

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

VII. 4. 参考

1) の安全性 (資料 2-30-①)

出典：100-2 Pesticide Residues in Food - 1989 Evaluation Part II : Toxicology (1990)
P237-244 JMPR

JMPR でのコメント

の吸収および排泄は速く、主として未代謝の親化合物が尿中に排泄される。少量は N-アセチル代謝物として排泄される。

この化合物は試験した動物種において、急性毒性は低い。

ラットの 90 日間の試験において、20,000ppm 投与群で成長阻害が見られた。さらに、血中のトリグリセリドと尿素が減少し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが増加した。トリグリセリドの減少は、5,000ppm 投与群の雌でも見られた。無毒性量 (NOAEL) は 1,250ppm で、100 mg/kg 体重に相当する。イヌの 90 日間の試験で、食餌中 20,000ppm 投与群で体重の減少と摂餌量の減少が見られた。無毒性量 (NOAEL) は 8,000ppm で、200 mg/kg 体重に相当する。

2 世代、1 世代 2 同腹子を使ったラットの繁殖毒性試験において、子と同腹子の体重は最高投与量 10,000ppm (500 mg/kg 体重に等しい) で減少した。ラットで催奇形性影響は誘導されなかったが、最高投与量で骨化の遅延が報告されている。無毒性量は 100 mg/kg 体重であった。

入手できた全ての vitro および vivo の短期試験を評価し、委員会として遺伝毒性はないと結論した。

委員会としては入手できた全てのデータから、トリアゾール殺菌剤の使用により生成するの残留による毒性的ハザードは起こらないと結論した。

以上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2) の安全性 (資料 2-30-②)

出典： 1. ICSC カード
2. RTECS
3. SRC PhysProp Database
4.

[物性]

[毒性]

- ・ラット急性経口毒性 $LD_{50}=1,750$ mg/kg
- ・マウス急性経口毒性 $LD_{50}=1,350$ mg/kg
- ・ラット反復投与経口毒性(26週間) 最低影響投与量 364 mg/kg
- ・ウズラ急性経口毒性 $LD_{50}>316$ mg/kg

[その他]

以上

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3) メトコナゾール原体のウサギの妊娠に及ぼす影響

(資料 2-30-③)

1. 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

<試験実施番号 SLL 178/90154>

試験機関 : Huntingdon Research Centre
[非 GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

検体純度 : KNF-S-474 の 3 種異性体

WL136184/シス体

WL161053/(-)シス体

WL153996/トランス体

供試動物 : New Zealand White ウサギ, 16~24 週齢, 体重 3.0~4.0 kg,
異性体ごとに 1 群当り交配雌 6 匹

投与期間 : 妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法 : 各検体を 1% メチルセルロース水溶液に懸濁し, WL136184/シス体及び
WL161053/(-)シス体は 10, 28 及び 80 mg/kg/日の用量を, WL153996/トランス
体は 10, 20 及び 40 mg/kg/日の用量を, 妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間, 2
mL/kg の容量で毎日 1 回強制経口投与した (交配日を妊娠 0 日とした)。3 つの
異性体共通の対照群として, 交配雌 6 匹の動物に媒体の 1%メチルセルロース水
溶液を同様に投与した。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

以上の結果をまとめると、以下の所見が3種類の異性体それぞれの投与に関連していると考えられた：

(i) シス体

80 mg/kg/日群

- 食欲不振と排糞減少及び耳介温度低下
- 妊娠7から9日の体重減少とその後の体重増加抑制
- 妊娠末期にかけて5匹の動物中4匹にみられた流産

28 mg/kg/日群

- 耳介温度低下
- 投与初期の軽度体重減少
- 同腹児数と同腹児体重の減少を伴う胚・胎児死亡率の増加
- 胎児1匹に両側後肢趾欠損、同腹児の他の1匹にはドーム状頭蓋（水頭症の疑い）もみられた

10 mg/kg/日群

- 有害影響なし

(ii) (-)シス体

80 mg/kg/日群

- 投与初期の食欲不振と排糞減少及び耳介温度低下
- 投与初期の軽度体重減少
- 同腹児数と同腹児体重の減少および胚・胎児死亡率の顕著な増加

28 mg/kg/日群

- 耳介温度低下
- 摂餌量の極軽微な減少

10 mg/kg/日群

- 有害影響なし

(iii) トランス体

何れの用量（すなわち10、20及び40mg/kg/日）でも投与に関連した明らかな影響はみられなかった

従って、今回の比較試験では、シス体と(-)シス体成分には胚/胎児毒性のあることが示されたが、トランス体では投与に関連した明らかな影響はみられないと結論された。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-④)

