

（案）

## 農薬評価書

# メトコナゾール （第5版）

2014年8月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

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

1	8. 急性毒性試験	ARfD エンドポイント検討	27
2	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験		28
3	10. 亜急性毒性試験		28
4	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	ARfD エンドポイント検討	28
5	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	ARfD エンドポイント検討	29
6	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	ARfD エンドポイント検討	30
7	(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	ARfD エンドポイント検討	31
8	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験		32
9	(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	ARfD エンドポイント検討	32
10	(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	ARfD エンドポイント検討	33
11	(3) 2年間発がん性試験(ラット)	ARfD エンドポイント検討	33
12	(4) 21か月間発がん性試験(マウス)	ARfD エンドポイント検討	34
13	12. 生殖発生毒性試験		36
14	(1) 2世代繁殖試験(ラット)		36
15	(2) 発生毒性試験(ラット)①	ARfD エンドポイント検討	37
16	(3) 発生毒性試験(ラット)②	ARfD エンドポイント検討	38
17	(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	ARfD エンドポイント検討	38
18	(5) 発生毒性試験(ウサギ)②<①の追加試験>		39
19	(6) 発生毒性試験(ウサギ)③	ARfD エンドポイント検討	39
20	(7) 発生毒性試験(ウサギ)④	ARfD エンドポイント検討	40
21	(8) 発生毒性試験(ウサギ)⑤	ARfD エンドポイント検討	40
22	(9) 発生毒性試験(経皮投与:ウサギ)⑥<参考資料>		41
23	13. 遺伝毒性試験		42
24	14. その他の試験		43
25	(1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)		43
26	(2) 90日間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)		43
27	(3) ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含		
28	量の測定		43
29	(4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験(マウス)		44
30	(5) 免疫毒性試験(ラット)		44
31			
32	Ⅲ. 食品健康影響評価		45
33			
34	・別紙1:代謝物/分解物略称		54
35	・別紙2:検査値等略称		55
36	・別紙3:作物残留試験成績(国内)		57
37	・別紙4:作物残留試験成績(海外)		60
38	・参照		65
39			

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：小麦及びかんきつ類）
- 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72）
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照73）、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：大麦及び麦類（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74～76）
- 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77）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照78）

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設定の要請（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79～83）
- 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の要請（とうもろこし及びなたね）
- 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
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（報告）
- 2013年 6月 18日 から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 7月 25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
- 2013年 7月 29日 第483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92）

1

2 ー第4版関係ー

- 2013年 9月 17日 インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー、ばれいしょ等）
- 2013年 12月 20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1220第8号）、関係書類の接受（参照93、94）
- 2014年 1月 7日 第499回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 3月 24日 第508回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照95）

3

4 ー第5版関係ー

- 2014年 2月 27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：たまねぎ）
- 2014年 5月 12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0512第2号）

2014年	5月	14日	関係書類の接受（参照 96～100）
2014年	5月	20日	第 514 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	7月	30日	第 108 回農薬専門調査会幹事会
2014年	8月	20日	第 110 回農薬専門調査会幹事会
2014年	8月	20日	第 111 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

4

5 <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

6

(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	

1

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(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	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

2

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清

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\*\*\*

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

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

1

(2012年3月31日まで)

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

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  
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

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

2

(2014年3月31日まで)

・幹事会



納屋聖人(座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳*(座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三(座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	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)	川口博明	根本信雄
長野嘉介(座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至(座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*: 2013年9月30日まで **: 2013年10月1日から

1

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳(座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人(座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子(座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀(座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		

吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

1

2 <第87回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

3

4 <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専門委員及び専  
5 門参考人名簿>

・専門委員

桑形麻樹子	納屋聖人	福井義浩
代田眞理子	八田稔久	堀本政夫

・専門参考人

長尾哲二 中塚敏夫

6

7 <第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

8

9

## 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（たまねぎ）、植物体内運命試験（なたね）の成績等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、なたね等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、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、本剤の評価に当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、 $17\beta$ -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。

生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

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、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。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 体重/日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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質はメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 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       メトコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無  
2 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 体重であり、認めら  
3 れた所見は水頭症であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対す  
4 る急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg  
5 体重と設定した。また、一般の集団に対してはウサギを用いた発生毒性試験の無作用  
6 量である10 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重をARfD  
7 と設定した。  
8

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

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)

8

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

20

21 **4. 分子式**

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

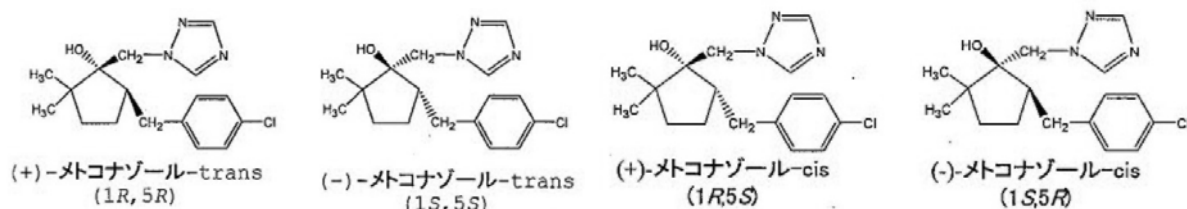
23

24 **5. 分子量**

25 319.8

26

27 **6. 構造式**



28

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  
32 合成経路において、2,4-メチレンヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害するこ

1 とにより、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  
2 環1位及び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  
3 の対掌体、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  
4 ザール原体は *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か国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我  
7 が国では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（たまねぎ）がなされている。  
9

## II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験[II.1~4]は、メトコナゾールのシクロペンチル環1位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール」という。)、トリアゾール環3位及び5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール」という。)及びクロロフェニル環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの(以下「[cph-<sup>14</sup>C]メトコナゾール」という。)を用いて実施された。各種運命試験で用いられた標識体は表1に、各種毒性試験等で用いられた原体一覧(*cis/trans*比)は表2に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からメトコナゾールに換算した値(mg/kg 又はµg/g)を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

