

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。

VIII. 毒 性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 255, 357, 500, 700, 980	♂ 727 (591~942) ♀ 595 (463~795)	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 10
2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 391, 625, 1000, 1600	♂ 718 (536~954) ♀ 410 (364~543)	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 11
2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 12
2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 13
2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5 (ダスト)	吸入	♂♀ 5.588 (mg/L)	♂ > 5.588 ♀ > 5.588 (mg/L)	Hazleton UK (1990年)	VIII - 14
2-3 (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	皮膚塗布	500 mg	刺激性なし	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 15
2-3 (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	点眼	65 mg (0.1 mL 相当)	眼粘膜に対し軽度の刺激性あり	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 16
2-3 (GLP)	皮膚感作性 [Buehler 法] 惹起投与後 48時間観察	モルモット	投与群 及び 陽性 対照群 ♂♀ 10 対照群 ♂♀ 5		感作：60%(ワリン) 惹起：60%(ワリン)	陰性	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 17
2-4 (GLP)	皮膚感作性 [Maximization 法] 惹起投与後 48時間観察	モルモット	投与群 ♂ 20 対照群 ♂ 10 追加対照群 ♂ 5		感作：皮内；5% 経皮；25% 惹起：25%	陰性	Hazleton Wisconsin (1995年)	VIII - 18
省略	急性神経毒性試験	急性毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略						VIII - 21

資料提出日：平成15年6月12日

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。

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
2-5 (GLP)	反復経口 投与 90 日間	ラット	主群： 投与群 ♂♀ 10 対照群 ♂♀ 20 衛星群 ♂♀ 10	混餌	♂♀ 0, 30, 100, 300, 1000, 3000 (ppm) ♂ 0, 1.94, 6.40, 19.17, 64.32, 192.75 ♀ 0, 2.13, 7.19, 22.06, 71.42, 208.02 (mg/kg/日)	NOAEL ♂♀ 100 (ppm) ♂ 6.40 ♀ 7.19 (mg/kg/日)	Sittingbourne Research Centre (1991 年)	VIII - 22
2-6 (GLP)	反復経口 投与 90 日間	マウス	♂ 12 ♀ 12	混餌	♂♀ 0, 30, 300, 2000 (第1週の み 3000) (ppm) ♂ 0, 4.6, 50.5, 341.1 ♀ 0, 6.5, 60.7, 438.5 (mg/kg/日)	NOAEL ♂♀ 30 (ppm) ♂ 4.6 ♀ 6.5 (mg/kg/日)	Hazleton UK (1989 年)	VIII - 33
2-7 (GLP)	反復経口 投与 90 日間	マウス	♂ 5 ♀ 5	混餌	♂♀ 0, 60, 600, 6000 (ppm) ♂ 0, 2.38, 23.1, 229 ♀ 0, 2.47, 23.4, 212 (mg/kg/日)	NOAEL ♂♀ 600 (ppm) ♂ 23.1 ♀ 23.4 (mg/kg/日)	Hazleton UK (1991 年)	VIII - 40
2-8 (GLP)	反復経口 投与 神経毒性 試験 (28 日間)	ラット	♂♀ 10	混餌	♂♀ 0, 50, 170, 500 (ppm) ♂ 0, 4.84, 15.69, 47.08 ♀ 0, 5.10, 17.62, 49.82 (mg/kg/日)	NOAEL 神経毒性 ♂♀ 500 (ppm) 一般毒性 ♂♀ 50 (ppm) 神経毒性 ♂ 47.08 ♀ 49.82 一般毒性 ♂ 4.84 ♀ 5.10 (mg/kg/日)	Huntingdon Life Sciences Ltd. (2002 年)	VIII - 48
省略	90 日間反復 投与神経 毒性試験	28 日間反復経口投与神経毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれはないと認められることから試験を省略。						VIII - 51
2-9 (GLP)	慢性毒性 2 年間	ラット	主群 ♂♀ 20 対照群 ♂♀ 40 衛星群 ♂♀ 10 対照群 ♂♀ 20	混餌	♂♀ 0, 10, 100, 300, 1000 (ppm) ♂ 0, 0.44, 4.29 13.08, 43.95 ♀ 0, 0.52, 5.27 15.98, 53.84 (mg/kg/日)	NOAEL ♂♀ 100 (ppm) ♂ 4.29 ♀ 5.27 (mg/kg/日)	Sittingbourne Research Centre (1992 年)	VIII - 52

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

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。

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-10 (GLP)	慢性毒性 52 週間	豚	♂ 4 ♀ 4	混餌	♂ ♀ 0, 30, 300, 1000, 3000 (ppm)	NOAEL ♂ ♀ 300 (ppm)	Hazleton UK (1992 年)	VIII - 73
					♂ 0, 1.1, 12.1, 39.0, 110.6 ♀ 0, 1.1, 10.5, 36.8, 114.2 (mg/kg/日)	♂ 12.1 ♀ 10.5 (mg/kg/日)		
2-11 (GLP)	発癌性 2 年間	ラット	♂ 50 ♀ 50	混餌	♂ ♀ 0, 100, 300, 1000 (ppm)	NOAEL ♂ ♀ 100 (ppm)	Sittingbourne Research Centre (1992 年)	VIII - 81
					♂ 0, 4.61, 13.8, 46.5 ♀ 0, 5.51, 16.6, 56.2 (mg/kg/日)	♂ 4.61 ♀ 5.51 (mg/kg/日)		
2-12 (GLP)	発癌性 91 週間	マウス	主群 ♂ ♀ 51 衛星群 ♂ ♀ 12	混餌	♂ ♀ 0, 30, 300, 1000 (ppm)	NOAEL ♂ ♀ 30 (ppm)	Hazleton UK (1992 年)	VIII - 99
					♂ 0, 4.2, 40.3, 144.4 ♀ 0, 5.2, 52.5, 178.1 (mg/kg/日)	♂ 4.2 ♀ 5.2 (mg/kg/日)		
2-13 (GLP)	繁殖毒性 2 世代	ラット	♂ 24 ♀ 24	混餌	♂ ♀ 0, 30, 150, 750 (ppm)	NOAEL ♂ ♀ 150 (ppm)	(財)残留 農薬研究所 (2002 年)	VIII - 118
					親:P, 児:F1 ♂ 0, 1.73, 8.49, 43.2 ♀ 0, 2.54, 12.88, 63.2 親:F1, 児:F2 ♂ 0, 1.81, 9.05, 45.7 ♀ 0, 2.51, 12.67, 62.1 (mg/kg/日)	♂ 8.49 ♀ 12.88 (mg/kg/日)		
2-14 (GLP)	催奇形性 20 日間	ラット	22 匹/群	経口	0, 1, 4, 16, 64 (mg/kg/日)	NOAEL 母動物及び胎児 16 (mg/kg/日)	Huntington Life Sciences Ltd. (2002 年)	VIII - 131
2-15 (GLP)	催奇形性 29 日間	ウサギ	25 匹/群	経口	0, 5, 10, 20, 40 (mg/kg/日)	NOAEL 母動物及び胎児 20 (mg/kg/日) 最高投与量 40 mg/kg/日でも胎 児に対して影響 なし	Argus Research Laboratories, Inc. (1997 年)	VIII - 137

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

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。

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁	
2-16-① (GLP)	変異原性 復帰突然 変異	供試細菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌： WP2uvrA/pKM101		in vitro	0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 5000 (μg/プレート)	陰性	Sittingbourne Research Centre (1990年)	VIII - 143	
2-16-② (GLP)	染色体異常	ヒト胚 卵巣 細胞	in vitro		-S9mix; 0, 1.56, 6.25, 12.5 0, 0.625, 2.5, 5.0 (μg/mL) +S9mix; 0, 6.25, 25.0, 50.0 0, 4.375, 17.5, 35.0 (μg/mL)	S9 mix 存在下で 弱い構造的染色 体異常誘発性有	Sittingbourne Research Centre (1991年)	VIII - 146	
2-16-③ (GLP)	小核試験	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0, 400, 1000, 2000	陰性	SITEK Research Laboratories (1995年)	VIII - 151	
2-16-④ (GLP)	不定期 DNA合成 試験	ラットの 肝細胞	♂ 3	経口	0, 400, 1000, 2000	陰性	SITEK Research Laboratories (1995年)	VIII - 153	
2-17 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	マウス	♂ 3 ♀ 3	経口 (コナ例)	♂♀ 0, 128, 320, 800, 2000	作用量：320 無作用量：128 警戒性、受動性 及び正向反射の 低下、歩行失調	株環境 バイロ 研究所 (2002年)	VIII - 155
		一般状態	ラット	♂ 5	経口 (コナ例)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：320 無作用量：128 正向反射の低 下、警戒性、受 動性の低下、歩 行失調		
		中枢神経系 hexobarbital 誘発睡眠	マウス	♂ 8	経口 (コナ例)	0, 0.3, 1, 3, 10	作用量：3 無作用量：1 睡眠延長		
		中枢神経系 体温	ラット	♂ 5	経口 (コナ例)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：800 無作用量：320 体温の低下		
		循環器 血圧・心拍数	ラット	♂ 5	経口 (コナ例)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：320 無作用量：128 血圧及び心拍数 ともに低下		
		自律神経系 瞳孔径	ラット	一般状態 と同じ動物 使用	経口 (コナ例)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：800 無作用量：320 瞳孔径の拡大 1例を除き24時間 で回復		