2. 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

<試験実施番号 SLL 162/179/167/161/891207>

試験機関：Huntingdon Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

1. Part 1 (SLL 162) - 本試験

検体純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ，16～24 週齢，体重 3.5～4.1kg，
1 群当り交配雌 16-17 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体を 1% メチルセルロース水溶液に懸濁し，0，4，10，25 及び 62.5 mg/kg/日の用量を，妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間，2 mL/kg の容量で毎日 1 回強制経口投与した（交配日を妊娠 0 日とした）。対照群の動物には，媒体の 1% メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

62.5 mg/kg/日群では、母動物に、食欲不振、糞排泄減少、耳介温度低下などの症状がみられ、投与初期（投与開始は妊娠7日）に摂餌量及び体重の顕著な減少が認められた。また、流産及び全胚吸収雌数が増加し、後期胚死亡数、着床後胚死亡率の顕著な増加及び生存胎児数、同腹児総体重の顕著な減少が観察された。検査した胎児では、奇形及び骨格異常を示す胎児の頻度が増加した。

25 mg/kg/日群では、投与初期に軽度の摂餌量減少（わずかな体重増加量減少を伴う）及び奇形を示す胎児頻度の増加がみられた。また、2例の胎児に無肢症/奇肢症、4例に水頭症が認められた。さらに、高用量ほど明確ではなかったが以下の変動も検体によるものと思われた。①わずかに少ない胎児数を伴う後期胚死亡/着床後死亡数のわずかな増加。②対照群より低い平均同腹児体重。

10及び4 mg/kg/日群では、対照群と比べ、初期体重増加量、同腹児数及び同腹児総体重の僅かな低下ならびに後期胚死亡や着床後胚死亡（10 mg/kg/日群のみ）の僅かな増加がみられたが、検体投与によるものとの結論は出せなかった。また、10 mg/kg/日群の形態異常胎児頻度は対照群と同じかそれより低かったが、4 mg/kg/日群での奇形胎児の発生頻度は高く、水頭症も1胎児に認められた。この4 mg/kg/日群での奇形についても検体投与によるかどうかの結論は出せなかった。

以上の結果から、62.5 mg/kg/日の用量は、一般状態での症状、摂餌量及び体重の減少、胚・胎児死亡の増加、生存胎児の体重減少、形態異常の高い発生頻度といった明瞭な影響を示すと考えられた。25 mg/kg/日の用量では検体による確実な反応があると推定できたが、10及び4 mg/kg/日の用量でのデータには一貫性がなく、認められた影響が検体投与によるかどうかの結論は出せなかった。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2. Part 2 (SLL 179) – 追加試験

検体純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ，16～24 週齢，体重 3.1～3.9kg，
1 群当り交配雌 18-19 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体を 1% メチルセルローズ水溶液に懸濁し，0，2，4 及び 10 mg/kg/日の用量を，妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間，2 mL/kg の容量で毎日 1 回強制経口投与した（交配日を妊娠 0 日とした）。対照群の動物には，媒体の 1%メチルセルローズ水溶液を同様に投与した。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

今回の試験では、親動物に対する検体投与の影響は認められなかった。

一般状態、摂餌量、体重及び体重増加量、剖検所見はいずれの用量群でも対照群とほぼ同じであった。親動物の3匹が死亡したが、10 mg/kg/日群の2匹は投与時の挿管エラーによるものであり、2 mg/kg/日群の1匹は投与開始前に死亡したもので、いずれも検体の毒性による死亡とは考えられなかった。また、0、4及び10 mg/kg/日群で1匹ずつの流産がみられたが、投与との関連は認められなかった。さらに、胎児に関する母動物の腹データにおいても用量に関連する変化は認められなかった。

生存胎児における奇形の発生頻度は、0、2、4及び10 mg/kg/日群でそれぞれ3/98、5/116、5/132及び9/110で、10 mg/kg/日の用量でやや高かった。他の腹データで明確な支持データが得られていないことから、今回の試験におけるこの所見は偶発性のものと考えることができる。しかし、前回の試験（SLL/162、パート1）で62.5及び25 mg/kg/日群で奇形発生頻度が増加したこと及び10 mg/kg/日と4 mg/kg/日の用量で低い発生率ではあるが投与に関連した影響がみられたことを考慮すると、この所見を無視することはできないであろう。2 mg/kg/日群の生存胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

2つの試験（SLL/162及びSLL/179）の結果から、4及び10 mg/kg/日でみられた影響と投与との関連性は不明確ではあるが、結論として、2 mg/kg/日の用量が無影響量（NOEL）と考えられた。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-⑤)