表1 各種運命試験で用いられた標識体

標識体番号	放射化学的純度(%)	<i>cis/trans</i> 比
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ①	99.3	79 / 21
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ②	99.9	79 / 21
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ③	98.8	85 / 15
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ④	98.2	100 / 0
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑤	99.4	100 / 0
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑥	99.4	79 / 21
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑦	99.3	79 / 21
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑧	>99	>99 / <1
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑪	96.1	86.5/13.5
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑫	97.0	82.3/17.7
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑬	99.0	98 / 2
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑮	98.0	84.7/15.3
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑯	98.2	81.6/18.4
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑰ <sup>a</sup>	99.0	81 / 19
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑱	97.6	85 / 15
[tri- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑲ <sup>b</sup>	99.8	81.5/18.5
[cph- <sup>14</sup> C]メトコナゾール ⑳ <sup>b</sup>	99.6	79.3/20.7

a : トリアゾール1位のメチルの炭素に<sup>13</sup>C安定同位体含有 - : 該当なし

b : トリアゾール環3位及び5位の炭素を<sup>13</sup>Cで標識したもの([tri-<sup>13</sup>C]メトコナゾール)を混合し

1 て使用した。

2  
3 表2 各種毒性試験等で用いられた原体一覧

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

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

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

6  
7 **1. 動物体内運命試験**

8 **(1) 吸収**

9 **① 血中濃度推移**

10 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  
11 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

12 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。

13  
14 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 <sub>max</sub> (hr)	0.25	0.25	4	4
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.25	0.19	16.7	16.6
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC (hr・μg/g)	4.50	7.23	671	787

15  
16 **② 吸収**

17 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<sup>1)</sup>の  
18 合計から、吸収率は雄で少なくとも 96.7%、雌で少なくとも 86.8%と算出された。

19 (参照 3)

20  
<sup>1)</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。



## 1 (2) 分布

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

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)

7 表4 主な組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与条件		血漿中 T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与72時間後 <sup>2)</sup>	
単 回 投 与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)、腎臓(0.44)、 肺(0.23)、心臓(0.16)、脳下垂体(0.14)、 甲状腺(0.13)、血漿(0.12)	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(4.99)、副腎(3.19)、腎臓(0.75)、 肺(0.49)、心臓(0.38)、脳(0.33)、脳下 垂体(0.32)、卵巣(0.31)、甲状腺(0.29)、 脂肪(0.28)、脾臓(0.23)、胸腺(0.19)、 血漿(0.18)	肝臓(1.19)、副腎(1.05)、 血漿(0.04)
	200 mg/kg 体重	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)、腎 臓(74.2)、前立腺(71.5)、脳(66.2)、肺 (63.7)、心臓(58.9)、脳下垂体(52.0)、甲 状腺(51.7)、脾臓(37.2)、精巣(37.2)、 皮膚/毛(36.5)、胸腺(32.2)、筋肉(28.6)、 精囊(27.3)、血漿(17.0)	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	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)、脳 (85.1)、腎臓(87.9)、卵巣(75.6)、肺(73.8)、 心臓(71.5)、脳下垂体(67.9)、甲状腺 (59.4)、皮膚/毛(54.8)、脾臓(44.6)、胸腺 (39.2)、筋肉(31.7)、子宮(26.9)、骨(24.1)、 血漿(21.5)	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/日	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)、肺 (0.59)、心臓(0.32)、血漿(0.31)	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(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)、肺 (0.69)、血漿(0.54)	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<sub>max</sub>付近)、200 mg/kg 体重投与群では投与  
9 4時間後(T<sub>max</sub>)

10 2) 200 mg/kg 体重では投与120時間後

11 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  
12 の一部が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  
13 能とした。(参照5)

14

1 別途、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール①及び⑤を用いて単回投与並びに反復投与試験  
2 が実施されたが、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール③を用いた場合と体内分布に大きな差  
3 異は認められなかった。なお、低用量で副腎へ残留する傾向があった。

### 4 5 (3) 代謝

6 Fischer ラットに[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重、[cyc-<sup>14</sup>C]メト  
7 コナゾール⑥を 164 mg/kg 体重及び⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、  
8 又は非標識体メトコナゾール (*cis/trans*: 100/0) を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14  
9 日間反復経口投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、代  
10 謝物同定・定量試験が実施された。

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 及び M20 が、糞中から未変化のメトコナゾール、M1、M12、  
13 M19、M20 及び M13 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  
15 酸化 (M12: カルボン酸) であると考えられた。(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- <sup>14</sup> C] メトコナゾール		[cyc- <sup>14</sup> C]メトコナゾール					
	⑧	⑥	⑦	⑤		⑤		
標識体番号	⑧	⑥	⑦	⑤		⑤		
投与方法	単回	単回	単回	14回 (非標識) +1回 (標識体)				
投与量	200 mg/kg 体重	164 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重/日				
群構成	雄 6 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 12 匹				
試料採取 (糞・尿)	168 時間後まで	120 時間後まで	72 時間後まで	96 時間後まで				
投与量に対する割合 (%TAR)								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	—	—	—	2	—	2	—	—
M1	—	14	—	15~21	—	12~13	—	8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	—
M19	—	6	—	8	—	3~9	—	—
M20	5	—	—	—	—	—	—	12
M12/M13	—	3(M13)	—	1(M13、 雄)	—	3(M13 、雄)	—	16~17

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-<sup>14</sup>C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体  
4 重若しくは[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、  
5 又は非標識体メトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14  
6 日間反復経口投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排  
7 泄試験が実施された。

8 尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

9 性別、投与条件にかかわらず、投与放射能は主に糞中に排泄された。（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 <sup>1)</sup>	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5	14.8	82.2	29.9	65.4

12 1) 各排泄率は、2 mg/kg 体重単回投与群は投与後 72 時間、164 mg/kg 体重単回投与群は投与後 120  
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-<sup>14</sup>C]メトコナゾール④  
17 を 2 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

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-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑫及び[cyc-<sup>14</sup>C]  
25 メトコナゾール⑨を 135 g ai/ha の用量で植物体全面に 1 回手動散布し、植物体

1 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  
2 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。

3 登熟期の小麦の残留放射能分布は表8に示されている。

4  
5 表8 登熟期の小麦の残留放射能分布

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

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

21  
22 **（2）小麦②**

23 小麦（品種：Avalon）に[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑬及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾー  
24 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  
25 された。

26 [tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg  
27 （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  
28 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、  
29 10%TRR を超える成分は未変化のメトコナゾールのみであった。

30 [cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg  
31 （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）  
32 であり、未変化のメトコナゾールが 1.9 mg/kg、代謝物 M11 及び M21 がそれぞ  
33 れ 0.6 mg/kg、その他の微量代謝物が多数検出された。（参照 12）

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

### (3) みかん①

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

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

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

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

### (4) みかん②

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

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表9に示されている。

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

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分が未変化のメトコナゾールであり、散布直後で77~78%TRR、56日後で6~8%TRR検出された。果皮から抽出された放射性物質のうち、未変化のメトコナゾールが散布直後で14~17%TRR、56日後で39~43%TRR検出され、そのほか、高極性の代謝物M1及びM2を含む糖抱合体並びにM21といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。