資料提出日：平成15年6月12日

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。

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-17 (GLP)	生体機能への影響に関する試験 消化器系 小腸炭末輸送能	マウス	♂ 8	経口 (コナール)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：－ 無作用量：2000 800 mg/kg 以上で炭末移行率の低下が見られた。有意差なし	株環境 パリス 研究所 (2002 年)	VIII - 155
	骨格筋 握力	ラット	一般状態 と同じ動物 使用	経口 (コナール)	0, 128, 320, 800, 2000	作用量：800 無作用量：320 前後肢握力の低下		
	腎機能	ラット	♂ 5	経口 (コナール)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	作用量：320 無作用量：128 尿 pH の中性～ アルカリ性、尿糖 陽性、尿蛋白 出現の増加		
2-18 (非 GLP)	ステロイドホルモン 濃度及び肝臓 薬物代謝酵素 含量測定 約 7 週間	ラット	♂ 24 ♀ 24	混餌	♀ 0, 30, 150, 750 (ppm)	NOAEL ♀ 150 (ppm)	(財)残留 農薬研究所 (2002 年)	VIII - 162
					♀ 0, 1.82, 8.89, 43.0 (mg/kg/日)	8.89 (mg/kg/日)		
2-19 (GLP)	眼毒性試験 13 週間	カンガ ザル	♀ 3	経口	0, 25	陰性	(株)新日本 科学安全性 研究所 (2002 年)	VIII - 167
2-32 (非 GLP)	肝薬物代謝 酵素誘導、細胞 増殖及び活性 酸素産生能試験 14 日	マウス	♀ 18	混餌	0, 30, 300, 1000 (ppm)	NOAEL 30 (ppm)	(財)残留 農薬研究所 (2004 年)	VIII - 169
					0, 4.49, 47.6, 151 (mg/kg/日)	4.49 (mg/kg/日)		

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日 (但し資料 2-32 は平成 16 年 8 月 18 日提出)

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. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-20 (GLP)	急性毒性 14日間観察 メトコナゾール trans メトコナゾール cis メトコナゾール cis(-)	ラット	♀ 3	経口	♀ 300, 600, 900	急性毒性の強さ: メトコナゾール trans >メトコナゾール cis >メトコナゾール cis(-)	Sittingbourne Research Centre (1989年)	VIII - 174
2-21-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 263, 341, 444, 577, 750	♂ 543 ♀ 480	(財)残留 農業研究所 (1992年)	VIII - 176
2-21-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネシ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 (μg/プレート)	陰性	(財)残留 農業研究所 (1991年)	VIII - 177
2-22-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂ 2000 ♀ 1000, 1414, 2000	♂ >2000 ♀ 1519	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 180
2-22-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネシ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/プレート)	陰性	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 181
2-23-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 184
2-23-① (GLP)	皮膚刺激 7日間観察	ウサギ	♂♀ 3	皮膚 貼付	500 mg	刺激性なし	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 185
2-23-① (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀ 3	点眼	54 mg (0.1 mL 相当)	刺激性なし	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 186
2-23-① (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 惹起投与後48 時間観察	モルモット	投与群 ♂♀ 10 対照群 ♂♀ 5	感作: 0.2% 惹起: 70%		陰性	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 187
2-23-① (GLP)	急性経皮 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 189

資料提出日: 平成15年6月12日

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。

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-23-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネネ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌： WP2 uvrA/pKM101		in vitro	31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000, 5000 (μg/プレート)	陰性	Sittingbourne Research Centre (1992年)	VIII - 190
2-24-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 193
2-24-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネネ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/プレート)	陰性	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 194
2-25-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 197
2-25-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネネ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/プレート)	陰性	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 198
2-26 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	ACC (1997年)	VIII - 201
2-27-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 202
2-27-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネネ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/プレート)	陰性	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 203
2-28-① (GLP)	急性毒性 14日間観	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 206
2-28-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネネ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/プレート)	陰性	Safepharm Laboratories Limited (1999年)	VIII - 207

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

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。

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-31-① (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000	♀ >2000	(株) 化合物 安全性 研究所 (2003 年)	VIII - 210
2-31-② (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サネホ菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2 uvrA		in vitro	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/プレート)	陰性	(株) 化合物 安全性 研究所 (2003 年)	VIII - 211

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日（但し資料 2-31-①及び 2-31-②は平成 16 年 1 月 23 日提出）

3. 製剤を用いた試験成績

資料No	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-29-① (GLP)	急性毒性 14日間観察 9%乳剤	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(財)残留 農業研究所 (2001 年)	VIII - 213
2-29-② (GLP)	急性毒性 14日間観察 9%乳剤	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(財)残留 農業研究所 (2001 年)	VIII - 214
2-29-③ (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 9%乳剤	ウサギ	♀ 3	皮膚 貼付	0.5 mL	軽度の刺激性あり	(財)残留 農業研究所 (2001 年)	VIII - 215
2-29-④ (GLP)	眼刺激性 21日間 9%乳剤	ウサギ	♀ 3	点眼	0.1 mL	強い刺激性あり 洗眼効果なし 1000 倍希釈液で は、刺激性なし	(財)残留 農業研究所 (2001 年)	VIII - 216
2-29-⑤ (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 30日間観察 9%乳剤	モルモット	投与群： ♀ 20 惹起陰性 対照群： ♀ 10 感作・惹起 DNCB 陽性対照群：♀ 10 惹起 DNCB 陰性対照群：♀ 5		感作：100% 惹起：100%	陰性	(財)残留 農業研究所 (2001 年)	VIII - 218

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

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。

4. 参考

① の安全性

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀)値又は 無毒性量 (mg/kg)	出典 (報告年)	記載頁
2-30-①	急性毒性	—	—	—	—	低い	1989 Evaluation Part II: Toxicology (1990) P237-244 JMPR	Ⅷ - 220
	反復経口投与 90日間	ラット	—	—	—	NOAEL 1250 (ppm) 100 (mg/kg 体重)		
	反復経口投与 90日間	イヌ	—	—	—	NOAEL 8000 (ppm) 200 (mg/kg 体重)		
	繁殖毒性 2世代	ラット	—	—	—	NOAEL 100 (mg/kg)		
	催奇形性	ラット						
	遺伝毒性	—	—	—	—	遺伝毒性無し		

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

② の安全性

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	出典 (報告年)	記載頁
2-30-②	急性毒性	ラット	—	経口	—	1,750	RTECS	Ⅷ - 221
		マウス	—	経口	—	1,350		

資料提出日：平成 15 年 6 月 12 日

③ メトコナゾール原体 (KNF-S-474 の 3 種異性体) のウサギの妊娠に及ぼす影響に関する予備試験

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-30-③ (非GLP)	催奇形性	ウサギ	6	経口	シス体, (-) シス体: 0, 10, 28, 80	10 (mg/kg/日)	Huntingdon Research Centre (1990)	Ⅷ - 222
					トランス体: 0, 10, 20, 40	40 (mg/kg/日)		

資料提出日：平成 17 年 11 月 2 日

④ メトコナゾール原体 (WL148271/KNF-S-474m; シス体: トランス体) のウサギの妊娠に及ぼす作用に関する試験

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無影響量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-30-④ (GLP)	催奇形性 (本試験)	ウサギ	16-17	経口	0, 4, 10, 25, 62.5	4 mg/kg/日の母体 所見, 胎児所見が投 与に関連するか否 か明らかにできな かった。	Huntingdon Research Centre (1991)	Ⅷ - 233
	催奇形性 (追加試験)		18-19		0, 2, 4, 10	2 (mg/kg/日)		