3. 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

<試験実施番号 SLL 212/205/91408>

試験機関：Huntingdon Research Centre
[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

1. Part 1 (SLL 212) - 本試験

検体純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ，16～24 週齢，体重 3.0～4.2 kg，
1 群当り交配雌 16 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体を 1% メチルセルロース水溶液に懸濁し，0，2，4，10 及び 40 mg/kg/日
の用量を，妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間，毎日 1 回 2 mL/kg の容量で強制
経口投与した（交配日を妊娠 0 日とした）。対照群の動物には，媒体の 1%メチ
ルセルロース水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；

試験期間中，一般状態及び死亡について毎日 1 回観察して所見を記録した。各動物の体
重を入荷日(妊娠 0 日)と妊娠 2，7，9，11，15，20，24 及び 29 日に測定した。摂餌量を
妊娠 0～6，7～8，9～10，11～14，15～19，20～23 及び 24～28 日の各期間について計測
した。

妊娠 29 日に母動物を頸椎脱臼で安楽死させ，剖検した。卵巣と子宮について，黄体数，
生存胎児の数と子宮内位置，胚・胎児死亡の数と子宮内位置，胎児の個体別体重及び胎児
の異常を測定・観察した。胚・胎児死亡については，剖検時に胎盤のみ見られる初期死亡
と胎盤と胚遺残物の見られる後期死亡に分けた。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児；

生存胎児について外表を調べた後、ペントバルビタールナトリウムの胸腔内投与によって安楽死させ、体重を測定した。その後、開腹して内臓異常検査と性の判定を行った。胎児の皮膚を除去し、内臓を取り出した後固定した。前頭-頭頂骨縫合部で頭に断面を入れて脳の異常を調べた後、透明化と染色を行って骨格検査を実施した。

胎児の形態変化については以下の3つに分類した。

奇形：稀なものまたは恐らく致命的となるもの。たとえば無肢症や外脳症。

異常：正常とは異なるが比較的よく出現するもの。たとえば胆嚢の変異や半椎。

変異：対照群の胎児にもよく認められる形態変化で、永久的なもの（例えば過剰肋骨）または発生過程にあるもの（例えば胸骨分節の未骨化）など。

試験結果：概要を以下の表に示す。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

母動物；

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	40	
1 群当り雌数	16	16	16	16	16	
非妊娠雌数	2	0	0	2	4	
生存胎児保有雌数	14	16	16	14	12	
一般状態： 耳介温度低下(3回以上)	2	4	3	4	↑7♣	
摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	↓11-14日 (♣)	↓7-8日, 9-10日, 11-14日 (♣)	
妊娠 7-19 日の摂餌量 (%対照群)	—	117	112	92♣	71♣	
体重	—	有意差なし	有意差なし	↓9日; ↓11日 (♣)	↓9日, 11日, 15日; ↓20日, 24 日, 29日 (♣)	
妊娠 7-9 日の体重増加量 (g)	43	14	29	-15♣	-116♣	
着床 所見	検査腹数	14	16	16	14	12
	黄体数 [♠]	10.3	11.6	11.8	↑12.6	↑11.8
	着床数 [♠]	8.7	9.5	9.4	↑11.1	↑9.8
	着床前胚死亡率(%) [♠]	15.3	16.4	19.8	10.5	15.6
	着床後胚死亡合計数 [♠]	0.9	1.2	1.0	1.1	↑4.1♣
	初期胚死亡数 [♠]	0.4	0.6	0.6	0.4	0.4
	後期胚死亡数 [♠]	0.5	0.6	0.4	0.8	↑3.7♣
	着床後胚死亡率(%) [♠]	9.9	11.0	10.7	10.3	↑40.7♣
	生存胎児数 [♠]	7.8	8.3	8.4	9.9	5.8♣
	同腹児総体重(g) [♠]	349.7	368.4	368.5	415.8	237.6♣
胎児体重(g) [♠]	45.7	45.0	44.7	42.0	42.1♣	
性比(%雄) [♠]	54.8	54.6	52.1	55.0	48.5	
胎児所見\検査胎児数	109	133	135	139	69	
(内)水頭症	0	0	0	1♣	3♣	
無肢(指)/短肢(指)	0	2♣	0	1♣	0	
肝臓の異常	2	5	3	2	↑9♣	

