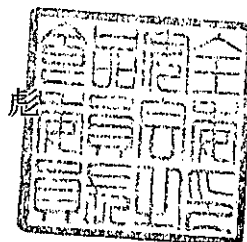




府食第 999 号
平成 19 年 10 月 11 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第号 0806013 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたメトコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メトコナゾールの一日摂取許容量を 0.04 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メトコナゾール

(第2版)

2007年10月

食品安全委員会

目 次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	6
・ 評価対象農薬の概要	7
1．用途	7
2．有効成分の一般名	7
3．化学名	7
4．分子式	7
5．分子量	7
6．構造式	7
7．開発の経緯	7
・ 試験結果概要	8
1．動物体内運命試験	8
(1) 薬物動態	8
(2) 排泄	8
(3) 胆汁排泄	8
(4) 体内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	9
2．植物体内運命試験	10
(1) コムギにおける植物体内運命試験	10
(2) コムギにおける植物体内運命試験	11
(3) ミカンにおける植物体内運命試験(予備試験)	11
(4) ミカンにおける植物体内運命試験	11
3．土壌中運命試験	12
(1) 好氣的土壌中運命試験	12
(2) 好氣的土壌中運命試験	12
(3) 土壌吸着試験	13
4．水中運命試験	13
(1) 加水分解試験(予備試験)	13
(2) 水中光分解試験	13
5．土壌残留試験	14
6．作物残留試験	14
7．一般薬理試験	15
8．急性毒性試験	16
9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17

1 0 . 亜急性毒性試験	17
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	17
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	19
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(4) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	21
1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	21
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	23
(4) 21 カ月間発がん性試験 (マウス)	24
1 2 . 生殖発生毒性試験	26
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	26
(2) 発生毒性試験 (ラット)	27
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	27
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	27
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
1 3 . 遺伝毒性試験	29
1 4 . その他の毒性試験	30
(1) 急性毒性試験 (ラット・異性体間比較)	30
(2) 90 日間亜急性眼毒性試験 (カニクイザル)	30
(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	30
(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)	31
(5) 文献における各種試験 [代謝物トリアゾールアラニン (M35) の安全性]	31
(6) 文献における各種試験 [代謝物 1,2,4- トリアゾール (M20) の安全性]	31
・ 総合評価	32
・ 別紙 1 : 標識体及び原体一覧	36
・ 別紙 2 : 代謝物/分解物略称	37
・ 別紙 3 : 検査値等略称	38
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績	40
・ 参照	41

< 審議の経緯 >

第 1 版関係

- 2004 年 1 月 16 日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：小麦、かんきつ類）
- 2004 年 2 月 13 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0213007 号）、同接受（参照 1～67、71）
- 2004 年 2 月 19 日 食品安全委員会第 33 回会合（要請事項説明）（参照 72）
- 2004 年 4 月 28 日 農薬専門調査会第 10 回会合（参照 73）
- 2004 年 9 月 7 日 追加資料受理（参照 74）
- 2004 年 9 月 22 日 農薬専門調査会第 17 回会合（参照 75）
- 2005 年 2 月 8 日 追加資料受理（参照 76）
- 2005 年 3 月 16 日 農薬専門調査会第 27 回会合（参照 77）
- 2006 年 1 月 14 日 追加資料受理（参照 78）
- 2006 年 2 月 1 日 農薬専門調査会第 41 回会合（参照 79）
- 2006 年 3 月 9 日 食品安全委員会第 134 回会合（報告）（参照 80）
- 2006 年 3 月 9 日より 2006 年 4 月 5 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006 年 4 月 19 日 農薬専門調査会より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006 年 4 月 20 日 食品安全委員会第 140 回会合（報告）（参照 81）
- 2006 年 4 月 27 日 食品安全委員会第 141 回会合（報告）（参照 82）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 83）
- 2006 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 84）
- 2006 年 11 月 29 日 初回農薬登録

第 2 版関係

- 2007 年 7 月 30 日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：大麦、麦類（小麦を除く））
- 2007 年 8 月 6 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0806013 号）、同接受（参照 85～87）
- 2007 年 8 月 9 日 食品安全委員会第 202 回会合（要請事項説明）（参照 88）
- 2007 年 10 月 3 日 農薬専門調査会幹事会第 28 回会合（参照 89）
- 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 食品安全委員会第 210 回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

< 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） | （2006 年 12 月 21 日から） |
| 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
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

< 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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貴寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

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

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月1日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「メトコナゾール」(IUPAC : (1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール) について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(コムギ及びミカン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) とした。

・評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトコナゾール

英名：metconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

CAS (No.125116-23-6)

和名：(±) -5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

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

4. 分子式

C₁₇H₂₂ClN₃O

5. 分子量

319.8

6. 構造式

7. 開発の経緯

メトコナゾールは、1986年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成経路中の14位の炭素原子の脱メチル化阻害である。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環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。メトコナゾール原体は *cis* 体を80~90%、*trans* 体を10~20%含有している。

メトコナゾールはすでに、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、アフリカ諸国など30カ国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我が国では2006年に小麦、かんきつ類を対象に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦等）がなされている。

・ 試験結果概要

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（ . 1~4）は、メトコナゾールのシクロペンチル環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（*cyc*- ^{14}C -メトコナゾール）及びトリアゾール環 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（*tri*- ^{14}C -メトコナゾール）を用いて実施された。標識体及び原体一覧（*cis/trans* 比）は別紙 1 に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メトコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 2 及び 3 に示されている。

1 . 動物体内運命試験

（1）薬物動態

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能の最高濃度（ C_{\max} ）は、低用量投与群で 0.25 時間後（ T_{\max} ）に 0.19~0.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、高用量投与群で 4 時間後に 16.6~16.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、低用量投与群で 20.0~33.6 時間、高用量投与群で 24.6~34.1 時間であった。（参照 4~6）

（2）排泄

Fischer ラット（1 群雌雄各 5 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重（低用量）及び *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を 164 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、または非標識体のメトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重の用量で 14 日間反復経口投与後、*cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

