての土壌中半減期は 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 (*trans/cis*) は、初期の 5~6 分の 1 から 196 日後 3~4 分の 1 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 日後でも処理量の 90%以上のメトコナゾールが残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は主に微生物活性によるものと考えられた。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土に 400 g ai/ha 相当量 (385 μg/ポット) の Tri-¹⁴C -メトコナゾール を添加し、120 日間グロースチャンバー内で試験が行われた。120 日後の土壌から 240 μg(62.3% TAR)の放射能が抽出された。このうち、142 μg(36.9%TAR)が、メトコナゾールであった。ラジオ LC-MS による分画から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 が 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に 2 箇所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二酸化炭素の発生が多い) 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

土壌吸着試験を 4 種類の土壌(2 種類の埴壌土(国内及び米国)、シルト質埴壌土(米国)、砂土(国内))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行われた。

Freundlich の吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{FOC} は *cis* 体で 362 ~ 1200、*trans* 体で 736 ~ 1310 であった。(参照 17)

4. 水中運命試験

(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 pH4.0(0.05M クエン酸緩衝液)、pH7.0(0.05M リン酸緩衝液)、pH9.0(0.05M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に濃度 4mg/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、メトコナゾールの水中加水分解試験(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% 以上であった。(参照 18)

(2) 水中光分解運命試験

Tri-¹⁴C-メトコナゾール を pH7.1 の蒸留水及び pH8.1 の自然水に濃度 5mg/L になるように加え、 25.2 ± 0.2 で 14 日間キセノン光照射 [300 ~ 800nm の範囲で 43.1W/m² (測定波長: 300 ~ 400nm): 太陽光照射 [東京、春(4 ~ 6月)] 77.6 日間に相当] し、メトコナゾールの水中光分解試験が行われた。

14 日後の蒸留水及び自然水中に 72 ~ 73% TAR のメトコナゾールが残存した。分解物として M20、M39 及び M38 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7% TAR (14 日後)、2.9% TAR (3 日後) 及び 3.5% TAR (5 日後)、自然水で 3.8% TAR (14 日後)、5.1% TAR (3 日後) 及び 3.3% TAR (5 日後) であった。その他 5 種類の分解物が未同定物質としてわずかに検出された(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、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

火山灰壤土、洪積埴壌土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。その結果は表 4 のとおりであり、メトコナゾールの推定半減期は 12～38 日であった。なお、分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。(参照 20)

表 4 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期
容器内試験	0.09mg/kg	火山灰壤土	38 日
		洪積埴壤土	12 日
圃場試験	135g ai/ha	火山灰壤土	25 日
		洪積埴壤土	29 日

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

コムギ、ミカン、夏ミカン、カボス、スダチを用いてメトコナゾール (cis 体及び trans 体の含量) 及び代謝物 M11、M21 (コムギ) 及び M30 (ミカン、夏ミカン、カボス、スダチ) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、コムギについては、溶媒下粉碎抽出した試料を酢酸エチル/ヘキサンに転溶後、ケイソウ土・シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフィーで cis 体及び trans 体を別々に定量し、それらの和をメトコナゾールの残留濃度とした。また、カンキツ類については、アセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム、グラファイトカーボンカラムで精製しガスクロマトグラフィーで分析するものであった。

メトコナゾールの最大残留値は、250g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 1 日目に収穫したミカンの果皮の 1.08mg/kg であったが、7 日目、14 日目にはそれぞれ 0.78mg/kg、0.63mg/kg と減衰した。代謝物 M11、M21 及び M30 はいずれの試料からも検出されなかった。(別紙 4)(参照 21、22)

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を表 5 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、予想される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、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仮定の下に行った。

表 5 食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (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	0.020	116.8	2.3	82.3	1.6	123.4	2.5	83.4	1.7
ミカンを除くかんきつ	0.07	2.5	0.18	1.5	0.11	3.5	0.25	2.3	0.16
合計			2.48		1.71		2.75		1.86

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用い

た（参照 別紙 4）。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 68～70）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）
- ・ミカン（果肉）は全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。
- ・ミカンを除くかんきつには夏ミカン、カボス、スタヂが含まれるが、残留値の最も高かったスタヂの 0.07 mg/kg を用いた。