♠ 平均。

♣ 検体の影響と考えられる所見。

♣ 検体との関連が疑われる所見。

統計検定：胎児所見以外は腹単位で対照群と比較。

Williams 検定：摂餌量（妊娠 0-6 日を共変量とした）、体重（妊娠 7 日を共変量とした）。

Shirley 検定：黄体数，着床数，着床前胚死亡率，着床後胚死亡率，胚死亡数，生存胎児数，同腹児総体重，胎児体重，性比。

Fisher 検定（申請者実施）：一般状態，胎児所見。

↑↓：P≤0.05 ↑↑↓：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児；
奇形及び異常の群別まとめ

投与量 (mg/kg /日)	胎児数							
	奇形			異常 ^a				
	検査数	合計数	平均%	検査数	外表/内臓		骨格	
					合計数	平均%	合計数	平均%
0	109	F 1	0.9	108	8	S 7.5	23	S 21.2
2	133	3	2.1	130 ^b	15	11.5	20	16.2
4	135	2	1.3	133	12	9.9	18	13.6
10	139	5	4.2	134	8	5.9	23	16.5
40	69	↑9	8.9	60	12	24.4	21	33.7

平均%：腹あたりの平均発生頻度。

^a 奇形胎児を除く。

^b 顕微解剖用にブアン液で固定した胎児 1 例含む（この胎児の骨格検査なし）。

Fisher 検定：奇形 (F), ↑: $P \leq 0.01$ で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

Shirley 検定：異常 (平均%, S), 対照群と比較して統計学的に有意差なし ($P > 0.05$)。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

奇形（内臓及び骨格検査）

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	40
検査胎児 (腹) 数	109 (14)	133 (16)	135 (16)	139 (14)	69 (12)
奇形のある胎児 (腹) 数	1 (1)	3 (3)	2 (2)	5 (4)	↑9 (6)
<u>頭部</u>					
水頭症/内水頭症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
無頭症	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋骨変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
頭頂骨部分的癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<u>頸部</u>					
髄膜瘤	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>胸部</u>					
大動脈/肺動脈奇形	0 (0)	1 ^b (1)	1 ^d (1)	0 (0)	0 (0)
頸胸部動脈奇形	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
心室中隔欠損	0 (0)	2 ^{bc} (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心臓回転異常	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心室拡大/縮小	0 (0)	0 (0)	1 ^d (1)	0 (0)	0 (0)
脊柱側彎症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
胸骨二分	0 (0)	2 ^{bc} (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>腹部/腰部</u>					
臍ヘルニア	0 (0)	2 ^{ac} (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脾臓無形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
生殖腺無形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
臍の頭方偏位	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹壁菲薄化	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>仙尾部</u>					
潜在性二分脊椎	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
短尾	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<u>四肢</u>					
前肢彎曲	0 (0)	3 ^{abc} (3)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
欠指症	0 (0)	2 ^{bc} (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
短指症	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
重複爪	0 (0)	1 ^b (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腕骨無形成	0 (0)	1 ^c (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
橈骨無形成	0 (0)	1 ^c (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肩甲骨低形成	0 (0)	1 ^c (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

括弧内の数値は腹数を表す。

^{a b c d} : それぞれ同一の胎児に認められた。

Fisher 検定 (申請者実施)

↑: $P \leq 0.01$ で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

内臓異常

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	40
検査胎児 [†] (腹) 数	108 (14)	130 (16)	133 (16)	134 (14)	60 (12)
内臓異常のある胎児 ^{**} (腹) 数	8 (5)	15 (8)	12 (10)	8 (6)	↑12 (8)
<u>頭部</u>					
眼球：角膜/水晶体の曇り/白濁	0 (0)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	2 (2)
虹彩出血	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
側脳室拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<u>頸部</u>					
喉頭/食道変形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺低形成	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>胸部</u>					
大動脈/肺動脈異常	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頸胸部動脈異常	4 (3)	10 (5)	4 (4)	6 (4)	2 (2)
無気肺	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺副葉無形成	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
肺隣接のう胞	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<u>腹部</u>					
肝臓：分葉異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	↑6 (↑5)
被膜下のう胞	0 (0)	2 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
被膜下退色部	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
暗色突出	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全体的異常	2 (2)	3 (3)	3 (2)	2 (2)	↑7 (5)