低用量単回投与群では、投与後 72 時間で尿中に総投与放射能（TAR）の 14.8~25.9%、糞中に 67.1~80.3%TAR が、高用量単回投与群では、投与後 120 時間で尿中に 13.6~28.4%TAR、糞中に 65.5~81.3%TAR が排泄された。

反復投与群では、投与後 96 時間で尿中に 14.8~29.9%TAR、糞中に 65.4~82.2%TAR がされた。（参照 2）

（3）胆汁排泄

胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重（低用量）の用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

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

（4）体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を 2 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、または *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール を低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主な組織中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。(参照 4～6)

表 1 主な組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件		血漿中 T _{max} 付近		投与 72 時間後
単 回 投 与	低用量	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)	消化管を除く全ての 組織で 1.77 以下
		雌	肝臓(4.99)、副腎(3.19)	
	高用量	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)	消化管を除く全ての 組織で 5.6 以下
		雌	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)	
反 復 投 与	低用量	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)	消化管を除く全ての 組織で 2.25 以下
		雌	肝臓(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)	

: 低用量では投与 0.5 時間後 (T_{max} 付近) 高用量では投与 4 時間後 (T_{max})
: 高用量では投与 120 時間後

別途、cyc-¹⁴C-メトコナゾール、を用いて単回投与及び反復投与試験が実施されたが、cyc-¹⁴C-メトコナゾールを用いた場合と体内分布に大きな差異は認められなかった。

(5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに tri-¹⁴C-メトコナゾールを 200 mg/kg 体重 (高用量)、cyc-¹⁴C-メトコナゾールを 164 mg/kg 体重 (高用量) 及び を 2 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回経口投与、または cyc-¹⁴C-メトコナゾールを 2 mg/kg 体重/日 (低用量) の用量で 14 日間反復経口投与後、cyc-¹⁴C-メトコナゾールを同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 2 に示されている。

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

メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化 (M1) 及びそれに続く酸化 (M12: カルボン酸) と考えられた。(参照 7～10、76)

表 2 試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	tri- ¹⁴ C- メトコナゾール	cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール		
標識体番号				
投与回数	単回	単回	単回	14 回 (非標識: cis100) +1 回 (標識体)

用量	高用量		高用量		低用量		低用量	
投与量	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 5 匹	
排泄物採取 (糞・尿)	168 時間後まで		120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合 (%TAR)								
排泄先	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

2. 植物体内運命試験

(1) コムギにおける植物体内運命試験

tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び cyc-¹⁴C -メトコナゾール を出穂期のコムギ(品種: 農林 61 号)に 135 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。散布直後に茎葉部を、登熟期(56 日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝梗を含む) 籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とした。

散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら、籾殻及び穀粒の総残留放射能(TRR)濃度は、それぞれ 2.8~3.0 mg/kg、6.3~8.8 mg/kg、3.0~4.3 mg/kg 及び 0.017~0.14 mg/kg であった。登熟期のコムギ全体の残留放射能の分布は、麦わら、籾殻及び穀粒で 94~95%、5~6%、0.01~0.05%であり、穀粒への残留はわずかであった。散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら及び籾殻中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはそれぞれ 95~96%TRR、37~44%TRR、23~26%TRR 検出され、その他に M30、M21 を含む数種類の遊離代謝物及び 5 種類以上の抱合体代謝物(<6%TRR)が検出された。穀粒中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはほとんど検出されず、tri-¹⁴C -メトコナゾールに固有な主要代謝物として M35(トリアゾールアラニン)、M34(トリアゾール酢酸)が、それぞれ 64%TRR(0.088 mg/kg)、17%TRR(0.024 mg/kg)検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質について特徴付けを行った結果、cyc-¹⁴C -メトコナゾール処理での残留物はタンパク質、デンプンを主体とする植物体構成成分に取り込まれたものと考えられ、tri-¹⁴C -メトコナゾール処理では M35、M34 が残留していたものの、それらを取り除いた残留物は、cyc-¹⁴C -メトコナゾール同様、植物体構成成分に取り込まれていると考えられた。trans 体と cis 体の異性体間の変換はないと考えられた。

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

(2) コムギにおける植物体内運命試験

tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び cyc-¹⁴C -メトコナゾール を圃場の小麦(品種:Avalon) にそれぞれ 370 g ai/ha 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

tri-¹⁴C -メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg であり、10%TRR を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

cyc-¹⁴C -メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/kg、そのほか微量の代謝物が多数検出された。(参照 12)

(3) ミカンにおける植物体内運命試験(予備試験)

tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び cyc-¹⁴C -メトコナゾール の処理液(5%顆粒水和剤の 1000 倍液:200 g ai/ha に相当)を着色期の温州ミカン(品種:青島)の果実と葉の表面に滴下・塗布し、植物体内運命試験(予備試験)が実施された。

果実と葉を処理直後、21 日後(収穫適期)、49 日後に収穫して残留放射能の分析を行った。果実と葉の表面をメタノールで洗浄し、果実は果皮と果肉に分けて分析した。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、主要残留物としてメトコナゾールが 63~64%TRR 検出された。そのほか、代謝物として M11、M21、M30 が 2%TRR 以下検出された。49 日後の葉では、メトコナゾールが 40~46%TRR 検出された。代謝物として M11、M21、M30 が約 2%TRR 検出された。ミカンの果実及び葉における代謝運命に関し、cyc-¹⁴C -メトコナゾールと tri-¹⁴C -メトコナゾールの間で差は認められず、残留していたメトコナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった。(参照 13)

(4) ミカンにおける植物体内運命試験

tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び cyc-¹⁴C -メトコナゾール を果実肥大期(収穫約 2 ヶ月前)の温州ミカン(品種:早生温州)に 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、56 日後(果実成熟期)に果実及び葉を採取して、それぞれを検体とした。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表 3 に示されている。

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

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分がメトコナゾールであり、散布直後で 77~78%TRR、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、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、その他、高極性の M1、M2 を含む糖抱合体、M21 といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。*trans* 体と *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。