資料提出日：平成 17 年 11 月 2 日

⑤ メトコナゾール原体 (WL136184/KNF-S-474c; シス体) のウサギの妊娠に及ぼす影響に関する試験

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当供試数	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値又は無影響量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-30-⑤ (GLP)	催奇形性 (本試験)	ウサギ	16	経口	0, 2, 4, 10, 40	2 mg/kg/日の胎児 所見が投与に関連 するか否か明らか にできなかった。	Huntingdon Research Centre (1992)	Ⅷ - 247
2-30-⑥ (GLP)	催奇形性	ウサギ	18-19	経口	0, 0.5, 1, 2, 10, 40	1 (mg/kg/日)	Huntingdon Research Centre (1992)	Ⅷ - 262

資料提出日：平成 17 年 11 月 2 日

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。

VIII.1. 原 体

VIII.1.1. 急性毒性

1) 急性経口毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-1)

試験機関: Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 344 ラット, 8~9 週齢 (入荷時), 4 日間以上馴化,
投与時体重: 雄 185~218 g, 雌 119~147 g, 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をコーン油に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	255, 357, 500, 700, 980
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 727 (591~942) 雌: 595 (463~795)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 7 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与後 11 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	357

中毒症状として粗毛および異常姿勢 (円背位) が 1 例を除き全動物に観察された。また, 255mg/kg 群では下痢, 嗜眠, 流涙が, 357mg/kg 群において色素涙, 流涙, 歩行不能, 流涎が観察された。500mg/kg 以上の用量群において下痢, 歩行不能, 運動失調, 色素涙, 流涎, 流涙, 立毛が観察された。さらに 500mg/kg 群では呼吸緩徐, 皮膚色蒼白化, 眼球退色が, 500 および 700mg/kg 群では被毛湿潤が, 500 および 980mg/kg 群では不活発が, 700 および 980mg/kg 群では呼吸亢進が, 980mg/kg 群では体温低下が観察された。

剖検所見では, 死亡動物に肝臓の小葉の退色または肥大, 腎髄質の退色, 脾臓の小型化, 肺のうっ血, 胃および腸の炎症, 異常内容物が認められた。生存動物では, 肝臓の軟化, 腫大, 退色, 縦隔リンパ節の暗調化および充血, 盲腸または直腸の膨張が観察された。

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マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2-1)

試験機関: Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: Cr1: CD-1 (ICR) BR マウス, 3~4 週齢 (入荷時), 5 日間以上馴化,
投与時体重: 雄 18~26 g, 雌 16~21 g, 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体をコーン油に懸濁して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	391, 625, 1000, 1600
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 718 (536~954) 雌: 410 (364~543)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 7 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし

中毒症状として運動失調/歩行不能, 異常姿勢 (円背位), 皮膚色蒼白化および眼球退色, 常同行動 (旋回行動) が観察された。また, 低用量群において自発運動の亢進および後肢筋緊張亢進が観察された。さらに, 全投与群において死亡の前兆として不活発, 昏睡, 体温低下, チアノーゼが観察された。その他, 粗毛, 立毛, 嗜眠, 異常姿勢 (傾斜), 常同行動 (横揺れ) が観察され, 1 例に振戦および痙攣が観察された。

死亡動物の剖検では, 肝臓の小葉の暗調化または肥大, 腎髄質の退色, 肺のうっ血, 胃の炎症, 異常内容物であった。生存動物では, 肝臓の腫大および退色, 盲腸の膨張がみられ, 1 例に膀胱の充血が観察された。

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) 急性経皮毒性

①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2-1)

試験機関: Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 344 ラット, 8~9 週齢 (入荷時), 4 日間以上馴化,
投与時体重: 雄 215~250 g, 雌 130~151 g, 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を背部に塗布し, 脱イオン水で湿らせ 24 時間 閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄: >2000 雌: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 2 日から発現* 投与後 5 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

投与に関連した全身性の症状は観察されなかった。検体投与部位においても刺激性反応は認められなかった。

*投与部位に斑点が観察されたが, テープの巻き方による人為的なものと思われた。剖検においても検体投与に関連する所見は認められなかった。

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ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 2-1)

試験機関: Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 3~5 カ月齢 (入荷時), 12 日間以上馴化,
投与時体重: 雄 2.89~3.55 kg, 雌 3.42~3.80 kg, 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を背部に塗布し, 脱イオン水で湿らせ 24 時間 閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日, 投与後 7 日および 14 日に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄: >2000 雌: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後 8 日から発現 回復せず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

投与に関連した全身性の症状は観察されなかった。検体投与部位においても炎症反応は認められなかったが, 雄 2 例において投与 8 日後から落屑が観察された。

剖検では検体投与に関連した所見は認められなかった。

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。

3) 急性吸入毒性

①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 2-2)

試験機関：Hazleton UK

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD(SD)BR ラット，6～8 週齢（入荷時），入荷時体重：180～200 g，6 日以上馴化，
投与時体重：195～254g，1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

暴露方法：微粉碎した検体を，水平回転盤式発生装置を用いてダストを発生させ，4 時間鼻部暴露させた。

暴露空気をガラス繊維捕集板を用いて捕集し，重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

実際濃度 (mg/L)		5.588			
名目濃度 (mg/L)		18.702			
累 積 粒 度 分 布 (%)	粒径範囲 (μm)	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間
	0.5 以下	34.89	0.85	1.15	1.04
	0.5～0.9	37.35	2.62	4.80	3.98
	0.9～1.6	44.79	10.57	18.97	11.01
	1.6～3.5	56.33	32.46	38.55	31.33
	3.5～6.0	77.40	66.86	69.76	68.33
		100.00	100.00	100.00	100.00
空気力学的質量中位径 (μm)		1.67	4.65	3.98	4.60
		3.73			
チャンバー容積 (L)		40			
チャンバー内通気量 (L/min)		30.1			
暴露条件		ダスト 4 時間鼻部暴露			

観察・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間，臨床症状および生死を観察した。体重測定は暴露直前・直後，暴露 8 および 15 日後，剖検時に行った。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行い，肺重量を測定した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.588
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも 5.588 以上
死亡開始時間及び終了時間	なし
症状発現及び消失時間	暴露終了後から発現 暴露後 13 日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.588

死亡例は認められなかった。中毒症状としては，立毛，円背姿勢，両前足先のただれ，粗毛が観察された。雄において肺重量が対照群より減少した。

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。

VIII.1.2. 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

①ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-3)

試験機関:Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年:1990 年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 3~5 カ月齢 (入荷時), 2 週間以上馴化,
投与時体重 3.68~4.61 kg, 6 匹(雄・雌各 3 匹)

観察期間: 7 日間観察

投与方法: 検体 500mg を刈毛した動物の背部皮膚 (6 cm²) に経皮投与し, 脱イオン水で湿らせ,
半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし, 皮膚に残った検体は水で洗浄した。

観察項目: 暴露終了直後 (0.5 時間), 24, 48, 72 時間, 7 日後に投与部分の刺激性変化 (紅斑, 痂
皮, 浮腫) の有無等を観察し, OECD および農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目	最高評点*	暴露後時間				
		0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅斑	4	0	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0	0

表の点数は 6 匹の平均値である。

* 判定基準の最高評点

いずれの動物においても皮膚刺激性反応, その他の異常も認められなかった。

以上の結果から, 本検体はウサギの皮膚に対し刺激性を有さないものと判断された。

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) 眼刺激性

①ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-3)

試験機関: Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 3~5 カ月齢 (入荷時), 2 週間以上馴化,
体重 3.60~4.30 kg (投与時), 6 匹(雄・雌各 3 匹)

観察期間: 7 日間観察

投与方法: 検体 65 mg (0.1 mL 相当) を片側の眼に投与した。洗眼は行わなかった。

観察項目: 投与後 1, 4, 24, 48, 72 時間および 7 日後に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察し,
OECD および農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点 ^a	暴露後時間					
				1時間	4時間	24時間	48時間	72時間	7 日
非洗眼群 6 匹	角膜	程度 (A)	4	0	0	0.7	0.3	0.3	0
		面積 (B)	4	0	0	1.2	0.5	0.5	0
	虹彩	(C)	2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	0.5	1.8	2.0	1.0	0.3	0
		浮腫(E)	4	1.3	2.2	1.0	0.5	0	0
		その他(分泌物)(F) ^b	3	0.7	1.0	0.5	0	0	0
	合 計 ^c		110	5.0	10.0	11.2	3.8	1.4	0.0

表の点数は 6 匹の平均値である

a 判定基準の最高評点

b 申請者注 ドレイズ法に従い分泌物について最高評点 3 として採点した
「わずかな分泌物」を評点 1, 「分泌物」を評点 2 とした

c 申請者注 ドレイズ法による評価合計点
群平均値より算出, $((A) \times (B) \times 5) + ((C) \times 5) + (((D) + (E) + (F)) \times 2)$