7. 一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示すとおりであった。（参照 23）

表 6 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系 一般状態	マウス	雄 3 雌 3	0, 128, 320,800 2000	320	128	警戒性、受動性及び 正向反射の低下、歩 行失調
	ラット	雄 5	0, 128, 320,800 2000	320	128	正向反射の低下、警 戒性、受動性の低下、 歩行失調
体温	ラット			800	320	体温の低下
hexobarbital 誘発睡眠	マウス	雄 8	0, 0.3, 1, 3, 10	3	1	睡眠延長
循環器系 血圧・心拍数	ラット	雄 5	0, 128, 320,800 2000	320	128	血圧及び心拍数とも に低下
自律神経系 瞳孔径	ラット			800	320	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	マウス	雄 8	0, 128, 320,800 2000	-	2000	800mg/kg 以上で炭 末移行率の低下が見 られた。有意差無し
骨格筋握力	ラット			800	320	前後肢握力の低下
腎機能	ラット	雄 5	0, 51.2, 128,320, 800, 2000	320	128	尿 pH 上昇、尿蛋白の 増加

- ・検体はメトコナゾール原体 を用いた。
- ・コーンオイル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。

8. 急性毒性試験

メトコナゾール（原体）の Fischer ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、Fischer ラット及びニュージーランド白色ウサギを用いた急性経皮毒性試験及び SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 727 mg/kg 体重、雌で 595 mg/kg 体重、マウスの雄で 718 mg/kg 体重、雌で 410 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >2000 mg/kg 体重、ウサギの雌雄で >2000 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で >5.60 mg/L であった。（参照 24～28）

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 について SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。LD₅₀ はラットの雌雄で順に >2000 mg/kg 体重、>5000 mg/kg 体重、>2000 mg/kg 体重、>2000 mg/kg 体重及び >2000 mg/kg 体重であった。（参照 29～33）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

メトコナゾール（原体）のニュージーランド白色ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対する軽度の刺激性を認めた。（参照 34、35）

メトコナゾール（原体）の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）の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、67）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（1 群雌雄各 12 匹）を用いた混餌 [原体 : 0, 30, 300 及び 2000 ppm（第 1 週のみ 3000 : 体重の減少が認められたため）（雄 0, 4.6, 50.5, 341 mg/kg 体重/日、雌 0, 6.5, 60.7, 439 mg/kg 体重/日に相当）] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた主な所見を表 7 に示した。

表 7 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

2000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、MCV、MCH 減少、血清中 ALP 増加、肝腫大、脾腫大、白脾髄リンパ球過形成
2000 ppm 投与群雄	血清中塩素、無機リン増加、副腎比重量増加、脾臓比重量増加、精巣比重量増加、びまん性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇
2000 ppm 投与群雌	Ht 値、リンパ球減少、総白血球数、好中球増加、血清中 AST、ALT 及びカリウム増加、血清中カルシウム、総ビリルビン減少、卵巣重量減少
300 ppm 以上投与群雌雄	血清中総蛋白、総コレステロール減少、肝臓比重量増加
300 ppm 以上投与群雄	血清中 ALT、AST 及びクレアチニン増加、血清中総ビリルビン減少、脳比重量増加

300 ppm 以上投与群雌	脾比重量増加、肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上投与群雄	AST 増加

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、卵巣の実重量に有意差が認められたが、これらは体重差の影響と考えられた。

300 ppm 以上投与群雄、2000 ppm 投与群雌で血清中 AST、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、血清中 AST 増加が認められた。

本試験における無毒性量は、30 ppm 投与群の雄で AST 増加、300 ppm 投与群の雌で脾比重量増加等が認められたため、雄は 30 ppm 未満 (4.6 mg/kg 体重/日未満)、雌は 30 ppm (6.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38、67、69)

(2) 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・投与各群雌雄 10 匹) を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。メトコナゾール [原体 : 0, 30, 100, 300, 1000, 3000 ppm (雄 0, 1.94, 6.40, 19.2, 64.3, 193 mg/kg 体重/日、雌 0, 2.13, 7.19, 22.1, 71.4, 208 mg/kg 体重/日に相当)] は 30, 100 及び 300 ppm 投与群については飼料 1 kg あたり 5 ml のアセトンにより溶解した後、1000 及び 3000 ppm 投与群については乾燥状態で混入した。

各投与群で認められた主な所見を表 8 に示した。

表 8 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

3000 ppm 投与群雌雄	食餌効率の減少、Ht 減少、MCV 減少、血小板数減少、プレートレットクリット減少、血漿中 ALP、AST 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
3000 ppm 投与群雄	餌こぼし、Hb、MCH 及び MCHC 減少、平均赤血球直径減少、APTT 短縮、 γ -GTP 増加、血漿中クレアチニン減少、脾体重比重量 (以下「比重量」という) 増加、精巣絶対重量 (以下「実重量」という) 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
3000 ppm 投与群雌	体重増加抑制、摂餌量の減少、血漿中 TG、グルコース減少、血漿中グロブリン増加、卵巣実重量減少、肝臓小葉像明瞭、肝臓腫大、脾臓表面粗ぞう、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
1000 ppm 以上投与群雌雄	肝比重量増加、肝臓退色