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

表 3 果実及び葉中の残留放射能の分布推移 (%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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

tri-¹⁴C -メトコナゾール 及び cyc-¹⁴C -メトコナゾール を用いて、軽埴土 (福井) に乾土あたり 0.25 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、25 ± 2 の暗所で 196 日間インキュベーションして、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。二酸化炭素の 196 日間の累積発生量は 2.1 (tri-¹⁴C -メトコナゾール) ~21% TAR (cyc-¹⁴C -メトコナゾール) であった。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、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主に微生物分解によるものと考えられた。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験

tri-¹⁴C -メトコナゾール を砂壤土 (英国) に 400 g ai/ha (385 μg/ポット) の用量で添加し、120 日間グローブチャンバー内に保持し、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が2.4%、ベンジル基ケトン体M30(2.1%)、クロロベンジル基が水酸化したM21(0.2%)が検出された。このほか、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物(約5%)が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環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やシクロペンチル環の開裂(cyc-¹⁴C-メトコナゾールでは¹⁴CO₂の発生が多い)が起こり、多様な分解物を生成して無機化されることが考えられた。(参照16)

(3) 土壌吸着試験

4種類の土壌(2種類の埴壌土(栃木及び米国)、シルト質埴壌土(米国)、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^{ads}は*cis*体で11.5~39.8、*trans*体で12.6~81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は*cis*体で362~1200、*trans*体で736~1310であった。(参照17)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(予備試験)

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

本試験条件下で、メトコナゾール*cis*体及び*trans*体は、各pHともに残存率が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

tri-¹⁴C-メトコナゾールをpH 7.1の蒸留水及びpH 8.1の自然水(池水)に濃度5 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 W/m²、測定波長:300~400 nm)し、水中光分解試験が実施された。

14日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが72~73%TAR残存した。分解物としてM20、M38及びM39が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で6.7%TAR(14日後)、3.5%TAR(5日後)及び2.9%TAR(3日後)、自然水で3.8%TAR(14日後)、3.3%TAR(5日後)及び5.1%TAR(3日後)であった。その他5種類の未同定分解物がわずかに検出された(それぞれ7.0%TAR以下)。¹⁴CO₂と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった(<0.1%TAR)。

メトコナゾールは光分解され、推定半減期は蒸留水及び自然水ともに29日であり、春期における東京(北緯35°)の太陽光換算では159日であった。(参照19)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土(北海道) 洪積・埴壤土(福井)を用いてメトコナゾール(*cis*体及び*trans*体の含量)及び分解物(M12、M13及びM30)を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

結果は表4に示されている。メトコナゾールの推定半減期は12~38日であった。分解物M12、M13及びM30は検出されなかった。(参照20)

表4 土壌残留試験成績(推定半減期)

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

容器内試験では純品(*cis* 82.7%, *trans* 14.5%) 圃場試験では液剤を使用

6. 作物残留試験

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール(*cis*体及び*trans*体の含量)及び代謝物M11、M21(小麦)及びM30(ミカン、夏ミカン、カボス、スダチ)を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、溶媒抽出した試料をカラムで精製しガスクロマトグラフィーで分析するものであった。

結果は別紙4に示されている。メトコナゾールの最高値は、135 g ai/haで3回散布し、最終散布14日後に収穫した大麦(脱穀種子)の1.34 mg/kgであった。代謝物M11、M21及びM30は全て定量限界未満であった。(参照21、22、87)

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール(*cis*体と*trans*体の含量)を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表5に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメトコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された大麦、麦類(小麦を除く)を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表5 食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
小麦	0.02	116.8	2.34	82.3	1.65	123.4	2.47	83.4	1.67
大麦	0.77	5.9	4.54	0.1	0.08	0.3	0.23	3.6	2.77
その他の 麦類	0.77	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
夏ミカンの 皮	0.06	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006
夏ミカンの	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004

果実全体									
ミカンの皮	0.72	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他のかんきつ	0.07	2.4	0.17	1.4	0.10	3.4	0.24	2.0	0.14
合計			7.21		1.98		3.10		4.74

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 4)。

- ・「ff」:平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 68～70)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量(μg/人/日)
- ・その他の麦類からの推定摂取量は、ライ麦の摂取量及び大麦の残留値を用いて算出した。
- ・ミカン(果肉)及び夏ミカン(果肉)は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・その他のかんきつからの推定摂取量は、ミカン、夏ミカンを除くかんきつ(カボス、スダチを含む)の摂取量及び残留値の高かったスダチの0.07 mg/kgを用いて算出した。

7. 一般薬理試験

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 6 に示されている。(参照 23)

表 6 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 雌 3 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び 正向反射の低下、 歩行失調等
		SD ラット	雄 5 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	正向反射の低下、 警戒性、受動性の 低下、歩行失調等
体温	SD ラット	雄 5	0、128、 320、800、 2000 (経口)	320	800	体温の低下
ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、0.3、1、 3、10 (経口)	1	3	睡眠延長
循環器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	血圧及び心拍数と もに低下

自律神経系	瞳孔径	SDラット	雄 5	0、128、320、800、2000 (経口)	320	800	瞳孔径の拡大 1例を除き 24 時間で回復
消化器系	小腸炭末輸送能	ICRマウス	雄 8	0、128、320、800、2000 (経口)	2000	-	800 mg/kg 体重以上で炭末移行率の低下が見られたが、有意差なし
	骨格筋握力	SDラット	雄 5	0、128、320、800、2000 (経口)	320	800	前後肢握力の低下
	腎機能	SDラット	雄 5	0、51.2、128、320、800、2000 (経口)	128	320	尿 pH 上昇、尿蛋白の増加等

- ・検体はメトコナゾール原体 を用いた。
- ・コーンオイルに懸濁したものを単回経口投与した。
一般状態試験と同じ動物を使用した。

8 . 急性毒性試験

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

結果は表 7 に示されている。急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 727 mg/kg 体重、雌で 595 mg/kg 体重、マウスの雄で 718 mg/kg 体重、雌で 410 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラット及びウサギの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 5.59 mg/L 超であった。(参照 24~28)