投与 24 時間以内にすべての動物において発赤, 浮腫が観察され, 24 時間後からは角膜の混濁も観察された。これらの刺激性変化は投与 7 日後には消失した。

以上の結果から, 本検体はウサギの眼粘膜に対し軽度の刺激性を有するものと判断された。

申請者注: 報告書では刺激性なしと判断しているが, 適用後 72 時間まで刺激性変化が見られること, 適用後 7 日までにはすべて回復していることから軽度の刺激性を有するものと判断した。

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。

VIII.1.3. 皮膚感作性

1) 皮膚感作性

①モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2-3)

試験機関:Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年:1990 年

検体の純度:

供試動物: ダンキン-ハートレー種モルモット, 5~9 週齢 (入荷時), 2 週間以上馴化,
投与時体重 362~501 g, 投与群及び陽性対照群雌雄各 10 匹, 陰性対照群雌雄各 5 匹

観察期間: 惹起投与後 48 時間観察

試験操作: [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作: 腹側部を刈毛し, ワセリンに懸濁した 60%検体を 1, 3, 6, 8, 10, 13, 15, 17 および 20 日目に閉塞貼付した。

惹起: 28 日目に刈毛した腹側部に 60%検体を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起パッチ除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し, OECD 及び農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結 果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試 動物数	観察 時間	感作反応動物数				感作陽性 率(%)*
					皮膚反応評点				
					0	1	2	3	
検体	60%検体	60%検体	20	24	20	0	0	0	0
				48	20	0	0	0	0
陰性 対照 1	溶媒 (ワリン)	60%検体	10	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0
陽性 対照	DNCB	DNCB	20	24	4	10	6	0	80
				48	5	11	4	0	75
陰性 対照 2	溶媒 (コ - ソ 油)	DNCB	10	24	10	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0

DNCB: 2,4-dinitrochlorobenzene

* 申請者計算

検体処理群においては陽性反応のみられた動物はなかった。一方, 陽性対照群においては, 20 例中 16 例に陽性反応が認められた。

以上の結果から, 本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

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モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2-4)

試験機関：Hazleton Wisconsin.

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度：

供試動物：雄性アルビノモルモット，若齢成獣，投与時体重 350～539 g，7 日以上馴化，検体投与群 20 匹，対照群 1 群 10 匹（追加対照群は 5 匹）

観察期間：惹起後 48 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠：

感作皮内投与； 第 1 日に肩甲部を刈毛し，正中線をはさんで片側 1 列に 3 箇所ずつ，計 6 箇所に皮内投与液 0.1 mL を投与した。

感作経皮投与； 第 7 日（感作皮内投与 6 日後）に感作皮内投与部位を剃毛し，10%濃度でワセリンと混合したラウリル硫酸ナトリウムで前処理した。翌日ラウリル硫酸ナトリウムをふき取り，感作経皮投与混合物を 48 時間閉塞貼付した。

惹起； 第 22 日，（感作経皮貼付投与から 2 週間後）に剃毛した左右腹側部に惹起投与混合物を 24 時間閉塞貼付した。

再惹起； 惹起貼付に対する反応の結果が疑陽性であったため検体投与群，検体-対照群および新たに追加した追加検体-対照群（5 匹）の動物に初回と同じ用量で未処置部位に再惹起を実施した。

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。

感作，惹起投与液の要約

		感作				惹起
		皮内投与			経皮投与 (閉塞貼付)	経皮貼付投与 (閉塞貼付)
		部位 1 (前方)	部位 2 (中間)	部位 3 (後方)		
検体	検体 投与群	FCA と滅菌水 の混合物 (1:1)	5%検体ミネラルオイル 懸濁液	5%検体 FCA と 滅菌水の混合物	25% 検体ワセリン 混合物	右：25%検体ワセリン 混合物 左：ワセリン
	検体- 対照群		ミネラルオイル	ミネラルオイルと FCA の 混 合 物 (1:1)	ワセリン	再惹起： 25%検体ワセリン混 合物
	追加検体- 対照群					再惹起： 25%検体ワセリン混 合物
陽性 対照	陽性 対照群	FCA と滅菌水 の混合物 (1:1)	5% sulfathiazole 滅菌水懸濁液	5% sulfathiazole 滅菌水と FCA の 混合物 (1:1)	10% sulfathiazole ワセリン混合物	右：10% sulfathiazole ワセリン混合物 左：ワセリン
	陽性対照- 対照群		滅菌水	FCA と滅菌水 の混合物 (1:1)	ワセリン	右：10% sulfathiazole ワセリン混合物 左：ワセリン

FCA：フロイントの完全アジュバント

表中の濃度（％）は混合物の最終濃度

観察項目： 24 時間の惹起閉塞貼付投与後パッチを取り除き，その 24 ならびに 48 時間後に貼付部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し，下記の基準に従って採点した。

- 0 = 正常，反応なし
- 1 = 散在性の軽度の紅斑
- 2 = 中等度およびびまん性の紅斑
- 3 = 重度の紅斑および浮腫

EC ガイドラインに従い，皮膚反応を有する動物の割合が 30%以上であった場合に感作性陽性と判断した。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	皮膚反応動物数/供試動物数				感作陽性率(%)
				皮膚反応評点				
				0	1	2	3	
検体投与群	皮内： 5%検体 経皮： 25%検体	25%検体 (右側)	24	16/20	4/20	0/20	0/20	20 ^{a)}
			48	17/20	3/20	0/20	0/20	15 ^{a)}
		ワレリン (左側)	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0
		再惹起 25%検体 (未処置部位)	24	19/20	1/20	0/20	0/20	5
			48	20/20	0/20	0/20	0/20	0
検体- 対照群	皮内： ミソリオール 経皮： ワレリン	25%検体 (右側)	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
		ワレリン (左側)	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
		再惹起 25%検体 (未処置部位)	24	9/10	1/10	0/10	0/10	10
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
追加 検体-対 照群		惹起 25%検体 (再惹起時)	24	5/5	0/5	0/5	0/5	0
			48	5/5	0/5	0/5	0/5	0
陽性 対照群	皮内： 5% Sulfa- thiazole 経皮： 10% Sulfa- thiazole	10% Sulfa-thiazole (右側)	24	0/10	3/10	3/10	4/10	100
			48	0/10	2/10	5/10	3/10	100
		ワレリン (左側)	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
陽性 対照-対 照群	皮内： 滅菌水 経皮： ワレリン	10% Sulfa-thiazole (右側)	24	5/5	0/5	0/5	0/5	0
			48	5/5	0/5	0/5	0/5	0
		ワレリン (左側)	24	5/5	0/5	0/5	0/5	0
			48	5/5	0/5	0/5	0/5	0

感作陽性率(%)：皮膚反応陽性動物数 / 供試動物数×100 (申請者実施)。

^{a)}：1回目の惹起の結果が疑陽性(ECガイドラインに従い、感作陽性率が30%以上である場合に陽性と判定)であったため、再惹起を実施した。

1回目の惹起経皮貼付に対し、検体投与群の20匹中4匹に軽度の皮膚反応(散在性の軽度な紅斑)が24時間後の観察で認められたが、4匹中1匹は48時間後には皮膚反応が消失した。結果が疑陽性であったために実施した再惹起において、検体投与群の20匹中1匹のみで1回目と同様、散在性の軽度な紅斑が認められたが、48時間後には消失していた。検体-対照群の10匹中1匹にも軽度の皮膚反応が観察されたが、再惹起のための追加検体-対照群の5匹の動物には皮膚反応は認められなかった。1回目の惹起、再惹起共に検体投与群において皮膚反応を示した動物は30%より少なかった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

VIII.1.4. 急性神経毒性試験

①急性神経毒性試験省略理由書

1. 急性経口毒性試験における一般状態の観察について

1) ラットにおける急性経口毒性試験（資料 2-1, 抄録Ⅷ-10 頁）

粗毛及び異常姿勢（うずくまり）が 1 例を除く全動物に観察され、500 及び 700 mg/kg 投与群の数例及びより高用量群の全例に歩行失調または運動失調が観察された。

500 及び 700 mg/kg 投与群の影響は、死亡が発現しているレベルであり、全身状態の悪化による非特異的な反応と考えられた。

2) 生体機能への影響に関する試験（資料 2-17, 抄録Ⅷ-155～161）

雌雄マウスに検体を単回投与し、投与後の行動変化、神経症状及び中毒症状を Irwin の多元的観察法に準じて観察した。また、雄ラットに検体を投与後神経症状及び中毒症状を機能観察総合評価法（FOB）に準じて観察した。