1000 ppm 以上投与群雄	体重増加抑制、摂餌量減少、PT 延長、血漿中 ALT 増加、血漿中コレステロール・TG 減少、血漿中 グロブリン増加、肝臓小葉像明瞭、肝臓腫大、肝臓小葉中心性肝細胞肥大
1000 ppm 以上投与群雌	餌こぼし、Hb、MCH 及び MCHC 減少、平均赤血球直径減少、血漿中 -GTP 増加、肝細胞脂肪化
300 ppm 以上投与群雄	肝細胞脂肪化
300 ppm 以上投与群雌	脾比重量増加

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。

3000 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 aromatase 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 17 β -エストラジオール代謝亢進による血中 17 β -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。

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾比重量増加が認められたため、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、69)

(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 : 0, 60, 600, 6000 ppm (雄 0, 2.38, 23.1, 229 mg/kg 体重/日、雌 0, 2.47, 23.4, 212 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

6000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量及び摂餌量減少、水晶体の変性 (白内障) Hb、RBC 及び MCV 減少、PT 延長、血漿中 AST、ALP の増加、血漿中アルブミン、A/G 比の低下、水晶体の腫脹及び膨化、肝肥大及び脾臓の造血亢進及び血液残留が、雄で血小板数の増加、WBC 減少、血漿中 -GTP 増加、尿中ビリルビンの検出、肝比重量の増加が、雌で APTT の短縮、血漿中グルコースの低下、脾比重量及び甲状腺比重量増加が認められた。

6000 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 13 週間亜急性眼毒性試験 (14.(2)参照) 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、イヌに特有な症状と考えられた。また、6000 ppm 投与群雌雄で血漿中 ALP 増加が認められたが、これはびまん性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変化と考えられた。

本試験における無毒性量は、6000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量減少が認められたため、雌雄とも 600ppm (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、67、69)

(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌[原体 : 0, 50, 170, 500 ppm(雄0、4.84、15.7、47.1 mg/kg 体重/日、雌0、5.10、17.6、49.8 mg/kg 体重/日に相当)]投与による28日間亜急性神経毒性試験が実施された。

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

本試験における無毒性量は、170 ppm 投与群の雌雄で食餌効率減少が認められたため、雌雄ともに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。(参照41)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌[原体 : 0, 30, 300, 1000, 3000 ppm(雄0、1.1、12.1、39.0、111 mg/kg 体重/日、雌0、1.1、10.5、36.8、114 mg/kg 体重/日に相当)]投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

3000 ppm の雌雄で血小板数増加、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、脾色素沈着増加が、雄で体重増加量の低下、MCH、MCHC減少、WBC増加、血漿中クレアチニンホスホキナーゼ増加が、雌でHb、Ht値減少、血漿中ALP及びγ-GTP増加、眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生が認められた。1000 ppm 以上投与群の雌雄で血漿中ALP増加が認められた。

本試験における無毒性量は、1000 ppm 以上投与群の雌雄でALP増加が認められたことから、雌雄ともに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、67)

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)

Fischerラット(主群: 対照群雌雄各40匹、投与群雌雄各20匹、衛星群: 対照群雌雄各20匹、投与群雌雄各10匹)を用いた混餌投与による2年間慢性毒性試験が実施された。メトコナゾール[原体 : 0, 10, 100, 300, 1000 ppm(雄0、0.44、4.29、13.1、44.0 mg/kg 体重/日、雌0、0.52、5.27、16.0、53.8 mg/kg 体重/日に相当)]を飼料1 kgあたり5 mlのアセトンにより溶解して混餌投与した。各投与群で認められた主な所見を表9に示した。

表9 ラット2年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

1000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中TG減少、脾比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加
1000 ppm 投与群雄	グルコース・血漿中コレステロール・ビリルビン減少、血漿中蛋白・アルブミン増加、腎比重量増加、肝色素沈着(クッパー細胞性)、肺限局性リンパ球増生、肝細胞小増殖巣(空胞)
1000 ppm 投与群雌	血漿中コレステロール減少、血漿中γ-GTP増加、脳比重量減少、

	肝比重量増加、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空胞、単球増加
300 ppm 以上投与群雄	肝比重量増加、肝びまん性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帯肝細胞脂肪性大空胞
300 ppm 以上投与群雌	平均血小板容積減少、血漿中コレステロール、蛋白及びアルブミン減少

統計学的に有意な腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌でアルブミン減少等が認められたため、雌雄ともに 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、67、69)

(3) 91 週間発がん性試験 (マウス)

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 をアセトンにより溶解の後混入：0, 30, 300, 1000 ppm (雄 0、4.2、40.3、144 mg/kg 体重/日、雌 0、5.2、52.5、178 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 91 週間発がん性試験が実施された。腫瘍性病変以外では、表 10 の所見が認められた。