表 7 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	727	595	粗毛及び異常姿勢(円背位) 下痢、嗜眠、流涎、 肝臓の軟化、腫大、退色等 死亡動物で肝臓の退色、肥大、腎實質の退色等
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	718	410	運動失調、歩行不能、異常姿勢(円背位)、皮膚色 蒼白化、眼珠退色、常同行動(旋回行動)等 死亡動物で肝臓の軟化、肥大、腎實質の退色等
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ	>2000	>2000	雄2例に落屑、死亡例なし

	雌雄各 5 匹			
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、円背姿勢、両前足先のたたれ、粗毛 雄で肺重量の減少、死亡例なし
	雌雄各 5 匹	>5.59	>5.59	

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 について SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。LD₅₀ はラットの雌雄で順に 2000 mg/kg 体重超、5000 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重超及び雌で 2000 mg/kg 体重超であった。(参照 29～33)

表 8 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

投与経路	化合物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	M1	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	雌 2 例に円背位、死亡例なし
経口	M11	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
経口	M12	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	円背位、立毛、死亡例なし
経口	M34	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	運動失調、色素涙、チアノーゼ、 脱水、削瘦、円背位、嗜眠、立 毛、眼瞼下垂、呼吸数減少等 死亡動物で肝臓の暗調化等
経口	M35	SD ラット 雌 3 匹		>2000	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) の NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対する軽度の刺激性が認められた。(参照 34、35)

メトコナゾール (原体) 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) 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、74)

10 . 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (主群: 対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹、衛星群: 対照群・投与群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、300、1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。メトコナゾールは 30、100 及び 300 ppm については飼料 1 kg あたり 5 mL のアセトンに溶解し

た後、1000 及び 3000 ppm については乾燥状態で混餌した。

表 9 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	1000 ppm	3000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.94	6.40	19.2	64.3	193
	雌	2.13	7.19	22.1	71.4	208

各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示されている。

前胃/境界隆線部過形成/角化症増加については、メトコナゾールの粘膜刺激性によるものと考えられた。

3000 ppm 投与群で認められた、子宮壁萎縮性菲薄化はメトコナゾール投与による aromatase 活性抑制あるいは肝臓の薬物代謝酵素アイソザイム誘導による 17 β -エストラジオール代謝亢進による血中 17 β -エストラジオール低下によりもたらされた可能性が示唆されたが、原因については明らかにならなかった。

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾絶対・比重量増加が認められたので、雌雄とも 100 ppm(雄:6.40 mg/kg 体重/日、雌:7.19 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 39、76)

表 10 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
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT、プレートレットクリット、Cre 減少 ・ALP、AST、GGT 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・APTT 短縮 ・脾比重量¹増加、精巣絶対重量減少 ・前立腺及び精囊の小型化 ・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・Ht、MCV、PLT、プレートレットクリット、TG、Glu 減少 ・ALP、AST、γ-Glob 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・卵巣絶対重量減少 ・肝小葉像明瞭、肝腫大 ・脾臓表面粗ぞう ・子宮壁萎縮性菲薄化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・子宮萎縮
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・肝臓退色

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓退色 ・PT 延長 ・ALT 増加、T.Chol、TG 減少 ・ -Glob 増加 ・肝小葉像明瞭、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少、GGT 増加 ・肝細胞脂肪化
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対・比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (1 群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 2000² ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 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	2000 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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

臓器重量で、雄における心臓、脳、精巣重量の比重量及び雌における心臓、卵巣の絶対重量に有意差が認められたが、これらは体重差の影響と考えられた。

300 ppm 以上投与群雄、2000 ppm 投与群雌で AST、ALT 増加が認められ、肝細胞の単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていることから、肝細胞障害が加わっていると考えられた。

30 ppm 投与群の雄では、肝細胞肥大/空胞化といった組織学的変化は認められなかったが、AST 増加が認められた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で AST 増加、300 ppm 以上投与群の雌で脾絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で設定できず (4.6 mg/kg 体重/日未満)、雌で 30 ppm (6.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38、74、76、78)

表 12 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
2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH 減少、ALP 増加 ・肝腫大、脾腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH、Ht、Lym、カルシウム減少

² 最高用量として 3000 ppm を設定したが、第 1 週末に体重減少が認められたため、第 2 週より 2000 ppm に引き下げた。

	<ul style="list-style-type: none"> ・白脾髄リンパ球過形成 ・血清中塩素、無機リン増加 ・肝絶対重量、副腎、脾、精巣比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC、Neu、ALP、AST、ALT 及びカリウム増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、T.Chol 減少 ・肝、脳比重量増加 ・ALT、AST 及び Cre 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、T.Chol 減少 ・肝、脾絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 増加 	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、600 及び 6000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 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	6000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.38	23.1	229
	雌	2.47	23.4	212

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

6000 ppm 投与群の雌雄で水晶体の変性 (白内障) が認められたが、カニクイザルにおける 90 日間亜急性眼毒性試験 (14.(2)参照) 及びラット、マウスの各種毒性試験でも水晶体の変性 (白内障) は認められないため、眼の水晶体の異常は、イヌにのみ発現した特有の症状と考えられた。また、6000 ppm 投与群雌雄で AST 及び ALP 増加が認められたが、これは肝細胞障害によるものと考えられた。甲状腺比重量増加、脾臓における血液残留は偶発的变化と考えられた。

本試験において、6000 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 600ppm (雄 : 23.1 mg/kg 体重/日、雌 : 23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40、74、76、78)

表 14 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
6000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性 (白内障) ・Hb、RBC、WBC、MCV 減少 ・PLT 増加 ・AST、ALP、GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性 (白内障) ・Hb、RBC、MCV 減少 ・PT 延長 ・AST、ALP 増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 延長 ・ 尿中 Bil 検出 ・ Alb、A/G 比低下 ・ 水晶体の腫脹及び膨化 ・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb、A/G 比の低下 ・ 水晶体の腫脹及び膨化 ・ 肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・ APTT の短縮 ・ Glu 減少 ・ 脾比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体 : 0、50、170及び500 ppm : 平均検体摂取量は表15参照)投与による28日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表15 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.84	15.7	47.1
	雌	5.10	17.6	49.8

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

本試験において、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、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)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照41)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)