1 *trans* 体及び *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 14）

3 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

4  
5 **（5）なたね**

6 なたね（品種：Legend）に[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑨を 265 g ai/ha、又はな  
7 たね（品種：45A71）に[cph-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑩を 264 g ai/ha の用量で、な  
8 たねの全面に開花初期に 1 回目処理を行い、その 14 日後に 2 回目の処理をして、  
9 植物体内運命試験が実施された。1 回目処理直後、14、28 及び 42 日後に茎葉部  
10 を採取した。また、1 回目処理 42 日後に植物を刈り取り、自然乾燥後（58 日後  
11 又は 64 日後）に種子と莢に分離して試料とした。

12 各試料中の放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

13 茎葉部において、いずれの標識体処理区においても主要成分は未変化のメトコ  
14 ナゾールであり、ほかに代謝物として M35、M11 を含むメトコナゾール一水酸  
15 化体、そのグルコース抱合体が認められたが、10%TRR を超える単一成分は認  
16 められなかった。

17 莢において、いずれの標識体処理区においても主要成分は未変化のメトコナ  
18 ザールであり、[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑨処理区において、ほかにメトコナゾール  
19 の一水酸化物及びその抱合体 2 種が、11.5～15.2%TRR（2.26～2.99 mg/kg）認  
20 められ、ほかには 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。[cph-<sup>14</sup>C]メト  
21 コナゾール⑩処理区においては、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

22 種子において、[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑨処理区の主要代謝物は M35 で  
23 40.2%TRR（0.96 mg/kg）認められた。未変化のメトコナゾールは 24.1%TRR  
24（0.57 mg/kg）であった。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。  
25 [cph-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑩処理区の主要成分は未変化のメトコナゾールで  
26 39.0%TRR（0.72 mg/kg）であり、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められ  
27 なかった。（参照 96、98）

1

表10 各試料中の放射能分布及び代謝物(%TRR)

標識体	処理後 日数	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出 性画 分	メト コナ ゾー ル	M11	M35	一水酸 化物及 び抱合 体の合 計	抽出 残渣
[tri- <sup>14</sup> C]メトコ ナゾール <sup>①</sup>	0	茎葉部	8.76	99.8 (8.75)	92.9 (8.13)	0	0	1.2 (0.10)	0.20 (0.02)
	14	茎葉部	9.89	96.5 (9.54)	72.8 (7.20)	0	0	3.0 (0.29)	3.50 (0.35)
	28	茎葉部	8.63	91.2 (7.88)	55.3 (4.77)	1.3 (0.11)	5.2 (0.45)	22.1 (1.91)	8.75 (0.76)
	42	茎葉部	20.4	93.9 (19.1)	56.7 (11.5)	2.0 (0.41)	5.6 (1.15)	24.2 (4.92)	6.07 (1.24)
	58	莢	19.6	93.6 (18.4)	16.4 (3.32)	1.7 (0.33)	6.7 (1.31)	64.7 (12.7)	6.36 (1.25)
		種子	2.39	93.5 (2.24)	24.1 (0.57)	4.3 (0.10)	40.2 (0.96)	20.0 (0.47)	6.47 (0.15)
[cph- <sup>14</sup> C]メト コナゾール <sup>②</sup>	0	茎葉部	10.8	97.7 (10.6)	96.0 (10.4)	0.5 (0.05)	/	0 (<0.01)	2.27 (0.24)
	14	茎葉部	15.0	95.3 (14.2)	85.3 (12.8)	1.1 (0.16)	/	6.4 (0.96)	4.73 (0.71)
	28	茎葉部	5.60	95.1 (5.33)	67.8 (3.80)	0.8 (0.05)	/	19.4 (1.06)	4.90 (0.27)
	42	茎葉部	5.92	97.1 (5.75)	60.8 (3.60)	1.4 (0.08)	/	22.4 (1.32)	2.91 (0.17)
	64	莢	20.7	90.7 (18.8)	40.3 (8.32)	1.5 (0.32)	/	43.3 (8.96)	9.29 (1.92)
		種子	1.85	93.2 (1.73)	39.0 (0.72)	7.3 (0.14)	/	40.0 (0.74)	6.80 (0.13)

2 ( ) : mg/kg

3 / : 該当なし

4

5 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  
6 含む数種類の代謝物の生成並びにそれに続く糖抱合化、②開裂によるトリアゾール  
7 部位を有する M35 及び M34 の生成であると考えられた。(参照 11、12、13、14、  
8 96、98)

9

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

軽埴土(福井)に[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑩及び[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑮を0.25 mg/kg 乾土の濃度で添加後、好氣的条件下、25±2°Cの暗所で196日間インキュベートして、土壌中運命試験が実施された。

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

#### (2) 好氣的土壌中運命試験②

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

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

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

(参照16)

#### (3) 土壌吸着試験

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

Freundlichの吸着係数K<sup>ads</sup>は*cis*体で11.5~39.8、*trans*体で12.6~81.3、



1 有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は *cis* 体で 362~1,200、*trans* 体で  
2 736~1,310 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）

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

10 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  
11 が 90%以上であり、25℃における推定半減期は 1 年以上であった。（参照 18）

##### (2) 水中光分解試験

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

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

23 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  
24 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  
25 照 19）

#### 5. 土壌残留試験

28 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*  
29 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  
30 た土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

31 結果は表 11 に示されている。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。  
32（参照 20）

表 11 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

ほ場試験	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%)、ほ場試験では液剤を使用

## 6. 作物残留試験

麦類、かんきつ類及びたまねぎを用いてメトコナゾール並びに代謝物 M11、M21 (小麦) 及び M30 (みかん、なつみかん、かぼす及びすだち) を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された。また、だいず、てんさい等を用いてメトコナゾール並びに代謝物 M11、M21 及び M30 (だいず、てんさい及びとうもろこし) 又は M20、M34 及び M35 (ブルーベリー及びばれいしょ) 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大残留値は、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、海外試験では、最終散布0日後に収穫したマンゴーの1.10 mg/kgであった。また、代謝物における最大残留値は海外で代謝物 M35 の最終散布1日後に収穫したばれいしょ(塊茎)の0.075 mg/kgであった。(参照21、22、75、80、81、93、97)

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食品中より摂取される推定摂取量が表12に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録されてい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の仮定の下に行った。

表12 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:55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1 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	59.8	28.1	44.3	20.8	69	32.4	49.9	23.5
大麦	1.67	5.3	8.85	4.4	7.35	8.8	14.7	4.4	7.35
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	1.3	0.05	0.7	0.03	4.8	0.19	2.1	0.08
その他のかんきつ	0.07	5.9	0.41	2.7	0.19	2.5	0.18	9.5	0.67
その他スパイス	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.2	0.17
合計			37.5		28.5		47.6		31.7