表 10 マウスを用いた 91 週間発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

1000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中 TG 減少、肝 (腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘤増加)、脾 (萎縮、退色)、肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、肝細胞小増殖巣
1000 ppm 投与群雄	血漿中 AST、ALT 増加、脾実重量減少、肝比重量増加、肝退色域増加、胸骨骨髓球過形成、大腿骨骨髓球過形成、肝臓洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着
1000 ppm 投与群雌	総白血球数増加、腎系球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加、肺白血球集簇増加
300 ppm 以上投与群雌雄	血漿中総コレステロール減少、肝細胞空胞化、肝臓肥大、脾萎縮/脾柱・間質明瞭化、副腎皮髄境界部色素沈着
300 ppm 以上投与群雄	総白血球数増加
300 ppm 以上投与群雌	血漿中 AST・ALT 増加、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

1000 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、1000 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、1000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、表 11 に示すとおり、統計学的に有意な差が認められた。

表 11 マウス肝細胞腫瘍発生率

性別	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
投与群 (ppm)	0	30	300	1000	0	30	300	1000
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**
担肝細胞腫瘍動物	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

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

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

本試験における無毒性量は、300 ppm 投与群の雄で総白血球数増加が、雌で肝比重量増加が認められたことから、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、67、69)

(4) 24 ヶ月間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 : 0, 100, 300, 1000 ppm (雄 0, 4.61, 13.8, 46.5 mg/kg 体重/日、雌 0, 5.51, 16.6, 56.2 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

腫瘍性病変以外では、表 12 の所見が認められた。

表 12 ラットを用いた発がん性試験で認められた毒性所見 (腫瘍性病変以外)

投与群	所見
1000 ppm 雌雄	体重増加量抑制、摂餌量減少、小赤血球症、肝比重量増加、肝細胞小増殖巣増加 (明細胞)、脾臓組織球集簇増加
1000 ppm 雄	副腎・腎比重量増加、肝細胞小増殖巣増加 (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
1000 ppm 雌	脾比重量増加、脾腫大
300 ppm 以上雄	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

腫瘍性病変について、顆粒性大リンパ球白血病 (LGL : Large granular lymphocytic) の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1000ppm 投与群雌にのみ有意に増加した (表 13)。

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%) の上限をわずかに上回るのみであること、公表文献における同系統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 1000ppm 群雌雄

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、偶発性の变化と判断した。

表 13 LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与群 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
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

*:Willams の多重比較法、 $p < 0.05$ 、

^P:Peto 検定、 $p < 0.01$

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化が、1000 ppm 投与群の雌で脾比重量増加が認められたため、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。(参照 45、46、67)

12. 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 : 0, 30, 150, 750 ppm : 表 14) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 14 2 世代繁殖試験 (ラット) 投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
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

表 15 の所見が認められた。

表 15 ラットを用いた 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

			750 ppm 投与群
親動物	P	雌雄	低体重、肝比重量増加、
		雄	小葉中心性肝細胞脂肪増加
		雌	卵巣比重量増加、小葉性肝細胞肥大、発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡・出産率低下
	F ₁	雌雄	低体重、脳実重量減少、腎比重量減少、
		雄	下垂体実重量減少、精嚢比重量増加、小葉中心性肝細胞脂肪増加
		雌	肝比重量増加、卵巣比重量増加、小葉性肝細胞肥大、脾うっ血増加、分娩時死亡・出産率低下
児	F ₁	雌雄	脾比重量増加

動物		雄	-
		雌	-
	F ₂	雌雄	死産児数増加、生存児体重減少
		雄	-
	雌	脾比重量増加	

本試験における無毒性量は、親動物では 750 ppm 投与群の雌雄で低体重が、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ため、親動物、児動物ともに雌雄で 150ppm (P 雄：8.49mg/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)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6-19 日の 14 日間にメトコナゾール (原体、1% メチルセルロース溶液に懸濁：0, 1, 4, 16, 64 mg/kg 体重/日) を強制経口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、補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少、低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では 64mg/kg 投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な穿孔、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。

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

本試験における無毒性量は、64 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存胎児数減少が、胎児で肋骨変異等が認められたため、母動物及び胎児で 16mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 48)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日の 23 日間にメトコナゾール (原体、0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁：0, 5, 10,20,40 mg/kg 体重/日) を強制経口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、血小板数増加、血清中 ALP 増加が認められた。胎児では 40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

本試験における無毒性量は、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ため、母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 49)

(4) 発生毒性試験(ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ(一群雌6匹)の妊娠7~19日の13日にメトコナゾール(原体、 : 0, 10, 28, 80 mg/kg 体重/日、 : 0, 10, 20, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁)を強制経口投与して発生毒性予備試験が実施された。