Fischerラット(主群:対照群雌雄各40匹、投与群雌雄各20匹、衛星群:対照群雌雄各20匹、投与群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体 : 0、10、100、300及び1000 ppm : 平均検体摂取量は表16参照)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。メトコナゾールは飼料1kgあたり5mLのアセトンに溶解して混餌した。

表16 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	1000 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

各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌でAlb減少等が認

められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 4.29 mg/kg 体重/日、雌 : 5.27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 43、74、76)

表 17 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
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG、Glu、T.Chol 減少、TP、Alb 増加 ・腎、脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・肝色素沈着(クッパー細胞性)肺限局性リンパ球増生、変異肝細胞巢(空胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Mon 増加 ・TG 減少、GGT 増加 ・肝比重量、脾絶対・比重量増加 ・脳比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪性大空胞、肝小葉中心性肝細胞脂肪空胞
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝び慢性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帯肝細胞脂肪性大空胞 	<ul style="list-style-type: none"> ・平均血小板容積減少 ・T.Chol、TP 及び Alb 減少
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)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体 : 0、30、300、1000及び3000 ppm : 平均検体摂取量は表18参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表 18 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	1000 ppm	3000 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19に示されている。

本試験において、1000 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、74)

表 19 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
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCH、MCHC 減少、WBC、PLT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht 減少、PLT 増加 ・ALP、GGT 増加 ・眼球混濁、水晶体変性

	<ul style="list-style-type: none"> ・ CPK 増加 ・ 眼球混濁、水晶体変性 ・ 肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加 ・ 眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加
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)

Fischer ラット(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体 :0、100、300 及び 1000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 20 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	1000 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

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 21、LGL(Large granular lymphocytic: 顆粒性大リンパ球)白血病の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変について、LGL 白血病の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1000ppm 投与群雌にのみ有意に増加した。

しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景データ(5~28%)の上限をわずかに上回るのみであること、公表文献における同系統ラットの背景データ(6~31%)の範囲内にあること、また 2 年間慢性毒性試験の 1000ppm 群雌雄における本腫瘍あるいは前腫瘍病変の発生頻度の増加が観察されなかったことから、偶発性の変化と判断した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化等が、1000 ppm 投与群の雌で脾比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm(4.61 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(16.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 45、46、74)

表 21 2 年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量抑制、摂餌量減少 ・ 小赤血球症 ・ 肝、腎、副腎比重量増加 ・ 変異肝細胞巣増加(明細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量抑制、摂餌量減少 ・ 小赤血球症 ・ 肝、脾比重量増加 ・ 変異肝細胞巣増加(明細胞)

	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓組織球集簇増加 ・変異肝細胞巣増加(好酸性細胞) 小葉中心性肝細胞空胞化、肝脂肪性空胞巣 ・精巢限局性間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓組織球集簇増加、脾腫
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎皮質空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパ 一細胞色素沈着 ・腎退色 	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 22 LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与群 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生動物数	17	22	21	14	5	8	7	15* ^P

*:Willams の多重比較法、 $p<0.05$ 、

^P:Peto 検定、 $p<0.01$

(4) 21 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群雌雄各 51 匹、衛星群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 1000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 21 カ月間発がん性試験が実施された。メトコナゾールはアセトンにより溶解の後混入した。

表 23 21 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1000 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

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 24、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

1000 ppm 投与群の雄に認められた精嚢腫大、300 ppm 投与群の雌に認められた脾臓萎縮は、軽微であるか、用量相関性を欠く変化であったため、毒性学的意義はないものと考えられた。

腫瘍性病変では、1000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生頻度で評価した場合、1000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な差が認められた。

マウス発がん試験において増加した肝細胞腫瘍の発生に関しては、自然発生性の変異細胞に加え、代謝活性に伴う二次的酸化ストレスにより惹起された細胞壊死、再生を介

して出現した変異細胞に有利な環境を提供されたことにより腫瘍発生が促進されたものと解釈された。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で WBC 増加等が、雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 44、74、76、78)

表 24 21 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ TG 減少、AST、ALT 増加 ・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘍増加 ・ 脾萎縮、退色 ・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・ 脾絶対重量減少、肝絶対・比重量増加 ・ 肝退色域増加 ・ 胸骨骨髓球過形成 ・ 大腿骨骨髓球過形成 ・ 肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・ 肝腫大、斑状化、褪色部増加、多発性腫瘍増加 ・ 脾萎縮、退色 ・ 肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・ 腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加 ・ 肺白血球集簇増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少、WBC 増加 ・ 肝細胞空胞化、肝肥大 ・ 脾萎縮/脾柱・間質明瞭化 ・ 副腎皮髄境界部色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少、AST、ALT 増加 ・ 肝細胞空胞化、肝肥大 ・ 脾萎縮/脾柱・間質明瞭化 ・ 副腎皮髄境界部色素沈着 ・ 肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 ・ 副腎アミロイド沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 25 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
投与群 (ppm)	0	30	300	1000	0	30	300	1000
検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫	11	17	16	35**	0	1	4*	50**
肝細胞癌	4	4	7	7	0	1	0	20**
肝細胞腫瘍 (合計)	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

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

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各24匹)を用いた混餌(原体 : 0、30、150及び750 ppm : 平均検体摂取量は表26参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

表26 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	750ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	1.73	8.49	43.2
		雌	2.54	12.9	63.2
	F ₁ 世代	雄	1.81	9.05	45.7
		雌	2.51	12.7	62.1

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

本試験において、親動物では750 ppm投与群の雌雄で低体重等が、児動物ではF₁雌雄で脾比重量増加が、F₂雌雄で生存児体重減少等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも150ppm(P雄:8.49mg/kg体重/日、P雌:12.9 mg/kg体重/日、F₁雄:9.05 mg/kg体重/日、F₁雌:12.7 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照47、78)

表27 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群		親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 肝比重量増加 小葉中心性肝細胞脂肪増加 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 肝、卵巢絶対・比重量増加 小葉性肝細胞肥大 発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 脳、下垂体、腎絶対重量減少 精嚢比重量増加 小葉中心性肝細胞脂肪増加 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 脳、腎絶対重量減少 肝比重量、卵巢絶対・比重量増加 小葉性肝細胞肥大 脾うっ血増加 分娩時死亡、出産率低下
	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	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生存児体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生存児体重減少 脾比重量増加
	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