・残留値は、登録されている使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照別紙3)。

・「ff」:平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照100)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

- 1 ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）
- 2 ・みかん（果肉）、なつみかん（果肉）及びたまねぎは全データが定量限界未満であったため摂取
- 3 量の計算はしていない。
- 4 ・その他のかんきつの残留値は、かぼす及びすだちのうち残留値の高かったかぼす値を用いた。

7 **7. 一般薬理試験 ARfD エンドポイント検討**

8 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13に示されて

9 いる。（参照23）（農薬抄録：VIII-158～VIII-164頁）

10  
11 **表13 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, 2,000 (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, 2,000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び 正向反射の低下、歩 行失調等
体温	SD ラット	雄5 <sup>※</sup>	0, 128, 320, 800, 2,000 (経口)	320	800	体温の低下
へキソバルビ 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, 2,000 (経口)	128	320	血圧及び心拍数と もに低下
自律 神経系	瞳孔径	SD ラット	雄5 <sup>※</sup> 0, 128, 320, 800, 2,000 (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, 2,000 (経口)	2,000	—	800 mg/kg 体重以 上で炭末移行率の 低下がみられたが、 有意差なし
骨格筋握力	SD ラット	雄5 <sup>※</sup>	0, 128, 320, 800, 2,000 (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、 800,2,000 (経口)	128	320	尿 pH 上昇、尿蛋白 の増加等
-----	-----------	-----	--	-----	-----	---------------------

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

## 8. 急性毒性試験 ARfD エンドポイント検討

7 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14に  
 8 示されている。(参照24~28)(農薬抄録：VIII-13~VIII-17頁)

9  
10 表14 急性毒性試験結果概要(原体①)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各5匹	727	595	255 mg/kg 体重以上：粗毛、円背位、 下痢、嗜眠、流涙 357 mg/kg 体重以上：流涎、色素涙、 円背位、歩行不能、 500 mg/kg 体重以上：運動失調、眼及 び皮膚蒼白、立毛、口周囲部血液、被毛 湿潤、伏臥位、眼球退色、緩徐呼吸 700 mg/kg 体重以上：頻呼吸 980 mg/kg 体重：低体温 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各5匹	718	410	391 mg/kg 体重以上：粗毛、立毛、自 発運動亢進、歩行不能、運動失調、歩様 異常、円背位、傾斜姿勢、伏臥位、皮膚 蒼白、頻呼吸、後肢攣縮、常同行動(旋 回)、伏臥位、皮膚蒼白、眼球退色 625 mg/kg 体重以上：チアノーゼ、緩 徐呼吸 1,000 mg/kg 体重以上：嗜眠、 1,600 mg/kg 体重：流涎、常同行動(横 揺れ)、痙攣、振戦、 391 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	雄2例に落屑、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各5匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		立毛、円背姿勢、両前足先のただれ、粗 毛 雄で肺重量の減少、死亡例なし
		>5.59	>5.59	

11  
12 代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 を用いた急性経口毒性試験が実施され

た。結果は表15に示されている。（参照29～33）

表15 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
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
M11	SD ラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M12	SD ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	円背位、立毛、死亡例なし
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
M35	SD ラット 雌3匹		>2,000	症状及び死亡例なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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）ARfDエンドポイント検討

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3,000ppm：平均検体摂取量は表16参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表16 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

1 各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。  
 2 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  
 3 によるものと考えられた。

4 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  
 5 よるアロマターゼ活性抑制又は肝臓の薬物代謝酵素アイソザイム誘導による  
 6 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  
 7 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。

8 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  
 9 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  
 10 体重/日、雌：7.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、70）

11  
 12

表 17 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"> <li>・食餌効率減少</li> <li>・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT 減少</li> <li>・ALP、AST、GGT 増加</li> <li>・限局性クッパー細胞色素沈着</li> <li>・脾髄外造血低下</li> <li>・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・脾比重量<sup>2</sup>増加、精巣絶対重量減少</li> <li>・前立腺及び精囊の小型化</li> <li>・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加</li> <li>・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少</li> <li>・Ht、MCV、PLT、TG、Glu 減少</li> <li>・ALP、AST、β-Glob 増加</li> <li>・限局性クッパー細胞色素沈着</li> <li>・脾髄外造血低下</li> <li>・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮</li> <li>・卵巣絶対重量減少</li> <li>・子宮壁萎縮性菲薄化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加</li> <li>・子宮萎縮</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・PT 延長</li> <li>・ALT 増加、T.Chol 減少</li> <li>・TG 減少</li> <li>・β-Glob 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝細胞脂肪化</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13

14 **（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）ARfD エンドポイント検討**

15 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  
 16 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

<sup>2</sup> 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。）。

1 れた。

3 表 18 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

4  
5 各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

6 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  
7 巣の絶対重量に有意差が認められたが、これらは体重の差によるものと考えられ  
8 た。

9 300 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  
10 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  
11 障害が加わっていると考えられた。

12 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  
13 なかったが、AST 増加が認められた。

14 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  
15 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  
16 (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  
17 れた。(参照 38、69、70、71)

19 表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

21 (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**ARfD エンドポイント検討**

22 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  
23 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施さ  
24 れた。

1  
2

表 20 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

3

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

4

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)]並びにラット及びマウスの各種

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。

甲状腺比重量増加及び脾臓における血液残留は偶発的変化と考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、

無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：23.4 mg/kg 体重/

日）であると考えられた。（参照 40、69、70、71）

14

15

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

16

#### 17 (4) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）ARfD エンドポイント検討

18 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：

19 平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施され

20 た。

21

22

表 22 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	雄	4.84	15.7	47.1



(mg/kg 体重/日)	雌	5.10	17.6	49.8
--------------	---	------	------	------

1  
2 500 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。  
3 170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率の僅かな減少が認められた。全投与群で神  
4 経毒性は認められなかった。  
5 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、  
6 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）  
7 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）  
8

9 **1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

10 **(1) 2年間慢性毒性試験（ラット）ARfD エンドポイント検討**

11 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  
12 照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体①：0、10、100、  
13 300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性  
14 試験が実施された。  
15

16 **表 23 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

17 各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

18 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  
19 少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.29 mg/kg 体重/日、  
20 雌：5.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43、69、70）  
21  
22

23 **表 24 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見**

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

**(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) ARfD エンドポイント検討**

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体①:0、30、300、1,000及び3,000 ppm:平均検体摂取量は表25参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表25 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