括弧内の数値は腹数を表す。

[†]：奇形胎児を除く。

^{**}：胎児は1つ以上の異常を有することがある。

Fisher 検定（申請者実施）

↑：P≤0.05 ↑↑：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

骨格異常

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	40
検査胎児 [†] (腹) 数	108 (14)	129 (16)	133 (16)	134 (14)	60 (12)
骨格異常のある胎児 [‡] (腹) 数	23 (10)	20 (11)	18 (9)	23 (10)	↑21 (8)
<u>頭部</u>					
縫合骨	2 (2)	2 (2)	6 (4)	3 (3)	3 (2)
頬骨・上顎骨結合	4 (4)	12 (7)	5 (3)	11 (4)	↑7 (4)
頭蓋骨不整骨化	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	↑5 (5)
縫合不整	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭頂骨・頭頂間骨結合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
小泉門拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<u>頸部</u>					
椎骨成分不整骨化	4 (2)	1 (1)	8 (2)	4 (3)	6 (5)
椎骨成分の癒合/結合	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
頸肋	7 (4)	↓1 (1)	↓1 (1)	3 (2)	↓0 (0)
<u>胸部</u>					
椎骨成分不整骨化	3 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
肋骨：分岐/癒合	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
低形成/短縮/変形	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	↑4 (3)
無形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
過剰肋骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
14 対	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
肋軟骨成分不整	3 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
胸骨：過剰胸骨分節	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	↑5 (1)
胸骨分節の癒合/結合	3 (2)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
胸骨分節の変形/断片化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
軽微な背腹歪曲	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<u>腰部</u>					
椎骨成分不整骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過剰胸・腰椎 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	↑5 (3)
<u>仙尾部</u>					
尾椎不整	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

括弧内の数値は腹数を表す。

[†]：奇形胎児を除く。

[‡]：胎児は1つ以上の異常を有することがある。

Fisher 検定（申請者実施）

↑↓：P≤0.05 ↑：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

骨格変異

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	40
検査胎児数 [†]	108	129	133	134	60
12 肋骨	47.7	43.8	53.2	39.8	43.5
13 肋骨	52.3	56.2	46.8	60.2	56.5
胸骨分節					
正常な胸骨分節の胎児	70.2	68.1	84.0	83.2	87.5
胸骨分節変異を示す胎児	29.8	31.9	16.0	16.8	12.5
未骨化	18.4	17.9	7.3	11.5	8.1
低形成	10.7	11.1	6.6	1.4	2.2
非対称/二分 (F)	3.5	4.3	2.7	4.0	3.3

表中の数値は腹あたりの平均発生頻度 (%)。

[†] : 奇形胎児を除く。

Shirley 検定または Fisher 検定 (F) : 対照群と比較して統計学的に有意差なし (P>0.05)。

母動物に対する検体投与の影響は、40 及び 10 mg/kg/日群で明瞭に認められた。

40 mg/kg/日群では、投与初期（投与開始は妊娠 7 日）に顕著な摂餌量減少を伴う体重減少が観察され、その後回復したが、試験期間の最後まで低体重であった。また、耳介温度低下が投与後に散発的に認められた。妊娠 29 日の剖検時の検査で、子宮内後期胚死亡の増加、生存胎児数の減少に反して胎児体重の減少、及び奇形胎児、肝臓異常、骨格変化の高い発生率がみられた。

10 mg/kg/日群では、投与初期の摂餌量減少を伴う体重減少と、その後投与期間最後（妊娠 19 日）まで続く低体重が観察された。妊娠 29 日の剖検時の検査では、1 例ずつの胎児に内水頭症と短指症がみられた。

4 及び 2 mg/kg/日群では、母動物に対して検体投与の影響は認められなかった。しかし、2 mg/kg/日群の 2 例の胎児（別々の腹）では、今回の試験の 10 mg/kg/日群でみられたような四肢または指の低形成がみられた。

以上の結果から、40 及び 10 mg/kg/日の用量で母動物に対して明瞭な影響が認められ、10 mg/kg/日は毒性量であると結論される。しかし、2 mg/kg/日での所見はどちらにも解釈できることから、今回の試験におけるこの所見が検体投与に起因した変化であるか、あるいは偶発的な変化であるかについては明らかにできなかった。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2. Part 2 (SLL 205) - 用量設定試験

検体純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ，16～24 週齢，体重 3.1～4.1 kg，
1 群当り交配雌 8 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体を 1% メチルセルロース水溶液に懸濁し，0，2，4，10，25 及び 40 mg/kg/日の用量を，妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間，毎日 1 回 2 mL/kg の容量で強制経口投与した（交配日を妊娠 0 日とした）。対照群の動物には，媒体の 1% メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；

試験期間中，一般状態及び死亡について毎日 1 回観察して所見を記録した。各動物の体重を入荷日（妊娠 0 日）と妊娠 2，7，9，11，15，20，24 及び 29 日に測定した。摂餌量を妊娠 0～6，7～8，9～10，11～14，15～19，20～23 及び 24～28 日の各期間について計測した。