1) 原体

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。

2) 原体

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。

3) 原体

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。

本試験における無毒性量は、28 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・吸収胚率増加等が認められたため、母動物及び胎児で10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照50)

(5) 発生毒性試験(ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ(一群雌16~17匹)の妊娠7~19日の13日にメトコナゾール(原体 : 0, 4, 10, 25, 62.5 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁)を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下、耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察されたほか、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められたほか、同群では2例の胎児に無肢症/奇肢症、4例に水頭症が認められた。

本試験における無毒性量は、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少が、胎児で着床後胚死亡率増加等が認められたため、母動物及び胎児で10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照51)

(6) 発生毒性試験(ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ(一群雌16匹)の妊娠7~19日の13日にメトコナゾール(原体 : 0, 2, 4, 10, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁)を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

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

増加が認められた。

本試験における無毒性量は、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で偶発性奇形（水頭症等）の増加が認められたため、母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 52）

（7）発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランド白色ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日の 13 日にメトコナゾール（原体：0, 0.5, 1, 2, 10, 40 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース溶液に懸濁）を強制経口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。

本試験における無毒性量は、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児で頬骨上顎骨結合異常等が認められたため、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 53）

13．遺伝毒性試験

メトコナゾール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びメトコナゾール（原体）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ている。チャイニーズハムスター CHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、小核試験を含め、その他の試験はすべて陰性であった。（表 16）

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみでわずかな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものである。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するげっ歯類を用いる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（2000 mg/kg）まで試験がなされており、陰性の結果が得られている。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 16 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 （+/-S9） （参照 54）	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株	31.25～5000（ μ g/プレート）	陰性

	染色体異常試験 (+/-S9) (参照 55)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)	-S9mix : 1.56 ~ 5.0 +S9mix : 6.25 ~ 35.0 (μ g/プレート)	陽性 (+S9)
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験 (参照 56)	SD ラット一群雄 3 匹 (肝細胞)	400, 1000, 2000 (mg/kg 体重、単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 57)	CD1 マウス雌雄各 5 匹	400, 1000, 2000 (mg/kg 体重、単回経口投与)	陰性

メトコナゾールの代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。(表 17)(参照 58 ~ 61、71)

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	用量 (μ g/プレート)	結果
代謝物 M1 (参照 58)	復帰突然 変異試験 (+/-S9)	<i>S.typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	15 ~ 5000	陰性
代謝物 M12 (参照 59)			15 ~ 5000	陰性
代謝物 M34 (参照 60)			15 ~ 5000	陰性
代謝物 M35 (参照 61)			156 ~ 5000	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 存在下

14 . その他の毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット・異性体間比較)

メトコナゾール(*cis* 96.9%、*trans*<0.1% (以下「*cis*(ラセミ体)」という))、メトコナゾール (*cis* 0.3%、*trans* 99.7% (以下「*trans*(ラセミ体)」という))及びメトコナゾール (-)*cis* 91% (以下「(-)*cis*」という))をそれぞれ 300, 600, 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 900mg/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) 13週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 : 25mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間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見られなかった。(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 : 0, 30, 150, 750 ppm (0, 1.82, 8.89, 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/プロジェステロン濃度比 (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、チトクローム P-450 増加が認められた。

P-450 アイソザイム 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 日においてもプロジェ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。

本試験における無毒性量は 150 ppm(8.89 mg/kg 体重/日)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 : 0, 30, 300, 1000 ppm (4.49, 47.6, 151 mg/kg 体重/日に相当)] を 2 週間混餌投与した。1000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中総コレステロール減少、肝比重量増加、肝 PCNA 標識率増加が、300 ppm 以上投与群で、血漿中総ビリルビン値減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増加 (ミクロソーム蛋白量、P-450、ECOD、PROD)、P-450 分子種 [CYP1A1(1000 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。

本試験における無毒性量は 30 ppm(4.49 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 65、71)

(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]

1989JMPPR 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 日間の試験では、20000 ppm(雄 : 1510 mg/kg 体重/日、雌 : 1680 mg/kg 体重/日)投与群で成長阻害、尿素減少、ALT 増加が認められた。5000 ppm(400 mg/kg 体重/日)以上投与群の雌で TG 減少が認められた。

イヌを用いた 90 日間の試験では、20000 ppm 投与群で体重減少、摂餌量減少が認められた。

無毒性量は 8000 ppm(200 mg/kg 体重/日)であった。

ラットの2世代繁殖試験では、10000 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、トランスフォーメーションアッセイ、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)