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 22 匹)の妊娠 6~19 日に強制経口(原体 : 0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少、低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では 64 mg/kg 投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な穿孔、肋骨変異及び、胸骨分節不完全骨化の発生頻度の増加が認められた。

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

本試験において、64 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存胎児数減少等が、胎児で肋骨変異等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 16 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 48、78)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 25 匹)の妊娠 6~28 日に強制経口(原体 : 0、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、Hb、Ht 及び MCV 減少、PLT 増加、血清中 ALP 増加が認められた。

胎児では 40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡・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とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 49)

(4) 発生毒性試験(ウサギ、予備試験)

NZW ウサギ(一群雌 6 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体、 : 0、10、28 及び 80 mg/kg 体重/日、 : 0、10、20 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(予備試験)が実施された。

1) 原体

母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で流産増加、同腹児総体重及び平均胎児体重の低値、28 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数減少、胚・胎児死亡が認められた。

2) 原体

母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、食欲不振、排糞減少が、28 mg/kg 体重/日以上投与群で耳介温度低下が観察された。

胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胚吸収、流産、同腹児数減少、同腹児総体重の低値が認められた。

3) 原体

母動物、胎児ともに、投与に関連した毒性所見は観察されなかった。

本試験において、28 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少等が、胎児で死亡・吸収胚率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 50)

(5) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 16~17 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体 : 0、4、10、25 及び 62.5 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下、耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。

胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察されたほか、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められたほか、同群では 2 例の胎児に無肢症/奇肢症、4 例に水頭症が認められた。

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

(6) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体 : 0、2、4、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された。

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

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で過剰胸/腰椎、肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で水頭症の増加が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎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とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 52)

(7) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 18~19 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体 : 0、0.5、1、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重減少、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少、平均胎児体重減少が認められた。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症増加、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常、頸部椎骨成分不整骨化が観察された。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児で頬骨上顎骨結合異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であ

ると考えられた。(参照 53)

13. 遺伝毒性試験

メトコナゾール(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びメトコナゾール(原体)のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 28 に示されている。

チャイニーズハムスターCHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、小核試験を含め、その他の試験はすべて陰性であった。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみでわずかな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものであった。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するマウスを用いた小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量(2000 mg/kg)まで試験がなされており、陰性の結果であった。さらに、ラットの肝臓を用い、遺伝毒性の初期過程である DNA 損傷性を検討する不定期 DNA 合成試験においても限界用量まで試験されており陰性の結果であった。以上を総合的に判断すると、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 54~57、78)

表 28 遺伝毒性試験結果概要(原体及び)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	31.3 ~ 5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	1.56 ~ 5.0 µg/プレート(-S9) 6.25 ~ 35.0 µg/プレート(+S9)	陽性(+S9)
原体	<i>in vivo/in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 3 匹)	400、1000、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 匹)	400、1000、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

メトコナゾールの代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。(表 29)(参照 58~61、78)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株)	15 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M12			15 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M34			15 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M35			156 ~ 5000 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. その他の毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット・異性体間比較)

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

(2) 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 : 25mg/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見られなかった。(参照 63)

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

SD ラット (一群雌各 24 匹) に交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間からなる 7 週間、混餌 [原体 : 0、30、150 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、17 β -エストラジオール濃度減少、及び妊娠 19/20 日における 17 β -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、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、CYP 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17 β -エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされ、妊娠期間の延長と分娩時死亡が発現したと考えられた。

本試験における無毒性量は 150 ppm (8.89 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照

(4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験(マウス)

ICR マウス(一群雌 18 匹)を用い、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能が調べられた。メトコナゾール[原体 : 0、30、300 及び 1000 ppm (4.49、47.6、151 mg/kg 体重/日に相当)を 2 週間混餌投与した。1000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中 T.Chol 減少、肝比重量増加、肝 PCNA 標識率増加が、300 ppm 以上投与群で、血漿中 T.Bil 減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増加(ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD)、CYP 分子種[CYP1A1(1000 ppm のみ)、2B1、3A2]含量増加、肝組織中過酸化脂質濃度(LPO)増加が認められた。

本試験における無毒性量は 30 ppm(4.49 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 65、78)

(5) 文献における各種試験[代謝物トリアゾールアラニン(M35)の安全性]

1989年 JMPR レポートによるとトリアゾールアラニン(M35)について以下のとおり報告されている。

M35 の吸収及び排泄は速く、主として未代謝の親化合物が尿中に排泄され、少量は *N*-アセチルトリアゾールアラニンとして排泄された。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、20000 ppm(雄 : 1510 mg/kg 体重/日、雌 : 1680 mg/kg 体重/日)投与群で成長障害、尿素減少、ALT 増加が認められた。5000 ppm(400 mg/kg 体重/日)以上投与群の雌で TG 減少が認められた。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、20000 ppm 投与群で体重減少、摂餌量減少が認められた。

本試験における無毒性量は 8000 ppm(200 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

ラットの 2 世代繁殖試験では、10000 ppm(500 mg/kg 体重/日)投与群で骨化遅延、子・同腹子体重減少が認められた。催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、トランスフォーメーションアッセイ、マウスを用いた小核試験、DNA 修復試験を実施し、遺伝毒性はないと結論した。(参照 66)

(6) 文献における各種試験[代謝物 1,2,4-トリアゾール(M20)の安全性]

RTECS(米国疾病管理センターの化学物質の毒性影響に関するデータベース)によると、M20(M34 及び M35 の推定中間代謝物)について以下の情報が公開されている。

急性毒性は、ラット LD₅₀ は 1750 mg/kg 体重、マウス LD₅₀ は 1350 mg/kg 体重、ウズラ LD₅₀ は 316 mg/kg 体重超、ラットの経口投与毒性(26 週間)最低影響投与量は 364 mg/kg 体重/日であった。(参照 67)