マウス及びラットの一般症状に対して、メトコナゾールは 128 mg/kg までは影響を及ぼさず、320 mg/kg では、マウスで警戒性、受動性及び正向反射の低下、歩行失調、ラットで正向反射の低下と尿失禁が見られたが、いずれも 24 時間以内に回復した。800 mg/kg 以上の用量では、主として警戒性及び受動性の低下、異常姿勢、歩行失調あるいは歩行不能、刺激に対する各種反応・反射機能の低下、筋緊張度低下、握力低下、呼吸数減少及び体温の低下等の中枢神経系の抑制作用を示唆する症状が認められ、投与 24 時間後でも回復しなかった。

これらの一般症状に対する作用の大部分は検体の大量投与による全身状態の悪化がもたらした非特異的な反応と考えられる。

2. ラットの 28 日間反復投与経口神経毒性試験における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等について（資料 2-8, 抄録Ⅷ-48～50）

毎日 2 回の観察の他に、詳細な観察を神経行動学的スクリーニング検査の一部として週 1 回行った。ハンドリング観察として、ケージからの取り出しやすさ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛、発声およびハンドリングに対する反応を評価した。また、観察台での観察として、覚醒、歩行、みづくろい、活動数、立ち上がり回数、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、排糞数及び尿量を評価した。感覚反応として、接近反応、触覚反応、聴覚反応、痛覚反応、正向反射、体温、接地開脚幅、握力および瞳孔径を測定し、さらに運動量も測定した。病理組織学的検査として、各臓器を詳細観察するとともに、脳重量及び大きさの測定及び神経に関連する組織を固定観察した。

いずれの試験結果からも、神経毒性を示唆する影響は認められなかった。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、本農薬メトコナゾールは既知神経毒性物質との化学構造相関はない。

以上の結果から、メトコナゾールの急性経口神経毒性試験は省略可能と判断致します。

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。

VIII.1.5. 90 日間反復経口投与毒性

①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

(資料 2-5)

試験機関：Sittingbourne Research Centre

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度：

供試動物：Fischer 344 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，雌雄各 10 匹；投与群，雌雄各 10 匹

投与開始時 6～8 週齢

投与開始時体重範囲；雄 96.1～142.1 g，雌 85.9～121.9 g

投与期間： 主群： 雄 13 週間（1989 年 1 月 16 日～1989 年 4 月 21 日）

雌 13 週間（1989 年 1 月 17 日～1989 年 4 月 21 日）

衛星群： 雄 20 週間（1989 年 1 月 16 日～1989 年 6 月 9 日）

雌 20 週間（1989 年 1 月 17 日～1989 年 6 月 9 日）

13 週間の投与後，7 週間の回復期間を設けた。

投与方法： 検体をアセトンに溶解して，0，30，100，300，1000 及び 3000ppm の濃度で飼料に混入し，13 週間にわたって随時摂食させた（30，100 及び 300ppm 飼料については検体をアセトンに溶解して基礎飼料と混合した。1000 及び 3000ppm 飼料については検体と直接混合後に，また 0ppm 飼料（対照，基礎飼料）についても，出来上がり飼料 1 kg 当たり 5 mL のアセトンを加えた）。検体を混入した飼料はほぼ 1 ヶ月間隔で調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

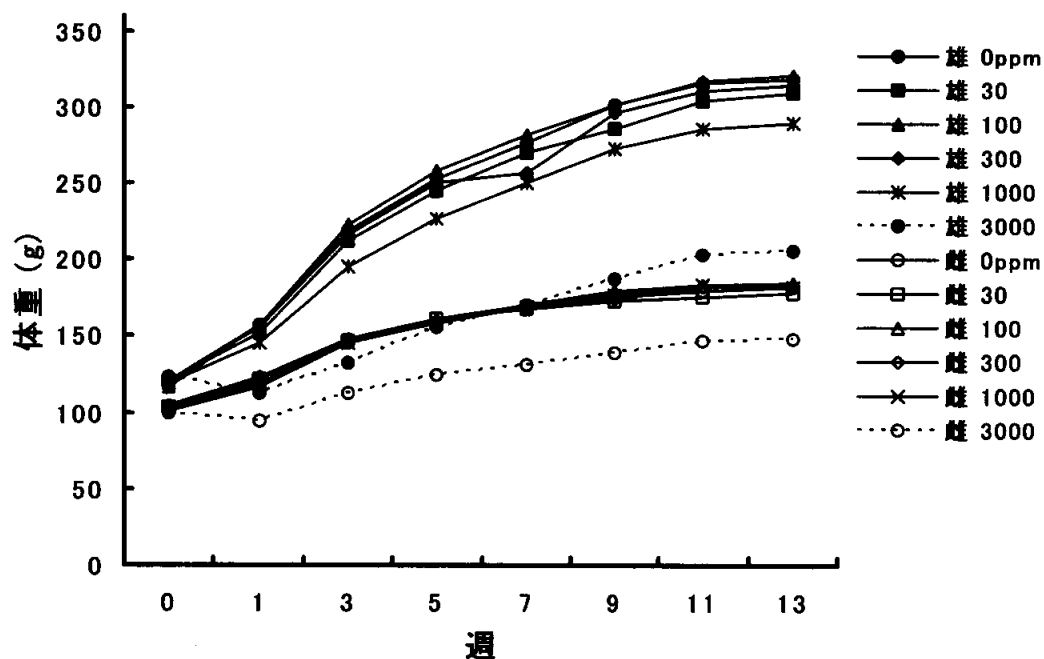
一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について毎日少なくとも 1 回観察した。

死亡率に検体投与の影響はなく，全動物が剖検まで生存した。

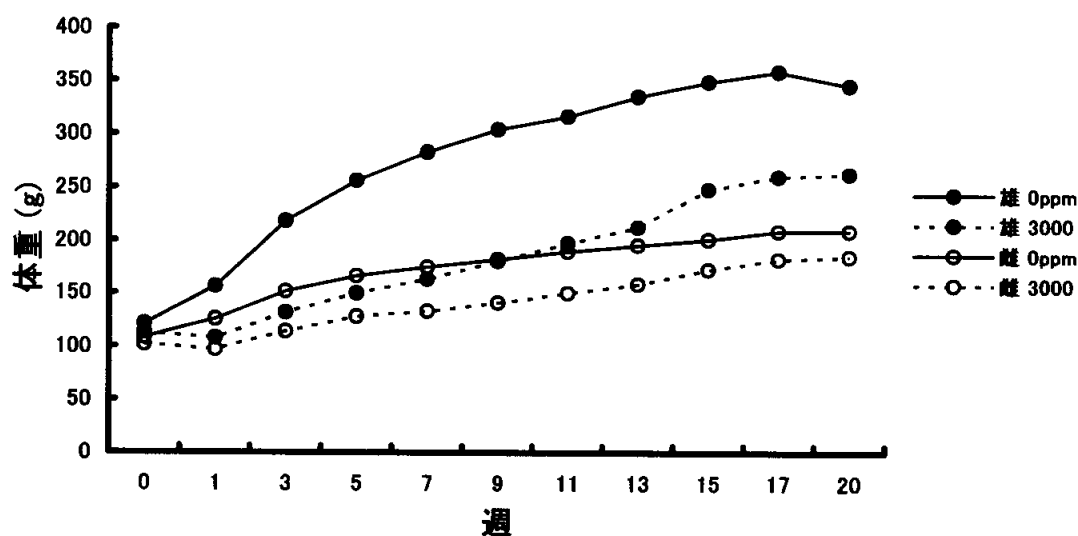
主群及び衛星群の 3000ppm 群の雌雄全例が多量の餌こぼしを示した。多量の餌こぼしは，1000ppm 群の雌 3 匹にも観察された。

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。
 体重変化； 試験期間中全動物の体重を毎週測定した。
 体重変化を以下の図に示す。

体重変化(主群)



体重変化(衛星群)



また、主群において対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定週を次表に示す。

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。

性別		雄					雌				
投与量		30	100	300	1000	3000	30	100	300	1000	3000
投与期間 (週)	1				↓93	↓72					↓79
	2				↓90	↓62					↓77
	3				↓89	↓60					↓77
	4				↓90	↓61					↓79
	5				↓90	↓62					↓78
	6				↓90	↓61					↓78
	7				↓90	↓62					↓78
	8				↓90	↓61					↓78
	9				↓90	↓62					↓79
	10				↓91	↓63					↓80
	11				↓91	↓64					↓82
	12				↓92	↓65					↓82
	13				↓91	↓65					↓81