(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 1750 mg/kg 体重、マウス LD₅₀ は 1350 mg/kg 体重、ウズラ LD₅₀ は >316 mg/kg 体重、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)

・総合評価

別添に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の評価を実施した。

代謝試験は、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 3,5 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。

ラットを用いた動物体内運命試験を実施したところ、血漿中濃度は単回投与の低用量投与群で 0.25 時間後、高用量投与群で 4 時間後に最高値に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.19 ~ 0.25 $\mu\text{g/g}$ 及び 16.6 ~ 16.7 $\mu\text{g/g}$ であり、 $T_{1/2}$ は 20.0 ~ 33.6 時間及び 24.6 ~ 34.1 時間であった。主な排泄経路は糞中であった。120 時間後には、尿中に投与量の 14.8 ~ 25.9%、糞中に 67.1% が排泄された。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かった。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物は M12、M20 であった。糞中からはメトコナゾールがわずかに検出され、主要代謝物は M1、M12 及び M19 であった。主要代謝経路は水酸化及びそれに続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられた。

コムギ及びミカンを用いた植物体内運命試験が実施されたところ、コムギでは穀粒中への放射能残留が極めて低く、抽出された放射能の主要成分は Tri- ^{14}C -メトコナゾールに固有な M35 及び M34 であり、メトコナゾールはほとんど検出されなかった。M35 (トリアゾールアラニン) は 1989 JMPR レポートによると NOAEL が 200 mg/kg 体重/日であると評価されている。ミカンでは処理時間とともにメトコナゾールがミカン表面から果皮に移行するが、果肉中にはほとんど移行せず、代謝分解も緩慢であり、メトコナゾールのほかに 10% TRR を越える代謝物は検出されなかった。植物体内運命試験がコムギ及びミカン以外で実施されていないことから、暴露評価可能な作物の範囲は穀類 (稲を除き、さとうきびを含む) 及びかんきつ類が妥当であると考えた。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は好氣的条件下で 49 ~ 74 日であった。

水中加水分解の予備試験が実施されたところ、メトコナゾールは加水分解しないことが明らかとなった。

水中光分解試験が実施されたところ、光により分解され、春期における東京 (北緯 35°) の太陽光に換算した半減期は 159 日であった。

火山灰壤土、洪積埴土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 (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) が実施されたところ、メトコナゾールの推定半減期は 12 ~ 38 日であった。なお、分解物 M12、M13 及び M30 はいずれの試料からも検出されなかった。

コムギ、ミカン、夏ミカンを用いてメトコナゾール (*cis* 体及び *trans* 体の含量) 及び代謝物 M11、M21 (コムギ) 及び M30 (ミカン、夏ミカン) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、メトコナゾールの最大残留値は、250 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 1 日目に収穫したミカンの果皮の 1.08 mg/kg であったが、7 日目、14 日目にはそれぞれ 0.78 mg/kg、0.63 mg/kg と減衰した。代謝物 M11、M21 及び M30 は検出されなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトコナゾール (*cis* 体と *trans* 体の含量) と設定した。

メトコナゾールの急性経口 LD_{50} はラットの雄で 727 mg/kg 体重、雌で 595 mg/kg 体重、マ

ウスの雄で 718 mg/kg 体重、雌で 410 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ はラット及びウサギの雌雄で >2000 mg/kg 体重、急性吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で > 5.60 mg/L であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスの雄で 4.6 mg/kg 体重/日未満、雌で 6.5 mg/kg 体重/日、ラットで 6.40 mg/kg 体重/日、イヌで 23.1 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4.2 mg/kg 体重/日、ラットで 4.29 mg/kg 体重/日、イヌで 10.5 mg/kg 体重/日であった。ラットには発がん性は認められなかった。

マウス雄の亜急性毒性試験の無毒性量は 4.6 mg/kg 体重/日未満であったが、より長期のマウス雄での発がん性試験の無毒性量がそれより低い 4.2 mg/kg 体重/日であったので、この結果からマウス雄の無毒性量を 4.2 mg/kg 体重/日と定めた。

マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1000 ppm (144 mg/kg 体重/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、後述するように生体で特に問題となるような遺伝毒性が発現することはないものと考えられることから、マウスにおける肝腫瘍発生には閾値があり、無毒性量を設定することは可能と考えられた。

メトコナゾールはラット・マウス・イヌにおいてコレステロール合成抑制、肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞増殖能を有することが示唆された。各種亜急性毒性試験及び慢性毒性試験における貧血及び造血に関する所見については、本剤の 14 α -demethylase 活性阻害によるコレステロール合成抑制により赤血球膜の脆弱化から軽度の小球性低色素性貧血がもたらされ、その代償性作用として造血亢進が生じる可能性が考えられたが、原因は明らかにならなかった。イヌで認められた眼の水晶体の異常は、カニクイザルでは認められなかった。