・総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は単回投与の低用量投与群で 0.25 時間後、高用量投与群で 4 時間後に最高値に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.19 ~ 0.25 $\mu\text{g/g}$ 及び 16.6 ~ 16.7 $\mu\text{g/g}$ であり、 $T_{1/2}$ は 20.0 ~ 33.6 時間及び 24.6 ~ 34.1 時間であった。主な排泄経路は糞中であり、投与後 120 時間に高用量投与群では糞中に 65.5 ~ 81.3% TAR、尿中に 13.6 ~ 28.4% TAR が排泄された。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かった。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物は M12、M20 であった。糞中からはメトコナゾールがわずかに検出され、主要代謝物は M1、M12 及び M19 であった。主要代謝経路は水酸化及びそれに続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられた。

コムギ及びミカンを用いた植物体内運命試験において、コムギでは穀粒中への放射能残留が極めて低く、抽出された放射能の主要成分は tri- ^{14}C -メトコナゾールに固有な M35 及び M34 であり、メトコナゾールはほとんど検出されなかった。ミカンでは処理時間とともにメトコナゾールがミカン表面から果皮に移行するが、果肉中にはほとんど移行せず、代謝も緩慢であり、メトコナゾールのほかに 10% TRR を越える代謝物は検出されなかった。土壌中運命試験において、土壌中推定半減期は好気的条件下で 49 ~ 74 日であった。

加水分解の予備試験において、メトコナゾールはほとんど加水分解しないことが明らかとなった。

水中光分解試験において、メトコナゾールは光により分解され、春期における東京（北緯 35°）の太陽光に換算した推定半減期は 159 日であった。

火山灰・壤土、洪積・埴壤土を用いてメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の含量）及び分解物（分解物 M12、M13 及び M30）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されたところ、メトコナゾールの推定半減期は 12 ~ 38 日であった。なお、分解物 M12、M13 及び M30 はいずれの試料からも検出されなかった。

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の含量）及び代謝物 M11、M21 及び M30 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。メトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 1.34 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であった。

メトコナゾールの急性経口 LD_{50} はラットの雄で 727 mg/kg 体重、雌で 595 mg/kg 体重、マウスの雄で 718 mg/kg 体重、雌で 410 mg/kg 体重、急性経皮 LD_{50} はラット及びウサギの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 5.59 mg/L 超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.84 mg/kg 体重/日、マウスの雄で設定できず、雌で 6.5 mg/kg 体重/日、イヌで 23.1 mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.29 mg/kg 体重/日、マウスで 4.2 mg/kg 体重/日、イヌで 10.5 mg/kg 体重/日であった。ラットでは発がん性は認められなかったが、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかった（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の 21 カ月間発がん性試験での雄の無毒性量が、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 体重/日であったので、マウス

雄の無毒性量は 4.2 mg/kg 体重/日と考えられた。

マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1000 ppm(144 mg/kg 体重/日)、雌の 300 ppm(52.5 mg/kg 体重/日) 以上投与群で有意に増加したものの、後述するように生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられることから、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能と考えられた。

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

2 世代繁殖試験における無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 8.49 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験における無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 16 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも 4 mg/kg 体重/日であった。

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

遺伝毒性試験として、*in vitro* 及び *in vivo* で各試験が実施されており、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において S9mix 存在下で陽性であったが、強いものとは考えられず、また十分高用量まで試験された小核試験で陰性であったことを含め総合的に判断して、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物 M1、M12、M34、M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。

各種毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 30 に示されている。

表 30 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ³
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対・比重量増加
	28 日間亜急性 神経毒性試験	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減少 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒 性試験	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加等 雌：Alb 減少等
	2 年間発がん 性試験	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞化等 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	親動物及び児動物 P 雄：8.49 P 雌：12.9 F ₁ 雄：9.05 F ₁ 雌：12.7	親動物及び児動物 P 雄：43.2 P 雌：63.2 F ₁ 雄：45.7 F ₁ 雌：62.1	親動物 雌雄：低体重等 児動物 雌雄：脾比重量増加、生存児体 重減少等
	発生毒性試験	母動物及び胎児： 16	母動物及び胎児： 64	母動物：生存胎児数減少等 胎児：肋骨変異等 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：- 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7	雄：AST 増加 雌：脾絶対・比重量増加等
	21 カ月間発がん 性試験	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	母動物及び胎児： 20	母動物及び胎児： 40	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・胚吸収率増加 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	母動物及び胎児： 10	母動物及び胎児： 28	母動物：体重減少等 胎児：死亡・吸収率増加等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	母動物及び胎児： 10	母動物及び胎児： 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	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	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
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑制等

³備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

1 年間慢性毒性試験	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP 増加
------------	------------------	------------------	-----------

- : 無毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がウサギを用いた発生毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	13 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 別紙 1 : 標識体及び原体一覧 >

代謝試験

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

トリアゾール 1 位のメチルの炭素に ¹³C 安定同位体含有

毒性試験

原体番号	<i>cis/trans</i> 比
原体	79.8 / 15.5 ¹⁾
原体	83.7 / 13.7
原体	76.5 / 18.0 ²⁾
原体	83.13 / 15.86
原体	85.7 / 13.9
原体	96.9 / <0.1
原体	91 / 0
原体	0.3 / 99.7
原体	83.7/16.3

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

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

<別紙 2：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M1	(1 <i>RS</i> ,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	-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

< 別紙 3 : 検査値等略称 >

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (= グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (= グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
Bil	ビリルビン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン- <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	-グルタミルトランスフェラーゼ (= -グルタミルトランスぺプチダーゼ (-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
-Glob	-グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシクマリン- <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 _{1/2}	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