妊娠 29 日に母動物を頸椎脱臼で安楽死させて，剖検した。卵巣と子宮について，黄体数，生存胎児の数と子宮内位置，胚/胎児死亡の数と子宮内位置，胎児の個体別体重及び胎児の異常を測定/観察した。胚/胎児死亡については，剖検時に胎盤のみ見られる初期死亡と胎盤と胚遺残物の見られる後期死亡に分けた。

胎児；

生存胎児について外表を調べた後，ペントバルビタールナトリウムの胸腔内投与によって安楽死させ，体重を測定した。その後，開腹して内臓異常検査と性の判定を行った。胎児の皮膚を除去し，内臓を取り出した後固定した。前頭-頭頂骨縫合部で頭に剖面を入れて脳の異常を調べた後，透明化と染色を行って骨格検査を実施した。

胎児の形態変化については以下の 3 つに分類した。

奇形：稀なものまたは恐らく致命的となるもの。たとえば無肢症や外脳症。

異常：正常とは異なるが比較的よく出現するもの。たとえば胆嚢の変異や半椎。

変異：対照群の胎児にもよく認められる形態変化で，永久的なもの（例えば過剰肋骨）または発生過程にあるもの（例えば胸骨分節の未骨化）など。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

試験結果：概要を以下の表に示す。

母動物：

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	25	40	
1 群当り雌数	8	8	8	8	8	8	
非妊娠雌数	0	1	3	2	1	0	
生存胎児保有雌数	8	7	5	6	7	8	
一般状態： 耳介温度低下 (3 回以上)	1	1	1	2	3 [■]	↑7 [▲]	
摂餌量	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	↓7-8 日 [▲] ； ↑20-23 日	
妊娠 7-14 日の摂餌 量(%対照群)	—	110	106	99	94	81 [▲]	
体重	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	
妊娠 7-9 日の 体重増加量(g)	-20	10	1	49	-27 [■]	-72 [▲]	
着床所見	検査腹数	8	7	5	6	7	8
	黄体数 [▲]	11.1	12.3	11.2	11.3	9.7	11.1
	着床数 [▲]	9.5	11.4	10.8	9.8	8.7	9.0
	着床前胚死亡率 (%) [▲]	14.8	7.1	3.7	10.1	10.5	18.7
	着床後胚死亡合 計数 [▲]	0.6	1.3	0.8	0.7	2.0	↑5.1 [▲]
	初期胚死亡数 [▲]	0.4	0.6	0.4	0.3	0.9	0.5
	後期胚死亡数 [▲]	0.3	0.7	0.4	0.3	1.1	↑4.6 [▲]
	着床後胚死亡率 (%) [▲]	6.5	10.7	8.1	6.6	21.0	↑58.0 [▲]
	生存胎児数 [▲]	8.9	10.1	10.0	9.2	6.7 [▲]	↓3.9 [▲]
	同腹児総体重(g) [▲]	392.4	422.3	432.5	396.7	306.7 [▲]	↓155.8 [▲]
胎児体重(g) [▲]	44.7	42.4	43.9	43.7	46.4	41.1 [▲]	
性比(%雄) [▲]	42.6	33.4	41.1	46.3	38.8	41.6	
胎児所見\検査胎児数	71	71	50	55	47	31	
水頭症	0	0	0	1 [▲]	↑3 [▲]	0	
奇肢/短肢	0	0	0	1 [▲]	0	↑3 [▲]	
肝臓の異常	0	0	1	0	↑3 [▲]	↑5 [▲]	

[▲] 平均。

[▲] 検体の影響と考えられる所見。

[■] 検体との関連が疑われる所見。

統計検定：胎児所見以外は腹単位で対照群と比較。

Williams 検定：摂餌量（妊娠 0-6 日を共変量とした）、体重（妊娠 7 日を共変量とした）。

Shirley 検定：黄体数，着床数，着床前胚死亡率，着床後胚死亡率，胚死亡数，生存胎児数，
同腹児総体重，胎児体重，性比。

Fisher 検定（申請者実施）：一般状態，胎児所見。

↑↓：P≤0.05 ↑↓：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児；

奇形及び異常の群別まとめ

投与量 (mg/kg /日)	胎児数							
	奇形			異常 ^a				
	検査数	合計数	平均%	検査数	外表/内臓		骨格	
					合計数	平均%	合計数	平均%
0	71	1	1.0	70	1	1.0	11	15.7
2	71	4	6.5	67	4	5.2	14	17.4
4	50	2	3.3	48	4	8.5	5	10.3
10	55	3	5.4	52	2	3.5	8	15.0
25	47	3	6.9	44	3	6.0	13	31.0
40	31	3	7.4	28	↑6	↑28.1	↑12	43.8