本試験において、1,000 ppm以上投与群の雌雄でALP増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも300 ppm(雄:12.1 mg/kg 体重/日、雌:10.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照42、69)

表26 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

**(3) 2年間発がん性試験(ラット) ARfD エンドポイント検討**

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27参照)投与による2年間発がん性試験が実施された。

表27 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

1 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28、LGL (Large granular  
2 lymphocytic：顆粒性大リンパ球) 白血病の発生頻度は表 29 に示されている。

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

5 しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景デ  
6 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  
7 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  
8 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  
9 が観察されなかったことから、偶発性的変化と判断した。

10 本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化等が、1,000 ppm  
11 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  
12 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発  
13 がん性は認められなかった。（参照 45、46、69）

14  
15 表 28 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見  
16 （非腫瘍性病変）

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

17  
18 表 29 LGL 白血病の発生頻度

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

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

20  
21 (4) 21 か月間発がん性試験（マウス）**ARfD エンドポイント検討**

22 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）：

1 0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 21 か月  
 2 間発がん性試験が実施された。

3

4

表 30 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

5

6 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31、肝細胞腫瘍の発生  
 7 頻度は表 32 に示されている。

8 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  
 9 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  
 10 意義はないものと考えられた。

11 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  
 12 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  
 13 た場合、1,000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な  
 14 差が認められた。

15 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  
 16 加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、  
 17 雌：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、69、70、71）

18

19 表 31 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"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ TG 減少、AST、ALT 増加</li> <li>・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣</li> <li>・ 脾絶対重量減少、肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胸骨骨髓球過形成</li> <li>・ 大腿骨骨髓球過形成</li> <li>・ 肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 血漿中 TG 減少、WBC 増加</li> <li>・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣</li> <li>・ 腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加</li> <li>・ 肺白血球集簇増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 減少、WBC 増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化、肝肥大</li> <li>・ 副腎皮髄境界部色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 減少、AST、ALT 増加</li> <li>・ 肝細胞空胞化、肝肥大</li> <li>・ 脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化</li> <li>・ 副腎皮髄境界部色素沈着</li> <li>・ 肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着</li> <li>・ 副腎アミロイド沈着</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

20

1 表 32 肝細胞腫瘍の発生頻度

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

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

3  
4 **1 2. 生殖発生毒性試験**

5 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)**

6 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 :  
7 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

8  
9 表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

10  
11 各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

12 本試験において、親動物では 750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児  
13 動物では F<sub>2</sub> 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  
14 性量は親動物及び児動物の雌雄とも 150 ppm (P 雄 : 8.49 mg/kg 体重/日、P 雌 :  
15 12.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 12.7 mg/kg 体重/日) で  
16 であると考えられた。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、  
17 雌では 750 ppm 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  
18 毒性量は、雄で本試験の最高用量である 750 ppm (P 雄 : 43.2 mg/kg 体重/日、  
19 F<sub>1</sub> 雄 : 45.7 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (P 雌 : 12.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 :  
20 12.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47、71)

21 (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。)

1 表34 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与1～2週）</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与6～10週、妊娠14～20日）</li> <li>・肝及び卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与0週以降）</li> <li>・脳、下垂体及び腎絶対重量減少</li> <li>・精嚢比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与0週以降）</li> <li>・脳及び腎絶対重量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾うっ血増加</li> <li>・分娩時死亡、出産率低下</li> </ul>
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	750 ppm	750 ppm 以下 毒性所見なし	750 ppm 以下 毒性所見なし	・死産児数増加、 生存児体重減少	・死産児数増加、 生存児体重減少
	150 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし

2

3 (2) 発生毒性試験（ラット）① **ARfD エンドポイント検討**

4 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  
5 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  
6 れた。

7 母動物では、64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠 6～19 日）、体重増  
8 加抑制（妊娠 7～20 日）及び妊娠子宮重量を除いた補正体重減少、妊娠子宮重量  
9 減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少及  
10 び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  
11 められた。

12 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、  
13 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。

14 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  
15 比較で 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  
16 あったことから、有害影響と判断された。

17 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  
18 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

1 で4 mg/kg 体重/日（実投与量：3.2 mg/kg 体重/日）<sup>3</sup>、胎児で16 mg/kg 体重/日  
2 であると考えられた。（参照 48、71）

3  
4 **（3）発生毒性試験（ラット）② ARfD エンドポイント検討**

5 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  
6 及び 75 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施さ  
7 れた。

8 母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で流涎（妊娠 12～15 日）、飲水量増加  
9 （軽度）（妊娠 6～19 日）及び摂餌量減少（軽度）（妊娠 6～7 日）が、30 mg/kg  
10 体重/日以上投与群で体重増加抑制（30 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～8 日、75  
11 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～20 日）が認められた。

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

15 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  
16 られた。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  
17 景データ（最高で腹 0-4.76%、胎児 0-0.37%）を上回っていた。

18 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  
19 生率の増加が認められたが、特定の異常の増加は認められなかった。また、骨格  
20 異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の変異が、30 mg/kg 体重  
21 /日以上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

22 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  
23 児で平均胎児体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12  
24 mg/kg 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  
25 頻度ではあるが、水頭症の発生が認められた。（参照 83、84）

26  
27 <発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の評価について>

28 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)]  
29 の試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  
30 しているが、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  
31 案し評価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  
32 るとともに、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。

33  
34 **（4）発生毒性試験（ウサギ）① ARfD エンドポイント検討**

35 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、

<sup>3</sup> 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 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  
2 が実施された。

3 母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 7～11 日）、生存胎  
4 児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下及び耳介温度低下（妊娠 7 日以  
5 降散発的）、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 7～9 日）及び  
6 摂餌量減少（25 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 7～8 日、62.5 mg/kg 体重/日投与群  
7 で妊娠 7～10 日）が観察された。

8 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  
9 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  
10 か、同群では 2 例の胎児に無肢症/短指症（amelia/peromelia）、4 例に水頭症が  
11 認められた。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  
12 与群でも 1 例の胎児に認められた。

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

#### 17 (5) 発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>

18 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、  
19 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  
20 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  
21 験）が実施された。

22 母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

23 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  
24 症が 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  
25 が 9 例の胎児に認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。

26 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、  
27 胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

#### 29 (6) 発生毒性試験（ウサギ）③ ARFD エンドポイント検討

30 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、  
31 10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施  
32 された。

33 母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で耳介温度低下（妊娠 7 日以降散発的）、  
34 着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少及び胎児平均体重減少  
35 が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少（10 mg/kg 体重/日投与群で妊娠  
36 11～14 日、40 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 7～14 日）、体重増加抑制（10 mg/kg  
37 体重/日投与群で妊娠 9～11 日、40 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 9 日以降）、黄体  
38 数及び着床数増加が観察された。