< 別紙 4 : 作物残留試験成績 >

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					メトコナゾール					
					<i>cis</i> 体		<i>trans</i> 体		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) 1999年	2	135 ^{EC}	2	13/14 20/21	0.02 0.01	0.01* 0.008*	<0.01 <0.01	0.008* <0.008	0.03 0.02	0.02* 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年	2	210 ^{DL}	3 ^a	14 21	0.01 <0.01	0.01* <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.02 <0.02	0.02* <0.02
大麦 (脱穀種子) 2003年	2	135 ^{EC}	3 ^a	14 21	1.16 0.49	0.64 0.29	0.22 0.11	0.12 0.07	1.34 0.58	0.77 0.36
大麦 (脱穀種子) 2005年	2	210 ^{DL}	3 ^a	14 21	0.30 0.17	0.16 0.09	0.06 0.03	0.03* 0.02*	0.35 0.19	0.20* 0.10*
ミカン (果肉) 2002年	2	250 ^{WDG}	2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ミカン (果皮) 2002年	2		2	1 7 14	0.91 0.64 0.52	0.60 0.45 0.36	0.17 0.14 0.11	0.11 0.08 0.07	1.08 0.78 0.63	0.72 0.53 0.42
夏ミカン (果肉) 2002年	2	250 ~ 300 ^{WDG}	2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
夏ミカン (果皮) 2002年	2		2	14 21 28	0.06 0.06 0.10	0.04 0.03* 0.04*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.08 0.08 0.12	0.06 0.05* 0.06*
夏ミカン (全果実) 2002年	2		2	14 21 28	/	/	/	/	0.04 0.04 0.05	0.03 0.03* 0.04*
カボス (全果実) 2002年	1	320 ^{WDG}	2	14 21 28	0.05 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.07 0.05 <0.04	0.07 0.05 <0.04
スダチ (全果実) 2002年	1	250 ^{WDG}	2	14 21 28	0.03 0.02 <0.02	0.03 0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.05 0.04 <0.04	0.05 0.04 <0.04

注) EC : 乳剤、DL : 粉剤、WDG : 顆粒水和剤

- ・ 農薬の使用回数が申請された使用方法よりも多い場合、回数に a を付した。
- ・ 代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満 (<0.01 または <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。
- ・ 定量限界 (0.005 及び 0.01) が異なり、全て定量限界未満の場合は、最高値は <0.01、平均値は定量限界の平均に < を付した。
- ・ 夏ミカン全果実については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果比の重量比から、残留値を算出した。

< 参照 >

- 1 農薬抄録メトコナゾール(殺菌剤)2003年6月10日: 呉羽化学工業株式会社、2003年、一部公表 (URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験(吸収・排泄)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1990-1992年、未公表
- 3 [C-¹⁴C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄(GLP対応): ハンチンドンリサーチセンター(英国)、1991年、未公表
- 4 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験(血漿中濃度推移・体内分布)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1990年、未公表
- 5 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験(血漿中濃度推移・体内分布)(GLP対応): 残留農薬研究所、2002年、未公表
- 6 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験(血漿中濃度推移・体内分布)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1992年、未公表
- 7 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験(代謝物同定・定量)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1992年、未公表
- 8 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験(代謝物同定・定量)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1992年、未公表
- 9 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験(代謝物同定・定量)(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1991年、未公表
- 10 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験(代謝物同定・定量)(GLP対応): Shell Research Limited、1990年、未公表
- 11 コムギにおける代謝試験(GLP対応): (財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 12 コムギにおける代謝試験(GLP対応): Sittingbourne Research Centre (英国)、1991年、未公表
- 13 ミカンにおける代謝運命予備試験: (財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 14 ミカンにおける代謝試験(GLP対応): (財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 15 好氣的土壤中運命に関する試験(GLP対応): (財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 16 好氣的条件下での土壌分解経路(GLP対応): Sittingbourne Research Center (英国)、1992年、未公表
- 17 土壌吸着試験(GLP対応): (財)残留農薬研究所、2002年、未公表
- 18 加水分解運命試験(GLP対応): (財)化学物質評価研究機構、2003年、未公表
- 19 [T-¹⁴C]メトコナゾールの水中光分解運命試験(GLP対応): RCC Ltd. スイス、2002年、未公表
- 20 メトコナゾールの土壌残留試験: (株)クレハ分析センター、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) : Safeparm 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) : Safeparm 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) : Safeparm 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 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1990 年、未公表
- 55 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre、1991 年、未公表
- 56 ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
- 57 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
- 58 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 59 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）化合物安全性研究所、2003 年、未公表
- 62 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1989 年、未公表
- 63 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与眼毒性試験（GLP 対応）：（株）新日本科学安全性研究所、2002 年、未公表
- 64 ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 65 メトコナゾールのマウスにおける肝臓薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 66 Evaluation Part "Triazolyl Alanine"：JMPR、1989 年
（URL：<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr15.htm>）
- 67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997 年
（URL：<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/xz3a1330.html>）
- 68 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 -：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 69 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 -：健康・栄養情報研究会編、2001 年

- 70 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 71 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 33 回会合資料 1-1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai33/dai33kai-siryoku1-1.pdf>)
- 72 「メトコナゾール」の食品衛生法(昭和 22 年法律第 2 3 3 号)第 7 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 33 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai33/dai33kai-siryoku1-2.pdf>)
- 73 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai10/index.html>)
- 74 メトコナゾール回答資料：呉羽化学工業株式会社、2004 年、未公表
- 75 第 17 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai17/index.html>)
- 76 メトコナゾール回答資料(その 2)：呉羽化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 77 第 27 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai27/index.html>)
- 78 メトコナゾール回答資料(その 3)：株式会社クレハ、2005 年、未公表
- 79 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai41/index.html>)
- 80 食品安全委員会第 134 回会合資料 2
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai134/dai134kai-siryoku2.pdf>)
- 81 食品安全委員会第 140 回会合資料 1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai140/dai140kai-siryoku1.pdf>)
- 82 食品安全委員会第 141 回会合資料 2-1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai141/dai141kai-siryoku2-1.pdf>)
- 83 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、府食第 337 号 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-metconazole180427.pdf>)]
- 84 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、平成 18 年厚生労働省告示第 643 号)
- 85 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 202 回会合資料 1-1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/dai202kai-siryoku1-1.pdf>)
- 86 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、一部公表予定
- 87 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
- 88 「エトベンザニド」、「カフェンストロール」、「キザロホップエチル」、「ダイムロン」、「テブフェノジド」、「ピフェナゼート」、「ピリプチカルブ」、「マンジプロパミド」及び「メトコナゾール」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 202 回会合資料 1-3
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/dai202kai-siryoku1-3.pdf>)
- 89 第 28 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai28/index.html)