平均%：腹あたりの平均発生頻度。

^a 奇形胎児を除く。

Shirley 検定：平均%。

Fisher 検定（申請者実施）：合計数/検査数。

↑：P≤0.05 ↑↑：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

奇形（内臓及び骨格検査）

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	25	40
検査胎児（腹）数	71(8)	71(7)	50(5)	55(6)	47(7)	31(8)
奇形のある胎児 （腹）数	1(1)	4(2)	2(1)	3(3)	3(2)	3(3)
<u>頭部</u>						
水頭症	0(0)	0(0)	0(0)	1 ^c (1)	3(2)	0(0)
鼻骨・切歯骨癒合	0(0)	0(0)	0(0)	1 ^c (1)	0(0)	0(0)
小眼球症	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
<u>胸部</u>						
大動脈/肺動脈奇形	0(0)	1(1)	0(0)	1 ^c (1)	0(0)	0(0)
頸胸部動脈奇形	1(1)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
複数の不整椎骨	0(0)	0(0)	1 ^b (1)	0(0)	0(0)	0(0)
脊柱側彎症	0(0)	0(0)	1 ^b (1)	0(0)	0(0)	0(0)
<u>腰部</u>						
臍ヘルニア	0(0)	1 ^a (1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<u>四肢</u>						
前肢彎曲	0(0)	2 ^a (2)	0(0)	0(0)	0(0)	1 ^d (1)
奇肢症	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
短指症	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	2 ^d (2)

括弧内の数値は腹数を表す。

^{a b c d} : それぞれ同一の胎児に認められた。

Fisher 検定（申請者実施）：対照群と比較して統計学的に有意差なし（P>0.05）。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

内臓異常

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	25	40
検査胎児 [†] (腹) 数	70 (8)	67 (7)	48 (5)	52 (6)	44 (7)	28 (8)
内臓異常のある胎児 [‡] (腹) 数	1 (1)	4 (2)	4 (3)	2 (2)	3 (2)	↑6 (4)
頭部						
眼球：虹彩出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
胸部						
頸胸部動脈異常	1 (1)	3 (2)	3 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
無気肺	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
腹部						
肝臓：分葉異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	↑4 (3)
被膜下のう胞	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
被膜下退色部	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (1)
壊死部	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
全体的異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (2)	↑5 (3)
胆のう位置異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
のう胞性卵巣	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

括弧内の数値は腹数を表す。

[†]：奇形胎児を除く。

[‡]：胎児は1つ以上の異常を有することがある。

Fisher 検定（申請者実施）

↑：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

骨格異常

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	25	40
検査胎児 [†] (腹) 数	70 (8)	67 (7)	48 (5)	52 (6)	44 (7)	28 (8)
骨格異常のある胎児 ^{††} (腹) 数	11 (6)	14 (3)	5 (3)	8 (3)	13 (7)	↑12 (5)
<u>頭部</u>						
縫合骨	1 (1)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
頬骨・上顎骨結合	6 (3)	4 (2)	3 (2)	↓0 (0)	3 (2)	6 (3)
頭蓋骨不整骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
縫合不整	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<u>頸部</u>						
椎骨成分不整骨化	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)
椎骨成分の癒合/結合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頸肋	0 (0)	↑9 (2)	0 (0)	0 (0)	↑4 (2)	↑3 (2)
<u>胸部</u>						
肋骨：						
低形成/短縮/変形	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
無形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
肋軟骨成分不整	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	3 (3)	1 (1)
胸骨：						
過剰胸骨分節	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)
胸骨分節の癒合/結合	2 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (1)	0 (0)
胸骨分節の変形/断片化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
<u>腰部</u>						
過剰胸・腰椎 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
胸腰椎減数 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>四肢</u>						
指骨低骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

括弧内の数値は腹数を表す。

†：奇形胎児を除く。

††：胎児は1つ以上の異常を有することがある。

Fisher 検定（申請者実施）

↑↓：P≤0.05 ↑：P≤0.01 で対照群と比較して統計学的に有意差あり。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児（続き）；

骨格変異

投与量 (mg/kg/日)	対照 (0)	2	4	10	25	40
検査胎児数 [†]	70	67	48	52	44	28
12 肋骨	36.8	70.3	37.1	38.9	50.4	34.4
13 肋骨	63.2	29.7	62.9	61.1	49.6	65.6
胸骨分節						
正常な胸骨分節の胎児	88.8	66.1	75.6	83.6	87.2	93.8
胸骨分節変異を示す胎児	11.2	33.9	24.4	16.4	12.8	6.3
未骨化	1.3	23.9	11.7	8.8	4.8	3.1
低形成	6.6	7.6	7.6	4.1	3.2	3.1
非対称/二分	4.7	2.4	6.9	5.9	4.9	0.0