2 世代繁殖試験における無毒性量はラットで 8.49 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験における親動物に対する無毒性量はラットで 16 mg/kg 体重/日、ウサギで 4 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

メトコナゾールは、肝臓薬物代謝酵素誘導の結果、妊娠後期における血清中ステロイドホルモンを変調させる可能性が示唆されたが、その無毒性量はラットで 150 ppm (8.89 mg/kg 体重/日) であった。

遺伝毒性試験では、*in vitro* 及び *in vivo* で各試験が実施されており、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において S9mix 存在下で陽性であったが、強いものとは考えられず、また十分高用量まで試験された小核試験で陰性であったことを含め総合的に判断して、生体で特に問題となるような遺伝毒性が発現することはないものと考えられた。

代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。各試験における無毒性量は表 18 の通りであった。

表 18 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：4.6 未満 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7	雄：AST 増加 雌：脾比重量増加等
	91 週間発がん 性試験	雄：4.2 雌：5.2	雄：40.3 雌：52.5	雄：総白血球数増加 雌：肝比重量増加等
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾比重量増加
	28 日間亜急性 神経毒性試験	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	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加等 雌：アルブミン増加等
	24 ヶ月間発がん 性試験	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞化 雌：脾比重量増加 発がん性は認められない
	2 世代繁殖試 験	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 雄雌：低体重 児動物 F ₁ 雌雄：脾比重量増加 F ₂ 雌雄：生存児体重減少
	発生毒性試験	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 胎児：肋骨変異等 催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	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・胚吸収率増加等 催奇形性は認められない
	発生毒性試験	母動物及び胎児： 10	母動物及び胎児： 28	母動物：体重増加抑制等 胎児：同腹児数減少 催奇形性は認められない
	発生毒性試験	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：着色後胚死亡率増加等 催奇形性は認められない
	発生毒性試験	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：偶発性奇形（水頭症等）の増加等 催奇形性は認められない

¹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	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 催奇形性は認められない
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加量減少
	52週間慢性毒性試験	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP増加

食品安全委員会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量（ADI）を設定した。

ADI	0.04 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）	4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

< 別紙 1 : 試験で使用した標識体及び原体一覧 >

代謝試験

標識体番号	放射化学的純度(%)	<i>cis/trans</i> 比
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.3	79 / 21
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.9	79 / 21
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	98.8	85 / 15
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	98.2	100 / 0
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.4	100 / 0
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.4	79 / 21
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.3	81 / 19
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	>99	>99 / < 1
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	96.4	84.4/15.6
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	99.0	78.5/21.5
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	96.1	86.5/13.5
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	97.0	82.3/17.7
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	99.0	98 / 2
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	96.1	83.4/16.6
Cyc- ¹⁴ C -メコナゾール	98.0	84.7/15.3
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	98.2	81.6/18.4
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	99.0	81 / 19
Tri- ¹⁴ C -メコナゾール	97.6	85 / 15

トリアゾール 1 位のメチルの炭素に ¹³C 安定同位体含有

毒性試験

原体番号	<i>cis/trans</i> 比
原体	79.8 / 15.5 ¹⁾
原体	83.7 / 13.7
原体	76.5 / 18.0 ²⁾
原体	83.13 / 15.86
原体	85.7 / 13.9
原体	96.9 / <0.1
原体	91 / 0
原体	0.3 / 99.7
原体	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。

< 別紙 2 : 代謝物/分解物略称 >

略称	化学名
M1	(1 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i>)-5-(4-クロロベンジル)-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
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>)-[(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	-アミノ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロピオン酸

< 別紙 3 : 各種略称 >

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
ECOD	エトキシクマリン- <i>O</i> -脱アルキル化酵素活性
-GTP	-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	血色素量
Ht	ヘマトクリット値
HGB	血色素量
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
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシクマリン- <i>O</i> -脱アルキル化酵素活性
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
TG	トリグリセリド
WBC	白血球

< 別紙 4 : 作物残留試験成績 >

作物残留試験成績 (コムギ)

作物名 実施年	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					
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) 1999年	2	135	2 2	13~14 20~21	0.020	0.011	0.006	0.006	0.021	0.020
					0.010	0.009	<0.01	<0.0075	0.020	0.016

注)・代謝物 M11 及び M21 は全て検出限界以下 (<0.02) であった。

- ・一部に検出限界以下 (<0.005、<0.01 及び <0.02) を含むデータの平均値は 0.005、0.01 及び 0.02 として計算した。
- ・異なる検出限界値 (<0.01 及び <0.005) を含み、全て検出限界以下の場合、最高値は <0.01 を、平均値は異なる検出限界値の平均を採用した。
- ・試験には液剤を用いた。

