

# 農薬評価書

# メトコナゾール (第3版)

2013年7月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	13
(1) 吸収	13
(2) 分布	14
(3) 代謝	15
(4) 排泄	16
2. 植物体内運命試験	16
(1) 小麦①	16
(2) 小麦②	17
(3) みかん①	18
(4) みかん②	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②	19
(3) 土壌吸着試験	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験 (予備試験)	20
(2) 水中光分解試験	20
5. 土壌残留試験	21
6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	28
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	30
(4) 21か月間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)①	34
(3) 発生毒性試験(ラット)②	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	35
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②<①の追加試験>	35
(6) 発生毒性試験(ウサギ)③	36
(7) 発生毒性試験(ウサギ)④	36
(8) 発生毒性試験(ウサギ)⑤	36
(9) 発生毒性試験(経皮投与:ウサギ)⑥<参考資料>	37
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	39
(1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)	39
(2) 90日間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)	40
(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	40
(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)	40
(5) 免疫毒性試験(ラット)	40
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1:代謝物/分解物略称	47
・別紙2:検査値等略称	48
・別紙3:国内作物残留試験成績	50
・別紙4:海外での作物残留試験	53
・参照	57

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 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、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73）
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照74）、初回農薬登録

### —第2版関係—

- 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、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75～77）
- 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78）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照79）

### —第3版関係—

- 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申請（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80～83）  
 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要請（とうもろこし、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）

＜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

(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\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

### <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  
大澤貫寿  
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

根岸友惠  
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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄

三枝順三  
佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友惠  
平塚 明

泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

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\*\*\*

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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
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\*\*\*\*

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  
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

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明

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

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  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長) 三枝順三  
西川秋佳 (座長代理) 永田 清  
赤池昭紀 長野嘉介  
上路雅子 本間正充

松本清司  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治  
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩  
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子  
松本清司 (座長代理) 腰岡政二  
泉 啓介 根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦  
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有  
浅野 哲 田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 代田眞理子  
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳  
川口博明 根本信雄

森田 健  
山手丈至  
與語靖洋



**<第 87 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾

林 真

**<農業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

代田真理子

八田稔久

堀本政夫

・専門参考人

長尾哲二

中塚敏夫

**<第 93 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾

林 真

## 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（小麦、大麦等）、海外作物残留試験（だいず、てんさい等）、発生毒性試験（ウサギ）及び免疫毒性試験（ラット）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（小麦及びみかん）、作物残留、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各毒性試験結果から、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、本剤の評価にあ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、17β-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。

## I. 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

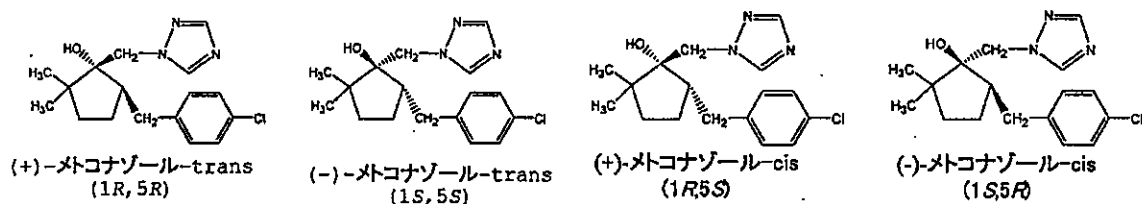
### 4. 分子式

$C_{17}H_{22}ClN_3O$

### 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、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か国以上で登録され、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初回農薬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、小麦等）及びインポートトレランス設定の要請（だいず、てんさい等）がなされている。

## 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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([cyc- $^{14}\text{C}$ ]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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール) 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 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- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ①	99.3	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ②	99.9	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ③	98.8	85 / 15
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ④	98.2	100 / 0
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑤	99.4	100 / 0
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑥	99.4	79 / 21
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑦	99.3	79 / 21
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑧	>99	>99 / <1
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑪	96.1	86.5/13.5
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑫	97.0	82.3/17.7
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑬	99.0	98 / 2
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑮	98.0	84.7/15.3
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑯	98.2	81.6/18.4
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑰*	99.0	81 / 19
[tri- $^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール ⑱	97.6	85 / 15

※トリアゾール 1 位のメチルの炭素に  $^{13}\text{C}$  安定同位体含有

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

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。

## 1. 動物体内運命試験

### (1) 吸収

#### ① 血中濃度推移

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 又は 200 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。

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。

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

#### ② 吸収

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の合計から、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。(参照 3)

(2) 分布

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 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 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。

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）

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)	

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 4 時間後 (T<sub>max</sub>)

2) 200 mg/kg 体重では投与 120 時間後

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能とした。（参照 5）

別途、[cyc-<sup>14</sup>C]メトコナゾール①、⑤を用いて単回投与及び反復投与試験が実施されたが、[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異は認められなかった。なお、低用量で副腎へ残る傾向があった。

### (3) 代謝

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]メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重、⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、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 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 5 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、70)

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		⑤	
標識体番号	⑧	⑥	⑦	⑤		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	

— : 検出されず



#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

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 体重又は[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、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 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、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

性別、投与条件にかかわらず、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 2）

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

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 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。

##### ② 胆汁中排泄

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。

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）

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

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦①

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⑩及び[cyc-<sup>14</sup>C]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)、もみ殻及び穀粒に分けて、それぞれを試料とした。

登熟期の小麦の残留放射能分布は表8に示されている。

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

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総残留放射能の95~96%、37~44%TRR、23~26%TRR 検出され、そのほかに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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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。(参照11)

## (2) 小麦②

圃場の小麦(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された。

[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(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 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、10%TRRを超える残留物はメトコナゾールのみであった。