表中の数字は対照群に対する百分率 (%)。

Williams 多重比較法, ↓, $p < 0.05$; ↓↓, $p < 0.01$ 。

主群の 3000ppm 群では雌雄とも平均体重が、投与期間を通じて統計学的に有意に減少した（雄が雌より影響が大）。1000ppm 群の雄の体重も統計学的に有意に減少したが、影響の程度は 3000ppm 群の雄より小さかった。

衛星群の 3000ppm 群でも、雌雄とも統計学的に有意な減少がみられた。衛星群の 3000ppm 飼料を基礎飼料に切り替えた後（回復期間）は、対照値との差は徐々に小さくなったが、十分には回復しなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験期間中全動物の摂餌量を 7 日間隔で毎週測定し、各週の体重と摂餌量の平均値に基づいて食餌効率を算出した。（食餌効率は申請者が計算）

対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを表 1 に示す。

表 1. 摂餌量

	雄						雌					
	主群					衛星群	主群					衛星群
投与量 (ppm)	30	100	300	1000	3000	3000	30	100	300	1000	3000	3000
1～5 週				↓84-91	↓54-62	↓54-60					↓65-78	↓64-75
6～7 週				↓92-94	↓63-68	↓54-60					↓74-76	↓75-76
8 週				↓92	↓66	↓61	↓91	↓95	↓96	↓97	↓75	↓78
9 週				↓92	↓68	↓65	↓93				↓80	↓77
10 週			↓95	↓92	↓69	↓69	↓89				↓80	↓78
11 週				↓93	↓73	↓70			↑108		↓85	↓81
12 週					↓75	↓71					↓84	↓83
13 週				↓88	↓67	↓68				↓91	↓78	↓80
14～15 週						↓81-86						
17 週						↓83						
19～20 週						↓90-93						

Williams 検定: ↓ $p < 0.05$, ↓↓ $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

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。

主群の 3000ppm 群で雌雄に、また 1000ppm 群で雄に統計学的に有意な減少がみられた。1000ppm 群の雄の摂餌量は、第 10 週までにほぼ対照値まで戻った。

衛星群の 3000ppm 群でも、雌雄とも摂餌量に有意な減少がみられたが、第 14 週に基礎飼料に切替えた後は、対照値との差は徐々に小さくなり、試験終了までに対照値とほぼ同じになった。

1000ppm までの用量の雌または 300ppm の用量の雄に、統計学的に有意な低値または高値がみられたが、偶発的であり生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。

食餌効率は、3000ppm 群で雌雄とも低下した。

表 2. 総平均食餌効率

		投与量 (ppm)					
		0	30	100	300	1000	3000
総平均食餌効率 (%)	雄	13.2	12.7	13.5	13.0	12.5	8.50
	雌	7.36	6.85	7.24	7.52	7.35	5.74

検体摂取量；主群について、各週の体重と摂餌量の平均値に基づいて群ごとに平均検体摂取量 (mg/kg/日) を算出した。

表 3. 平均検体摂取量

		投与量 (ppm)				
		30	100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.94	6.40	19.17	64.32	192.75
	雌	2.13	7.19	22.06	71.42	208.02

眼検査；主群及び衛星群の対照群と 3000ppm 群の全動物について投与開始の前の週に、また主群の対照群と 3000ppm 群の全動物について投与 11 週に、倒像検眼鏡を用いて眼の検査を行った。観察されたいずれの所見も偶発的で、投与群と対照群の間で同等の発生であり、検体投与に関連する影響はなかった。

血液学的検査；主群の全動物について投与 12 週に、衛星群の全動物について試験 19 週に、動物を酸素と二酸化炭素の混合ガスで麻酔して眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、平均血小板容積、赤血球容積分布幅、プレートレットクリット値、血小板容積分布幅、網赤血球数、白血球のディファレンシャルカウント、赤血球の形態。

また剖検時に全動物について、心臓穿刺によって血液を採取し、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを表 4 に示す。

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。

表 4. 血液学的検査成績

	雄						雌					
	主群					衛星群	主群					衛星群
投与量(ppm)	30	100	300	1000	3000	3000	30	100	300	1000	3000	3000
白血球数						↓86.0			↑112	↑106	↑124	
赤血球数						↑106		↓96.3			↑104	↑106
血色素量					↓92.2	↑103				↓96.5	↓90.1	↑102
ヘマトクリット値					↓94.7			↓97.3			↓94.1	
平均赤血球容積					↓93.1	↓93.7			↑101	↑102	↓90.2	↓95.7
平均赤血球血色素量					↓90.6	↓96.5				↓98.4	↓87.0	↓97.3
平均赤血球血色素濃度					↓97.3	↑104				↓97.3	↓96.4	
血小板数					↓73.0	↓79.2					↓77.4	
赤血球容積分布幅				↓93.9	↓92.3						↑102	↑103
血小板容積分布幅					↑121						↑106	
平均血小板容積					↑104	↓98.8						↑101
プレートレットクリット値					↓75.6	↓78.2					↓78.9	
リンパ球数											↑123	
単球数											↑150	
平均赤血球径					↓98.3					↓98.3	↓96.6	
赤血球径標準偏差					↑120						↑140	
プロトロン時間				↑103	↑103							
活性化部分トロンボプラスチン時間		↑112			↓89.7		↑109					

Williams 検定または Dunnett 検定：↑↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

主群の 3000ppm の用量で、軽度の小球性低色素性貧血を示す多くの変化がみられた。この用量では雌雄とも血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度及び平均赤血球径が減少した。さらに、血小板数とプレートレットクリット値も減少しており、貧血に関連する変化と考えられた。平均血小板容積は 3000ppm 群の雄でのみ増加した。赤血球径の標準偏差が雌雄とも大きかった。1000ppm 群の雌において血色素量、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度（報告書では平均赤血球容積となっているが、平均赤血球血色素濃度の誤りと考えられる）にごくわずかな変化がみられた。1000 及び 3000ppm でみられた血液学的変化は、投与に関連していると考えられた。

衛星群の 3000ppm 群で、特に雌において、影響を受けた指標に改善徴候がみられた。7 週間の回復期間後に、血色素量とヘマトクリット値はほぼ対照値まで戻ったが、雄において平均赤血球容積、血小板数およびプレートレットクリット値は低いままであった。

主群または衛星群の血液学的指標における他の統計学的に有意な変化は毒性学的意義のないものと考えられた。

（申請者注）報告書には「他の統計学的に有意な変化」について毒性学的意義あるいは投与との関連性がないと判断した理由は個別に述べられていないが、各変化についてみると投与量に伴った変動がみられないこと、他の項目の変動との関連性がないこと、雌雄あるいは主群・衛星群で一致した変化がみられていないこと、生物学的に意味があるとは考え難い軽微な変化であること、などの理由からその判断は妥当であると認められるため、個々には記載しない。以下の血液生化学的検査、尿検査等についても同様である。

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。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素、血糖、尿素窒素、カルシウム、無機リン、コレステロール、トリグリセライド、ビリルビン、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルブミン/グロブリン比（計算値）。総蛋白を電気泳動によって分画した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを表5に示す。

表5. 血液生化学的検査成績

投与量(ppm)	雄						雌					
	主群					衛星群	主群					衛星群
	30	100	300	1000	3000	3000	30	100	300	1000	3000	3000
アルカリホスファターゼ*					↑135	↑115					↑142	
γ -グルタミルトランスペプチダーゼ*					↑11.0 θ			↑155		↑264	↑1590	↑500
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ*					↑177						↑170	
アラニンアミノトランスフェラーゼ*				↑114	↑236		↓81.7	↓87.5			↑194	
コレステロール				↓64.5	↓51.9	↓77.9						↓90.3
血糖											↓85.0	
カリウム												↑107
カルシウム											↑104	
ビリルビン											↑108	↓85.3
尿素窒素	↓92.9			↓92.9							↑109	
クレアチニン					↓89.8							
トリグリセライド*				↓31.1	↓4.2	↓54.1					↓30.0	↓64.2
総蛋白						↓93.7					↑105	
アルブミン (%) (g/l)						↓91.9 ↓96.2					↓92.0 ↑104	
α 1グロブリン (%) (g/l)					↓82.6 ↓81.4	↓88.5						
α 2グロブリン (%) (g/l)					↓80.1 ↓78.6	↑122						
β グロブリン (%) (g/l)				↑118 ↑118	↑129 ↑127						↑126 ↑133	
アルブミン/ グロブリン比	↑103				↑106	↑106					↓83.3	

Williams 検定または Dunnett 検定検定：↑↓ $p < 0.05$, ↑↓ $p < 0.01$

θ 示した数値は実測値 (I.U./l), 対照値は0。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