1 胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（3例）、過剰胸/腰椎及び肝臓異  
2 常増加が、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  
3 認められた。

4 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、  
5 胎児で水頭症の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 4 mg/kg 体  
6 重/日であると考えられた。（参照 52）

#### 7 8 **（7）発生毒性試験（ウサギ）④** **ARFD エンドポイント検討**

9 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、  
10 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  
11 が実施された。

12 母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠 7～10 日及び 20～  
13 23 日）、体重減少（妊娠 9～11 日）、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、  
14 同腹児総体重減少及び平均胎児体重減少が認められた。

15 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  
16 /後肢回転異常、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  
17 た、水頭症は対照群、1 mg/kg 体重/日投与群及び 10 mg/kg 体重/日投与群におい  
18 ても、それぞれ 1 例の胎児で認められた。

19 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  
20 上顎骨結合異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体  
21 重/日であると考えられた。（参照 53）

#### 22 23 **（8）発生毒性試験（ウサギ）⑤** **ARFD エンドポイント検討**

24 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、  
25 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  
26 施された。

27 母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 24～29 日）、Hb、  
28 Ht 及び MCV 減少、PLT 増加及び血清中 ALP 増加が認められた。

29 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  
30 例認められ、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

31 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  
32 で死亡・吸収胚率増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg  
33 体重/日であると考えられた。（参照 49）

#### 34 35 <発生毒性試験（ウサギ）のまとめ>

36 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。

37 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  
38 り、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

1 していないことから、偶発所見であると判断した。

2 いずれの試験においても水頭症が発現した。表 35 に発生毒性試験(ウサギ)に  
3 お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  
4 で水頭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  
5 量相関は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  
6 群で水頭症が発現しており、検体投与の影響も完全には否定できなかった。なお、  
7 試験④においては 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  
8 は対照群においても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  
9 重/日投与群では水頭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  
10 能性が高いと考えられた。

11 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  
12 するとの報告<sup>4</sup>を総合的に考慮して、食品安全委員会はウサギを用いた発生毒性試  
13 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。

14  
15 表 35 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	

16 ↑ :  $p \leq 0.05$  (Fisher 検定)

17  
18 (9) 発生毒性試験(経皮投与:ウサギ)⑥<参考資料><sup>5</sup>

19 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  
20 塗布[原体(cis/trans 比=84.2/15.5):0, 30, 90, 270 mg/kg 体重/日、逆浸透水に  
21 懸濁]して発生毒性試験が実施された。

22 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、  
23 270 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。

24 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  
25 に対して 39.7 g)が認められたが、雌胎児では認められず、背景データ(36.6~  
26 45.2g)の範囲内であったので、検体投与の影響と考えられなかった。

4 C. Roberts *et al.*, Human Molecular Genetics. (2006), Vol.15, No.23, 3394-3410  
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

5 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 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  
 2 児では検体投与の影響は認められなかった。（参照 90、91）

3

4 **1 3. 遺伝毒性試験**

5 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及びチャイニーズハ  
 6 ムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにメトコナゾ  
 7 ール（原体②）のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo* *in vitro* 不定期 DNA  
 8 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 36 に示さ  
 9 れている。

10 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  
 11 造異常誘発性が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び小核試験を含め、  
 12 その他の試験は全て陰性であった。

13 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  
 14 ものと考えられた。（参照 54～57、71）

15

16

表 36 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>Salmonella.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia.coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	31.3～5,000 µg/7°レ 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/7°レ ト (-S9) 6.25～35.0 µg/7°レ ト (+S9)	軽微 な陽 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 マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)

17 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

18

19 主として動物及び植物由来の代謝物 M1 及び M12 並びに主として植物由来の代  
 20 謝物 M34 及び M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。（表  
 21 37）（参照 58～61、71）

22

23

表 37 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
M1	復帰突然	<i>S. typhimurium</i>	15～5,000 µg/7°レ ト (+/-S9)	陰性

M12	変異試験	(TA98、TA100、 TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M34			15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M35			156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)

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

##### (2) 90日間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)

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

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。(参照63)

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

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

750 ppm投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、17β-エストラジオール濃度減少、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

1 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  
2 発現したと考えられた。（参照 64）

#### 4 (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）

5 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  
6 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  
7 (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  
8 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  
9 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  
10ーム酵素活性増加（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD）、CYP 分子  
11種 [CYP1A1 (1,000 ppm のみ)、2B1、3A2] 含量増加及び肝組織中過酸化脂  
12質濃度 (LPO) 増加が認められた。（参照 65、71）

#### 14 (5) 免疫毒性試験（ラット）

15 Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いた混餌 [原体 (84.6% cis、15.1% trans) :  
16 0、70、210 及び 630 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照] 投与による 28 日間  
17 免疫毒性試験が実施された。

18 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  
19 期間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

20 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  
21 比重量に対照群との差は認められなかった。

22 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)  
23 であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 86）

25 表 38 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 (mg/kg 体重/日)	5.4	17	52

### 1 Ⅲ. 食品健康影響評価

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

3 <sup>14</sup>Cで標識したメトコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、吸  
4 収は速やかであり、吸収率は少なくとも86.8%であった。投与放射能は主に糞中に  
5 排泄された。組織内濃度は肝臓、副腎及び脂肪で高かった。尿中からは未変化のメ  
6 トコナゾールは検出されず、主要代謝物はM12及びM20であった。糞中からは未  
7 変化のメトコナゾールが僅かに検出され、主要代謝物はM1、M12及びM19であ  
8 った。

9 <sup>14</sup>C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  
10 放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  
11 なM34及びM35であった。

12 国内におけるメトコナゾール(*cis*体及び*trans*体の含量)並びに代謝物M11、  
13 M21及びM30を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  
14 大残留値は、大麦(脱穀種子)の2.53 mg/kgであった。代謝物M11、M21及び  
15 M30は全て定量限界未満であった。海外におけるメトコナゾール(*cis*体及び*trans*  
16 体の含量)並びに代謝物M11、M20、M21、M30、M34及びM35を分析対象化  
17 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、マンゴーの1.10  
18 mg/kgであった。代謝物における最大残留値は、代謝物M35のばれいしょ(塊茎)  
19 の0.075 mg/kgであった。

20 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  
21 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  
22 なる遺伝毒性は認められなかった。

23 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  
24 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、  
25 遺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  
26 く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

27 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  
28 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、  
29 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。

30 生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価  
31 に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

32 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、  
33 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  
34 常、骨格異常等が認められた。