作物残留試験成績 (カンキツ類)

作物名 実施年	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					
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ミカン (果肉) 2002年	2	250	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
ミカン (果皮) 2002年	2	250	2	1	0.91	0.60	0.17	0.11	1.08	0.73
				7	0.64	0.45	0.14	0.08	0.78	0.55
				14	0.52	0.36	0.11	0.07	0.68	0.45
夏ミカン (果肉) 2002年	2	250~300	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
夏ミカン (果皮) 2002年	2	250~300	2	14	0.06	0.04	<0.02	<0.02	0.08	0.06
				21	0.06	0.03	<0.02	<0.02	0.08	0.05
				28	0.10	0.04	<0.02	<0.02	0.12	0.06
夏ミカン (全果実) 2002年	2	250~300	2	14	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.03
				21	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.03
				28	0.04	0.02	<0.02	<0.02	0.05	0.04
カボス (全果実) 2002年	1	320	1	14	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.07	0.07
				21	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.05
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
スタチ (全果実) 2002年	1	250	1	14	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.05
				21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04

注)・代謝物 M30 は全て検出限界以下 (<0.02) であった。

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、を付した。
- ・試験には顆粒水和剤を用いた。
- ・夏ミカン全果実については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果比の重量比から、残留値を算出した。

< 参照 >

- 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、一部公表予定(HP:<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 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 Research Center(英国)、1990-1992年、未公表
- 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):ハンチンドンリサーチセンター(英国)、1991年、未公表
- 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対応):Sittingbourne Research Center(英国)、1990年、未公表
- 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対応):残留農薬研究所、2002年、未公表
- 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対応):Sittingbourne Research Center(英国)、1992年、未公表
- 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):Sittingbourne Research Center(英国)、1992年、未公表
- 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):Sittingbourne Research Center(英国)、1992年、未公表
- 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):Sittingbourne Research Center(英国)、1991年、未公表
- 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 Research Limited、1990年、未公表
- 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
- 12 コムギにおける代謝試験(GLP対応):Sittingbourne Research Centre(英国)、1991年、未公表
- 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
- 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
- 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
- 16 好氣的条件下での土壌分解経路(GLP対応):Sittingbourne Research Center(英国)、1992年、未公表
- 17 土壌吸着試験(GLP対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 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
- 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、未公表
- 20 メトコナゾールの土壌残留試験:(株)クレハ、1999年、未公表
- 21 メトコナゾールの作物残留試験:(株)クレハ、1999年、未公表
- 22 メトコナゾールの作物残留試験:(株)クレハ、2002年、未公表

- 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、未公表
- 24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 26 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 27 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 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
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1997 年、未公表
- 31 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 32 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 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、未公表
- 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
- 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
- 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、未公表
- 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
- 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、未公表
- 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 Research Centre（英国）、1991 年、未公表
- 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、未公表
- 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 Ltd.、2002 年、未公表
- 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、未公表
- 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 Research Centre（英国）、1992 年、未公表
- 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、未公表
- 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 Centre（英国）、1992 年、未公表

- 46 Haseman et al, 1990 年, Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In: Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell, Montgomery, Mackenzie, Eds.), pp557-564. Academic Press.
- 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、未公表
- 48 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd.、2002 年、未公表
- 49 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc.、1997 年、未公表
- 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) の影響に関する予備試験 : Huntingdon Research Centre、1990 年、未公表
- 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験 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre、1991 年、未公表
- 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 対応) : Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 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 (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 54 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Sittingbourne Research Centre (英国)、1990 年、未公表
- 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) : Sittingbourne Research Centre、1991 年、未公表
- 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 Research Laboratories、1995 年、未公表
- 57 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
- 58 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 59 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 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、未公表
- 62 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1989 年、未公表
- 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) 新日本科学安全性研究所、2002 年、未公表
- 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定 : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 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 : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表

- 66 Evaluation Part "Triazolyl Alanine" : JMPR、1989 年、
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr15.htm>
- 67 「RTECS」より : CDC(米国)、1997 年、<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3a1330.html>
- 68 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
- 69 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
- 70 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
- 71 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 33 回会合資料 1-1
(HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai33/dai33kai-siryou1-1.pdf>)
- 72 「メトコナゾール」の食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 7 条第 1 項の規定に基づき、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 33 回会合資料 1-2 (HP : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai33/dai33kai-siryou1-2.pdf>)
- 73 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会
(HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai10/index.html>)
- 74 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
- 75 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会
(HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)
- 76 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
- 77 第 27 回食品安全委員会農薬専門調査会
(HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai27/index.html>)
- 78 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
- 79 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会
(HP : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai41/index.html>)