主群の3000ppmの用量で雌雄ともアルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが増加した。同用量でコレステロールとクレアチニンの減少が雄に、またトリグリセライドの減少が雌雄にみられた。1000ppm群の雄ではアラニンアミノトランスフェラーゼの増加及びコレステロールとトリグリセライドの減少、1000ppm群の雌では γ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加がみられた。 β グロブリンの増加が3000ppmの用量で雌雄両方及び1000ppm群の雄でみられた。コレステロールとトリグリセライドへの影響は、肝臓の脂質代謝における障害を示していた。酵素と β グ

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。

ロブリンの増加からは、肝臓における毒性影響及び（または）機能的適応の影響が示唆された。これらの徴候はまた、肝臓における病理組織学的所見によっても支持された。

衛星群の 3000ppm 群では、いくつかの変化が回復期間後にもみられた。コレステロールとトリグリセライドの減少が雌雄両方にみられ、雌においてγ-グルタミルトランスペプチダーゼは増加していた。他の変化は、7 週間の回復期間後にはほぼ対照値まで戻った。

主群または衛星群における他の統計学的に有意な差は、投与とは無関係と判断した。

尿検査；主群の全動物について投与 11 週時に、衛星群の全動物について試験 20 週時に、動物を代謝ケージに収容し、絶食・絶水下で一晩（約 16 時間）尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、尿量、色、濁度、浸透圧、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン。また、尿沈渣について顕微鏡による検査を行った。

検査結果は測定値（半定量的項目を含む）あるいはスコアで表した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを表 6 に示す。

表 6. 尿検査成績

	雄						雌					
	主群					衛星群	主群					衛星群
投与量 (ppm)	30	100	300	1000	3000	3000	30	100	300	1000	3000	3000
尿細管上皮細胞					↓30.3						↑240	
白血球					↓61.1							
赤血球						↓39.1	↓23.1			↓46.2	↓23.1	
精子					↓38.7							
円柱					↓0							
三リン酸塩					↓51.4							
浸透圧						↑151						↑124
尿量						↓51.5						
pH			↓96.7									
色					↑120	↑100						
上澄の色					↑120	↑100						
蛋白質					↓66.7							
ケトン体	↓57.1				↑871							
ブドウ糖					↓77.8	↑148						
ビリルビン										↓0	↓0	
血液	(50.0)	↓11.5	↓25.0	↓5.8	↓3.8					↓0	↓0	

Williams 検定または Wilcoxon 2 標本順位検定：↑↓ p<0.05, ↑↓ p<0.01

() は統計学的有意差がないが、参考値として表示。

表中の数値は変動の目安として測定値もしくはスコアの平均を対照群を 100 とした場合の値で表したもの。

主群のすべての用量の雄において、また 1000 及び 3000ppm 群の雌において尿中血液が減少したが、毒性学的意義がある変化とは考えなかった。

（申請者注）尿中血液が「増加」した場合には尿路系の障害が示唆されるが、今回みられた「減少」にはそのような診断的意味がないため、毒性学的にも意義がないと判断された。

衛星群の 3000ppm 群の雌雄において、浸透圧の増加がみられたが、主群においては同様の所見はなく、投与に関連するものとは考えなかった。

主群および衛星群におけるその他の統計学的に有意な変化には毒性学的意義はないと判断した。

臓器重量；主群の全動物について投与 13 週に、衛星群の全動物について試験 20 週に、以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、最終体重について補正した（補正重量，g，体重を共変量とした共分散分析の

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。
手法による)。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び精巣または卵巣
対照群と比べ統計学的有意差の認められたものを表7に示す。

表7. 臓器重量

	雄						雌					
	主群					衛星群	主群					衛星群
投与量(ppm)	30	100	300	1000	3000	3000	30	100	300	1000	3000	3000
肝臓												
絶対重量				↑118	↑111	↓73.6				↑120	↑153	↓88.7
補正重量				↑131	↑159					↑120	↑181	
脾臓												
絶対重量				↓91.9	↓93.5	↓77.6			↑108	↑108	↑105	↓73.9
補正重量					↑120				↑108	↑108	↑124	↓86.0
副腎												
絶対重量			↓93.8	↓89.6	↓77.1	↓80.0					↓76.5	↓89.3
補正重量					↓89.4						(92.0)	
脳												
絶対重量					↓93.4	↓95.7					↓95.8	
補正重量												
心臓												
絶対重量				↓96.3	↓74.4	↓78.8					↓89.1	↓90.8
補正重量												
腎臓												
絶対重量					↓73.6	↓80.5					↓90.8	
補正重量											↑107	
精巣/卵巣												
絶対重量					↓91.9	↓86.4					↓75.0	
補正重量												

Williams 検定：↑↓ $p \leq 0.05$, ↑↓ $p \leq 0.01$ 。() は統計学的有意差がないが、参考値として表示。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

300, 1000 及び 3000ppm 群を通じて、種々の臓器の絶対重量に差がみられたが、最終体重に差があったため、以下では補正重量についての評価結果を記載した。

主群の 1000 及び 3000ppm 群の雌雄で肝臓重量の増加がみられた。3000ppm 群の雌雄、また 300ppm 群と 1000ppm 群の雌において脾臓重量が増加した。3000ppm 群の雌雄では副腎重量が減少した(雄でのみ統計学的に有意)。

(申請者注) 上記の変化のうち、肝臓重量の増加は概ね病理組織学的検査における肝細胞の小葉中心性肥大に関連していた。脾臓重量の増加のうち、3000ppm 群の変化は病理組織学的検査での白脾髄辺縁帯食細胞色素沈着増加に一致していた。300 および 1000 ppm 群の雌の脾臓については、関連する異常を組織検査で認めなかったこと、および同系統の動物の背景値に比して軽微な増加であることから報告書では毒性学的意義のない変化としている。しかし、このうち 1000 ppm 群については、血液学的検査において軽微な小球性低色素性貧血を示唆する所見が得られたこと、また、2 年間慢性毒性試験(資料番号 2-9)及び発がん性試験(資料番号 2-11)の 1000ppm 群雌雄において脾臓で重量増加を伴う組織球集簇が観察されたことから検体投与の影響と判断できる。一方、雌の 300ppm 群の変化については他の検査で関連する異常を観察できず毒性学的意義はないと判断した。副腎重量については報告書ではストレスによる二次的な変化としているが、組織学的変化が観察されており、病理組織学的検査の項で別に考察した。

この他、3000 ppm 群の雌で腎臓重量が増加したが、統計学的には有意であるものの軽度であり、偶発的なものと考えられた。

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。

衛星群の 3000ppm 群の雌に脾臓重量の減少がみられたが、投与とは関連のない変化と考えられた。7 週間の回復期間後に、この用量群において他の臓器の重量の変化は何もなかった。このことは、臓器重量への検体投与の影響は完全に可逆的であることを示していた。

剖検； 投与期間（主群）あるいは試験期間（衛星群）終了後に全動物について、ペントバルビタール麻酔下で放血屠殺後、以下の部位を検査した。

体表、すべての体孔、頭蓋腔、脳の髄膜表面、頸部、胸腔、腹腔及び骨盤腔とそれらに関連する臓器及び組織ならびにカラカス。

剖検所見における統計学的に有意な変化を表 8 に示す。

表 8. 剖検所見

	雄								雌							
	主群							衛星群	主群							衛星群
投与量(ppm)	0	30	100	300	1000	3000	0	3000	0	30	100	300	1000	3000	0	3000
検査動物数	20	10	10	10	10	10	10	10	20	10	10	10	10	10	10	10
全身																
体型小型	0	0	0	0	0	↑9	0	0	0	0	0	0	0	↑9	0	0
肝臓																
退色	0	0	0	1	↑9	↑10	0	0	0	0	0	0	↑3	↑8	0	0
小葉像明瞭	0	0	0	0	↑9	↑9	0	0	0	0	0	0	2	↑9	0	0
腫大	0	0	0	0	↑7	↑8	0	0	0	0	0	0	1	↑9	0	0
胃																
境界縁肥厚	0	0	0	0	0	↑5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓																
表面粗造	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	↑6	0	0
子宮																
萎縮									0	0	0	0	0	↑8	0	0
前立腺																
小型化	0	0	0	0	0	↑7	0	0								
精囊																
小型化	0	0	0	0	0	↑8	0	0								

Fisher の直接確率検定：↑ $p < 0.05$, ↑ $p < 0.01$ (注：申請者が実施)