35 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  
36 体白濁については、1つの試験のみの観察であり、また、他の複数の試験では10  
37 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  
38 あると判断した。

1 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  
2 られた。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  
3 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、  
4 10 mg/kg 体重/日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  
5 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/  
6 日であった。

7 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  
8 物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

9 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表39に、**単回経口投与等により惹起**  
10 **されると考えられる毒性影響等は表40にそれぞれ示されている。**

11 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  
12 かった（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の21か月間発がん性試験での雄の無  
13 毒性量が、90日間亜急性毒性試験での雄の最小毒性量より低用量の4.2 mg/kg 体  
14 重/日であり、この差は用量設定の違いであると考えられたことから、マウスの無毒  
15 性量は4.2 mg/kg 体重/日と考えられた。

16 食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性  
17 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  
18 した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

19 **メトコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する**  
20 **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 体重であり、認**  
21 **められた所見は水頭症であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性**  
22 **に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数100で除した0.02**  
23 **mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対してはウサギを用いた発生毒性試験**  
24 **の無作用量である10 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg**  
25 **体重をARfDと設定した。**

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験①～⑤の総合評価
(動物種)	ウサギ
(期間)	13日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<b>ARfD (1)</b>	<b>0.1 mg/kg 体重</b>
<b>※一般の集団</b>	
<b>(ARfD 設定根拠資料)</b>	<b>発生毒性試験①、③及び④</b>
<b>(動物種)</b>	<b>ウサギ</b>

	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
1	ARfD (2)	0.02 mg/kg 体重
	※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①～⑤の総合評価
	(動物種)	ウサギ
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
2		
3	<EPA> (2007 年)	
	ARfD	
	※一般 (乳児及び子供含む)	設定の必要なし
	※13～49 歳の女性	0.12 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
4		
5	<EFSA> (2006 年)	
	ARfD	0.01 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ウサギ
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	400
6		
7		



1

表 39 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 <sup>6</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、 1,000、 3,000 ppm 雄：0、1.94、 6.40、19.2、 64.3、193 雌：0、2.13、 7.19、22.1、 71.4、208	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対及び比 重量増加
	28日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、170、500 ppm 雄：0、4.84、 15.7、47.1 雌：0、5.10、 17.6、49.8	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減 少 (神経毒性は認 められない)
	2年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、 1,000 ppm 雄：0、0.44、 4.29、13.1、 44.0 雌：0、0.52、 5.27、16.0、 53.8	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加 等 雌：Alb 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、100、300、 1,000 ppm 雄：0、4.61、 13.8、46.5 雌：0、5.51、 16.6、56.2	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞 化等 雌：脾比重量増加 等 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm P 雄：0、1.73、 8.49、43.2 P 雌：0、2.54、 12.9、63.2 F <sub>1</sub> 雄：0、1.81、 9.05、45.7 F <sub>1</sub> 雌：0、2.51、 12.7、62.1	親動物及び児 動物 P 雄：8.49 P 雌：12.9 F <sub>1</sub> 雄：9.05 F <sub>1</sub> 雌：12.7	親動物及び児 動物 P 雄：43.2 P 雌：63.2 F <sub>1</sub> 雄：45.7 F <sub>1</sub> 雌：62.1	親動物 雌雄：低体重等 児動物 雌雄：生存児体重 減少等

<sup>6</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	発生毒性試験①	0、1、4、16、64	母動物：4(3.2) 胎児：16	母動物：16胎児：64	母動物：胎盤重量増加等胎児：肋骨変異等
	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
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

	発生毒性試験①～⑤の総合評価		胎児：2		①～⑤の各試験で水頭症が認められた
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、2.38、 23.1、229 雌：0、2.47、 23.4、212	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、12.1、 39.0、111 雌：0、1.1、10.5、 36.8、114	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP増加

1 -：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。  
 2 /：該当なし  
 3  
 4

1 表 40-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	0、128、320、800、2,000	128 雌雄：正向反射の低下、尿失禁
	急性毒性試験	0、255、357、500、700、 980	— 雌雄：粗毛、円背位、下痢、嗜眠及び 流涙
	発生毒性試験 ①	0、1、4、16、64	16 母動物：摂餌量減少（妊娠 6～19 日）、 体重増加抑制（妊娠 7～20 日）
	発生毒性試験 ②	0、12、30、75	12 母動物：体重増加抑制（妊娠 6～8 日）
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、128、320、800、2,000	128 雌雄：警戒性、受動性及び正向反射の 低下、歩行失調等
	急性毒性試験	0、391、625、1,000、1,600	— 雌雄：運動失調、円背位、後肢痙攣等
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、4、10、25、62.5	10 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少（妊 娠 7～9 日）
	発生毒性試験 ③	0、2、4、10、40	10 摂餌量減少：妊娠 9 日 体重増加抑制：妊娠 7 日
	発生毒性試験 ④	0、0.5、1、2、10、40	10 摂餌量減少：妊娠 7～10 日、体重減少： 妊娠 9～11 日
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD の設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①、③及び④

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は設定できない

- 1 1) : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
- 2
- 3

1 表 40-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
 2 (妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験 ①	0、1、4、16、64	胎児：16 胎児：着床後胚死亡数増加、吸収肺数増加、 生存胎児数減少
ラット	発生毒性試験 ②	0、12、30、75	胎児：12 胎児：死亡胚数増加、着床後損失率増加、生 存胎児数減少
ウサギ	発生毒性試験 ①～⑤	0～62.5	胎児：2 胎児：水頭症
ARfD			NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①～⑤の総合評価

3 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量  
 4 1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

5  
6

## 1 &lt;別紙1:代謝物/分解物略称&gt;

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

2

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン- <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	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	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ



PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績(国内)>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
小麦 (玄麦) 1999年度	2	135 <sup>EC</sup>	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 <sup>DL</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
大麦 (脱穀種子) 2005年度	2	210 <sup>DL</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>WDG</sup>	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 <sup>WDG</sup>	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 <sup>WDG</sup>	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 <sup>WDG</sup>	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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
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	
たまねぎ (鱗茎) 2009年度	1	141SC	3	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
	1	135SC	3	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

注) EC : 乳剤、DL : 粉剤、WDG : 顆粒水和剤、SC : フロアブル剤

1) cis 体及び trans 体の平均値の合計値

- ・ / : 該当なし
- ・ 代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満 (<0.01 又は <0.02) であった。
- ・ 一部に定量限界未満 (<0.005、<0.01 及び <0.02) を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・ なつみかん(全果実)については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果皮の重量比から、残留値を算出した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。