表中の数値は腹あたりの平均発生頻度 (%)。

[†]：奇形胎児を除く。

Shirley 検定：対照群と比較して統計学的に有意差なし (P>0.05)。

母動物に対する検体投与の影響は、40 及び 25 mg/kg/日群で明瞭に認められた。

40 mg/kg/日群では、投与開始後 8 日間に顕著な摂餌量減少が観察され、投与開始後 3 日間では体重減少が観察されたが体重はその後回復した。また、耳介温度低下が投与後に散発的に認められた。妊娠 29 日の剖検時の検査及びその後の内臓検査・骨格検査で、子宮内後期胚死亡の増加、胎児数の減少、胎児体重の減少、同腹児総体重の減少及び奇肢症・短指症の奇形胎児、肝臓異常、骨格変化の高い発生率がみられた。

25 mg/kg/日群では、投与開始後 3 日間に軽度の体重減少が観察されたがその後回復し、対照群との差がなくなった。また、特に投与開始第 1 週に耳介温度低下の発生頻度が軽度増加した。剖検時検査及び内臓検査・骨格検査では、子宮内胚死亡の増加とそれに伴う胎児数や同腹児総体重の減少、水頭症の奇形胎児数増加及び肝臓異常や骨格変化の発生数の軽度増加がみられた。

10 mg/kg/日群では、母動物に対する明瞭な影響は認められなかったが、別々の 2 腹で 1 例ずつの胎児に水頭症と短指症がみられた。

4 及び 2 mg/kg/日群では、母動物及び胎児に対して検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、胚・胎児発生毒性試験 (SLL/212, パート 1) における用量として 0, 2, 4, 10 及び 40 mg/kg/日を選択した。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-⑥)

4. 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

<試験実施番号 SLL 236/920867>

試験機関：Huntingdon Research Centre
[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ，16～24 週齢，体重 3.45～4.1 kg，
1 群当り交配雌 18～19 匹

投与期間：妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間

投与方法：検体を 1% メチルセルロース水溶液に懸濁し，0，0.5，1，2，10 及び 40 mg/kg/日の用量を，妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間，2 mL/kg の容量で半量ずつに分けて毎日 2 回，強制経口投与した（交配日を妊娠 0 日とした）。2 回の投与間隔は 5 時間以上とした。対照群の動物には，媒体の 1%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

母動物に対する検体投与の影響は、40 mg/kg/日群で明瞭に認められた。

40 mg/kg/日群では、投与初期（投与開始は妊娠7日）に顕著な摂餌量減少を伴う体重減少が観察され、その後回復した。試験期間の最後数日に体重増加量がやや低下したが、胎児数と胎児体重の減少によると思われた。妊娠29日の剖検時の検査で、子宮内後期胚死亡の増加、生存胎児数のわずかな減少、平均胎児体重の減少、同腹児総体重の減少、及び奇形、骨格異常を示す胎児数の増加がみられた。このうち3例の胎児には、以前の試験でみられた特異的な変化（水頭症及び指の低形成）が認められた。

10 mg/kg/日以下の用量群では母動物に対する検体投与の影響はみられなかった。

10及び2 mg/kg/日群では、奇形の発生頻度は対照群と同じかむしろ低かったが、10 mg/kg/日群の胎児1例に水頭症が、また、2 mg/kg/日群の1例に軽度の指低形成を示す所見が認められた。10 mg/kg/日群では骨格異常にもわずかの増加がみられた。

低用量群（1及び0.5 mg/kg/日群）では、子宮内生存、胎児の発育及び形態発生などで判断されるように胚・胎児に対する検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、検体の40 mg/kg/日の用量で、母動物に明瞭な影響（投与初期の食欲不振と体重減少）が認められ、胚・胎児死亡の増加、生存胎児の平均体重減少、形態異常を示す胎児数の増加がみられた。これらは、同じ検体で以前に実施した試験で見られた所見と同様であった。10及び2 mg/kg/日群では母動物に影響は認められなかったが、両群の胎児1例ずつに今回及び以前の試験の40 mg/kg/日群と同様の形態異常が認められた。しかしこれらの所見はどちらにも解釈することができ、検体投与との関連を結論づけることはできなかった。低用量群（1及び0.5 mg/kg/日群）では、母動物ないし胎児に対して検体投与の影響はみられなかったので、無影響量は1 mg/kg/日と結論された。