主群の 3000ppm 群の雌雄、また 1000ppm 群の雄に肝臓の退色、小葉像明瞭および腫大が観察された。1000 ppm 群の雌ではこれらの所見の発生頻度は低かった。3000ppm 群の雌において、脾臓の表面粗造の発生頻度が高かった。3000ppm の用量で胃の境界縁肥厚が雌より雄においてより高率にみられた。3000ppm 群の雌に子宮の萎縮が、雄に前立腺と精囊の小型化がみられた。

(申請者注) 主群の 3000 ppm 群の雌雄では体型小型もみられ、低体重を反映するものと考えられた。3000 ppm 群の雌雄及び 1000 ppm 群の雄における肝臓の変化は病理組織学的検査での小葉中心性肝細胞肥大に一致していた。1000ppm 群の雌において肝臓の退色の頻度が有意に増加したが、発生数は 3/10 例で生物学的に意義のある変化とは判断しなかった。脾臓の変化は病理組織学的検査での白脾髄辺縁帯食細胞色素沈着増加に一致していた。胃の変化は病理組織学的検査での前胃および境界縁の過形成／角化症と関連していた。子宮の変化は組織学的にも子宮萎縮として認められた。前立腺と精囊には病理組織学的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；以下の臓器について対照群を含む全試験群の雌雄全動物を対象とし、ヘマトキシリン・エ

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。

オジン染色組織標本を作製した。主群と衛星群の対照群及び3000ppm群の全動物の下記全組織を検査した。さらに、30、100、300及び1000ppm群の全動物の腎臓、肝臓及び肺、また1000ppm群の脾臓と副腎を検査した。肝臓の脂肪化を調べるために、対照群と1000及び3000ppm群のそれぞれ雌雄各3匹、また300ppm群の雄3匹について、固定された肝臓の凍結切片をオイルレッドOで染色した。さらに鉄イオン沈着を調べるため、3000ppm群の雌雄各3匹の肝臓の切片をPerlsのプルシアンブルーで染色した。

副腎、大動脈、脳、骨、精巣上体、眼、心臓、腸、腎臓、涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、筋、神経（近位および遠位坐骨神経）、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、脊髄、脾臓、胃、精巣、甲状腺/上皮小体、胸腺、気管、膀胱、子宮
病理組織学的所見における統計学的に有意な変化を表9に示す。

表9. 病理組織学的所見

臓器	投与量 (ppm)	雄								雌							
		主群						衛星群		主群						衛星群	
		0	30	100	300	1000	3000	0	3000	0	30	100	300	1000	3000	0	3000
肝臓	検査動物数	20	10	10	10	10	10	10	10	20	10	10	10	10	10	10	10
	肝細胞脂肪化	0	0	0	↑4	↑10	↑10	1	4	0	0	0	0	↑5	↑10	0	6
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	↑10	↑10	0	2	0	0	0	0	0	↑10	0	0
	限局性クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	0	0	0	↑10	0	2
脾臓	検査動物数	20	—	—	1	10	10	10	10	20	—	—	—	10	10	10	10
	髓外造血低下	0	—	—	0	0	↑10	0	0	0	—	—	—	0	↑10	0	1
	白脾髄辺縁帯食細胞色素沈着増加	0	—	—	0	0	↑9	0	0	0	—	—	—	0	↑10	0	0
	白脾髄萎縮	0	—	—	0	0	↑3	0	0	0	—	—	—	0	↑9	0	0
副腎	検査動物数	20	—	1	—	10	10	10	10	20	1	—	—	10	10	10	10
	皮質空胞化	19	—	1	—	10	10	8	10	0	0	—	—	0	↑6	0	0
	程度 軽微	11	—	0	—	2	↓0	6	3	0	0	—	—	0	↑6	0	0
	程度 軽度	8	—	1	—	7	0	2	↑7	0	0	—	—	0	0	0	0
胃	検査動物数	20	1	—	—	—	10	10	10	20	—	—	1	—	10	10	10
	前胃および境界縁過形成/角化症	0	0	—	—	—	↑6	0	0	0	—	—	0	—	2	0	0
子宮	検査動物数									20	—	—	—	—	10	10	10
	萎縮									0	—	—	—	—	↑9	0	0

Fisherの直接確率検定：↑ p<0.05, ↑↓ p<0.01（注：申請者が実施）

主群では肝臓の変化が300ppm群の雄に、また1000及び3000ppm群の雌雄にみられた。小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞脂肪化が3000ppm群雌雄及び1000ppm群雄に認められ、さらに、肝細胞脂肪化は300ppm群雄及び1000ppm群雌にも観察された。3000ppm群雌雄でクッパー細胞の色素沈着がみられた。加えて、3000ppm群の雌雄両方では、脾臓において、髓外造血の低下、白脾髄辺縁帯食細胞色素沈着増加及び白脾髄の萎縮が観察された。3000ppm群の雄では、副腎の皮質空胞化の程度が増加した。3000ppm群の雌雄では、前胃および境界縁の軽微な過形成または角化症が認められた（雄のみ統計学的に有意）。3000ppm群の雌では子宮の萎縮が認められた。

衛星群の3000ppm群において、肝臓病変の程度と発生率に激減がみられた。しかし、雄2匹に小葉中心性肝細胞肥大があり、雌2匹にクッパー細胞の色素沈着が観察された。肝細胞脂肪化は雄4匹と雌6匹においてまだみられた。

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。

(申請者注) 衛星群の 3000 ppm 群の雄では副腎皮質空胞化の程度が回復期間経過後においても対照群よりやや高かった。しかし、主群の同用量の動物に比較すると病変は軽減する傾向がみられた。

主群及び衛星群での病理組織学的変化の発生率にみられた他の差は、検体投与に関連していないと考えられた。

(申請者注) 報告書には記載されていないが、副腎の皮質空胞化については主群の 3000 ppm 群の雌でも発生頻度が増加した(程度はいずれも軽微)。本検体の薬理効果はステロール合成における 14 α -demethylase 活性阻害であるが、哺乳動物ではコレステロール合成抑制をもたらす¹⁻⁴⁾。肝臓でのコレステロール合成抑制が生じた結果、副腎皮質細胞におけるコレステロール合成が活性化すると考えられるが、そこでも 14 α -demethylase 活性が阻害されるためコレステロール合成の前駆物質である Lanosterol, Zymosterol あるいは脂質が蓄積し、空胞化としてみられると推察される。したがって、3000 ppm 群の雌雄における副腎皮質空胞化は本検体投与の影響と判断できる。

前胃および境界縁の過形成と角化症については、本検体は軽度の粘膜刺激性を持つため(資料 2-3 参照)、刺激性薬物を長期間摂取することによる影響で生じたと推察する。

脾臓の髄外造血低下及び白脾髄萎縮は体重低下による一般状態不良の影響と推察する。

子宮の萎縮も本検体の性ホルモンへの影響というより体重低下による一般状態不良の二次的変化と考える。剖検でみられた精囊・前立腺の小型化(精囊・前立腺については組織学的に異常なし)についても同様である。

参考文献

- 1) Joseph-Horne, T. and Hollomon, D.W.: Molecular mechanisms of azole resistance in fungi. FEMS Microbiol. Lett., 149; 141-149, 1997.
- 2) Zarn, J.A., Bruschweiler, B.J., and Schlatter, J.R.: Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 α -demethylase and aromatase. Environ. Health Perspect., 111(3); 255-261, 2003.
- 3) Andersen, H.R., Vinggaard, A.M., Rasmussen, E.S., Gjermansen, I.M., and Bonefeld-Jorgensen, E.C.: Effects of currently used pesticides I assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. Toxicol. Appl. Pharmacol., 179; 1-12., 2002.
- 4) Vinggaard, A.M., Hnida, C., Breinholt, V., and Larsen, J.C.: Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. Toxicol. In Vitro, 14; 227-234, 2000.

以上, Fischer 344 ラットへの本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として, 1000ppm 以上の用量で体重と摂餌量が減少した。また, 軽度の小球性低色素性貧血が認められ, これに関連して脾臓の重量増加, 表面粗造, 白脾髄辺縁帯食細胞色素沈着増加が観察された。さらに, 肝臓における脂質代謝と肝細胞の機能障害を示唆する血液生化学的変化, 肝臓の肉眼的変化, 重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞脂肪化が観察された。肝細胞脂肪化は, 300ppm 群の雄にもみられた。7 週間の回復期間後, 血液学的・血液生化学的検査項目及び病理組織学的変化の一部には軽度な変化が残っていたが, その他の変化はみられなくなった。本試験条件下で無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (雄 6.40 mg/kg/日, 雌 7.19 mg/kg/日) と判断される。