<別紙4：作物残留試験成績(海外)>

米国、カナダ、台湾

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					メトコナゾール					代謝物						合計 <sup>2)</sup>
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M20	M21	M30	M34	M35	
					最高値	平均値	最高値	平均値								
だいず (種子) 2004年	6	80	2	30/31	0.036	0.010*	0.011	0.06*	0.02*	/	/	/	/	/	/	0.02*
だいず (種子) 2005年	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	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	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	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	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	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	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	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

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					メトコナゾール					代謝物						合計 <sup>2)</sup>	
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M20	M21	M30	M34	M35		
					最高値	平均値	最高値	平均値									
ペカン (仁) 2004年	1	284/277 <sup>SC</sup>	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
ペカン (仁) 2005年	1	274/269 <sup>SC</sup>	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
ペカン (仁) 2005年	1	287/306 <sup>SC</sup>	2	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
らっかせい (仁) 2004年	1	284/292 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
		566/586 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
らっかせい (仁) 2005年	1	287 <sup>WDG</sup>	2	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
らっかせい (仁) 2005年	1	269~287 <sup>WDG</sup>	2	14/15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
らっかせい (仁) 2005年	1	279/284 <sup>WDG</sup>	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*								0.02*
	1	558/571 <sup>WDG</sup>	2	15	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*								0.03*
らっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 <sup>WDG</sup>	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
らっかせい (仁) 2005年	1	277/282 <sup>WDG</sup>	2	13	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*								0.02*
らっかせい (仁) 2005年	1	277/284 <sup>WDG</sup>	2	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					メトコナゾール					代謝物					合計 <sup>2)</sup>		
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M20	M21	M30	M34		M35	
					最高値	平均値	最高値	平均値									
おうとう (果肉) 2003年	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*
おうとう (果肉) 2004年	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	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	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	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	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	7	151~158 SC	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*								0.05*
もも (果肉) 2005年	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	4	151~156 SC	3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*								0.03*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)													
					メトコナゾール					代謝物					合計 <sup>2)</sup>			
					cis体		trans体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M20	M21	M30	M34		M35		
					最高値	平均値	最高値	平均値										
プラム (果肉) 2005年	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*	
マンゴー (全体、種を除く) 2007年	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				
	2	0.24 g ai/L	6	0	1.07	0.88	0.24	0.22	1.10									1.10
				3	1.00	0.72	0.22	0.17	0.89								0.89	
				6	0.98	0.67	0.22	0.18	0.85								0.85	
				9	0.87	0.54	0.21	0.15	0.69								0.69	
				12	0.82	0.51	0.19	0.14	0.65								0.65	
				15	0.73	0.45	0.19	0.13	0.58								0.58	
18				0.63	0.43	0.17	0.12	0.55								0.55		
21	0.64	0.40	0.17	0.12	0.52								0.52					
とうもろこし (子実) 2006年	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	8	139~280 WDG	1	21-49	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*		
なたね (種子) 2006~2007年	11	136~143 WDG	1	42-62	0.05	0.0229*	0.01	0.01*	0.0329*							0.0329*		
なたね (Meal) 2007年	1	704 WDG	1	56	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*		



作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					メトコナゾール					代謝物						合計 <sup>2)</sup>
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計 <sup>1)</sup>	M11	M20	M21	M30	M34	M35	
					最高値	平均値	最高値	平均値								
なたね (精製油) 2007年	1	704 <sup>WDG</sup>	1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	/	/	/	/	/	/	<0.02
いんげんまめ (乾燥子実) 2007~2008年	6	278~ 281 <sup>WDG</sup>	2	8~26	0.014	0.0104*	<0.01	<0.01	0.0204*	/	/	/	/	/	/	0.0204*
えんどう (乾燥さや) 2007~2008年	9	274~ 327 <sup>WDG</sup>	2	6~27	0.077	0.0263*	0.025	0.0116*	0.0379*	/	/	/	/	/	/	0.0379*
ブルーベリー (果実) 2006年	11	269~ 297 <sup>WDG</sup>	3	0~11	0.263	0.140*	0.0625	0.0506*	0.191*	/	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	0.251
ばれいしょ (塊茎) 2007年	17	556~ 3,516 <sup>WDG</sup>	4~5	1~15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	/	<0.02	/	/	<0.02	0.075	0.155*

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 2) メトコナゾール及び代謝物の合計値

- ・ / : 該当なし
- ・ 代謝物 M11、M20、M21、M30 及び M34 は全て定量限界未満であった。
- ・ 一部に定量限界未満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 M11、M21 及び M30 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。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均にくを付して記載した。

<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
- 2 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990-1992年、未公表
- 3 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター（英国）、1991年、未公表
- 4 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990年、未公表
- 5 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2002年、未公表
- 6 [C-<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 7 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 8 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 9 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1991年、未公表
- 10 [<sup>14</sup>C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Shell 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壤分解経路（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 17 土壤吸着試験（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-<sup>14</sup>C]メトコナゾールの水中光分解運命試験（GLP 対応）：RCC Ltd. スイス、2002年、未公表
- 20 メトコナゾールの土壤残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
- 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
- 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
- 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）：Safepharm 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）：Safepharm 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）：Safepharm 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）：Safeparm 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）：Safeparm 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）：Safeparm 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 II "Triazolyl Alanine"：JMPR、1989年
- 67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997年
- 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）
- 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
- 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
- 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
- 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）
- 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年11月29日付け、厚生労働省告示第643号）
- 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、一部公表
- 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
- 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）
- 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、府食第999号）
- 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年6月30日付け、厚生労働省告示第643号）
- 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、一部公表予定
- 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
- 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、未公表
- 82 ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Center、1991年、未公表
- 83 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）
- 84 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、一部公表
- 85 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
- 86 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（独国）、2010年、未公表
- 87 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

- 88 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）の安全性：株式会社クレハ、2010年、未公表
- 89 メトコナゾール：インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2011年、未公表
- 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、一部公表
- 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 Research Laboratories, LLC（米国）、2012年、未公表
- 92 食品健康影響評価の結果の通知について（平成25年7月29日付け、府食第619号）
- 93 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、2013年、未公表
- 94 食品健康影響評価について（平成25年12月20日付け、厚生労働省発食安1220第8号）
- 95 食品健康影響評価の通知について（平成26年3月24日付け、府食第244号）
- 96 食品健康影響評価について（平成26年5月12日付け、厚生労働省発食安0512第2号）
- 97 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2014年2月3日改訂：株式会社クレハ、2014年、一部公表
- 98 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2009年、未公表
- 99 なたねにおける代謝試験（GLP対応）：アメリカンサイアナミッドカンパニー、1997年、未公表
- 100 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日）