[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(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)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、その他微量の代謝物が多数検出された。(参照12)

### (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。

果実と葉を処理直後、21日後（収穫適期）、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、主要残留物としてメトコナゾールが63~64%TRR検出された。その他、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。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、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。（参照14）

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

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 を含む数種類の代謝物の生成とそれに続く糖抱合化、②開裂によるトリアゾール部位を有する M35 及び M34 の生成と考えられた。(参照 11、12、13、14)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[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を用いて、軽埴土(福井)に 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 日後に総処理放射能 (TAR) の 49~60%に減少し、抽出不能残渣は 21~40%TAR に達した。<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。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

[tri-<sup>14</sup>C]メトコナゾール⑰を砂壤土(英国)に 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%)、

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-<sup>14</sup>C]メトコナゾールでは CO<sub>2</sub> の発生が多い。) が起こり、多様な分解物を生成して無機化されたと考えられた。(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)、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 362~1,200、*trans* 体で 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)

メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体を 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 (0.05 M 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°C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 とともに残存率が 90%以上であり、25°C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-<sup>14</sup>C]メトコナゾール<sup>®</sup>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°Cで 14 日間キセノン光照射 (光強度: 43.1 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。

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僅かに検出された (それぞれ 7.0% TAR 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)。

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*体及び *trans*体の合量）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 10 に示されている。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。（参照 20）

表 10 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
圃場試験	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%）、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及び代謝物 M11、M21（小麦）及び M30（みかん、なつみかん、かぼす、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、だいち、てんさい等を用いてメトコナゾール及び代謝物 M11、M21 及び M30（だいち、てんさい及びとうもろこし）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高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、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、海外での試験では、152 g ai/ha で 4 回散布し、最終散布 3 日後に収穫したおうとう（果肉）の 0.34 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は国内、海外いずれでも全て定量限界未満であった。（参照 21、22、75、80、81）

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis*体と *trans*体の合量）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 11 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又は海外での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、今回申請された小麦、大麦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の仮定の下に行った。

表 11 食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名等	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	0.47	117	54.9	82.3	36.7	123	58.0	83.4	39.2
大麦	1.67	5.9	9.85	0.1	0.17	0.3	0.50	3.6	6.01
ライ麦	1.67	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
トウモロコシ*	0.01	2.5	0.03	4.3	0.04	2.7	0.03	0.8	0.01
その他の穀類	1.67	0.3	0.50	0.2	0.33	0.5	0.84	0.3	0.50
だいたい*	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
らっかせい*	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	0.2	0.01	0.6	0.02
てんさい*	0.027	4.5	0.12	3.7	0.10	3.4	0.09	4.0	0.11
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	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
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
もも*	0.05	0.5	0.03	0.7	0.04	4.0	0.20	0.1	0.01
すもも*	0.03	0.2	0.01	0.1	0.00	1.4	0.04	0.2	0.01
おうとう*	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
マンゴー*	0.25	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
なたね*	0.02	8.4	0.17	5	0.10	8.2	0.16	5.3	0.11
その他スパイス	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
合計			67.1		40.5		61.1		47.5

・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3)。

・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照92~94)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)

・ライ麦及びその他の穀類の推定摂取量は、大麦の残留値を用いて算出した。

・みかん(果肉)、なつみかん(果肉)、アーモンド及びペカン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、みかん及びなつみかんを除くかんきつ(かぼす及びすだちを含む)の摂取量及び残留値の高かったかぼすの0.07 mg/kgを用いて算出した。

\*：「海外作物残留試験成績」を示す。

## 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 12 に示されている。(参照 23)

表 12 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*	0, 128, 320, 800, 2,000 (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, 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*	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*	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	

- ・検体はメトコナゾール原体④を用いた。
- ・コーン油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。
- ：最小作用量は設定できなかった。



## 8. 急性毒性試験

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 13 に示されている。（参照 24～28）

表 13 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	粗毛及び異常姿勢（円背位）、下痢、嗜眠、流涙、肝臓の軟化、腫大、退色等 死亡動物で肝臓の退色及び肥大、腎髄質の退色等
	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、眼球退色、常同行動（旋回行動）等 死亡動物で肝臓の暗調化及び肥大、腎髄質の退色等
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	

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 29～33）

表 14 急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (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	>2,000	>2,000	雌 2 例に円背位、死亡例なし
経口	M11	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	M12	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、立毛、死亡例なし
経口	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
経口	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）

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 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 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

各投与群で認められた毒性所見は表 16 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。

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よるアロマターゼ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  $17\beta$ -エストラジオール代謝亢進による血中  $17\beta$ -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 体重/日、雌：7.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、70）

表 16 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>1</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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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 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れた。

表 17 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

各投与群で認められた毒性所見は表 18 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、これらは体重の差によるものと考えられた。

300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で AST 及び ALT 増加が認

<sup>1</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）。

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 (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、69、70、71)

表 18 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、AST 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

### (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①: 0、60、600 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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)] 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、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、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)

表 20 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

#### (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④: 0、50、170 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 21 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 21 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僅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。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 41)

### 1.1. 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①: 0、10、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が

実施された。

表 22 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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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、69、70）

表 23 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、変異肝細胞巣（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）

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 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 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 25 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 25 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）

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 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、LGL（Large granular lymphocytic：顆粒性大リンパ球）白血病の発生頻度は表 28 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、1,000 ppm 投与群の雌で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%）の上限を僅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 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、1,000 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、69）

表 27 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
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	

表 28 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)								
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

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

#### (4) 21か月間発がん性試験（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①：0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 31 に示されている。

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、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