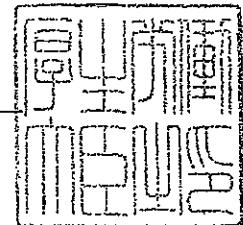


厚生労働省発食安第1206009号
平成19年12月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月正隆 殿

厚生労働大臣 外添要



諮詢書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

メトコナゾール

平成20年1月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年12月6日厚生労働省発食安第1206009号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメトコナゾールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メトコナゾール

1. 品目名：メトコナゾール (Metconazole)

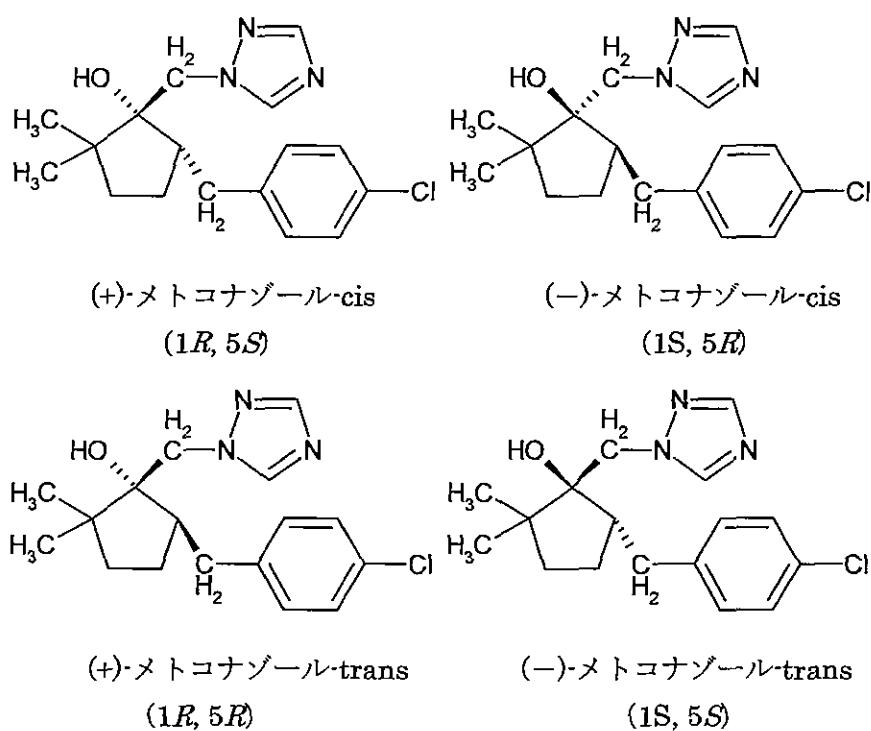
2. 用途：殺菌剤

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を阻害する作用により、殺菌効果をもたらすものと考えられている。cis体及びtrans体の幾何異性体が存在するが、cis体の方が活性が高い。

3. 化学名

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

4. 構造式及び物性



cis体及びtrans体それぞれ、2種光学異性体のラセミ体

| | |
|------|---|
| 分子式 | $C_{17}H_{22}ClN_3O$ |
| 分子量 | 319.8 |
| 水溶解度 | cis体 16.4 mg/L、trans体 11.9 mg/L (20°C) |
| 分配係数 | cis体 $\log_{10}P_{ow} = 3.89$ 、trans体 $\log_{10}P_{ow} = 3.93$ (25°C) (メーカー提出資料より) |

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、申請者から、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」（平成 16 年 2 月 5 日付け食安発第 0205001 号）に基づき、バナナに係る残留基準の設定が要請されている。

(1) 国内での使用方法

①9%メトコナゾール乳剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釀倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | メトコナゾールを含む農薬の総使用回数 |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|------------------|------------|---------|------|--------------------|
| 小麦 | うどんこ病 赤さび病 赤かび病 | 1,000～ 1,500 倍 | 100～ 150L/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 |
| 麦類 (小麦を除く。) | | | | | | | |

②0.7%メトコナゾール粉剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | メトコナゾールを含む農薬の総使用回数 |
|-----|--------|---------|------------|---------|------|--------------------|
| 麦類 | 赤かび病 | 3kg/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 |

③5%メトコナゾール・35%チオファネートメチル顆粒水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釀倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | メトコナゾールを含む農薬の総使用回数 | チオファネートメチルを含む農薬の総使用回数 |
|-----|-----------------------------------|---------|------------------|--------|---------|------|--------------------|---|
| みかん | 貯蔵病害 (緑かび病) (青かび病) (軸腐病) | 1,000 倍 | 200～ 700L/10a | 収穫前日まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 | 8 回以内 (塗布は 3 回以内、散布、空中散布及び無人ヘリ散布は 5 回以内) |
| | 灰色かび病 | | | 開花期 | | | | |

③5%メトコナゾール・35%チオファネートメチル顆粒水和剤（つづき）

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釀倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | メトコナゾールを含む農薬の総使用回数 | チオファネートメチルを含む農薬の総使用回数 |
|----------------------|-----------------------------------|---------|------------------|------------|---------|------|--------------------|---------------------------------------|
| かんきつ (みかん を除く) | 貯蔵病害 (緑かび病) (青かび病) (軸腐病) | 1,000 倍 | 200～ 700L/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 | 8 回以内 (塗布は 3 回 以内、散布は 5 回以内) |
| | 灰色かび病 (開花期) | | | | | | | |

(2) 国外での使用方法

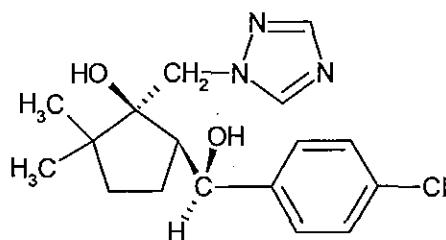
| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量 | 使用時期 | 使用方法 | 本剤の使用回数 |
|-----|---|---------|--------|------|---------|
| バナナ | Black sigatoka (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>) | 100g/ha | 収穫当日まで | 散布 | 7 回以内 |

6. 作物残留試験結果

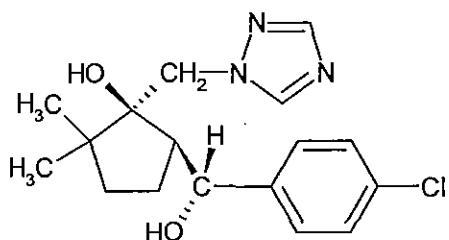
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

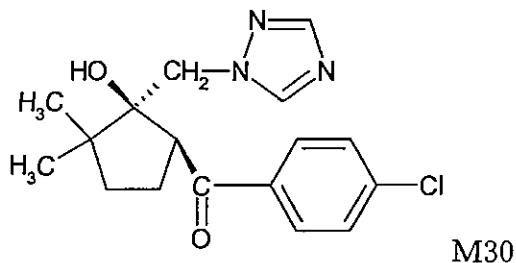
- メトコナゾール
- (1 RS , 5 SR) -5- [(1 RS) - (4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル] -2, 2-ジメチル-1- (1 H -1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペントノール (代謝物M11 ; 小麦)
- (1 RS , 5 SR) -5- [(1 SR) - (4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル] -2, 2-ジメチル-1- (1 H -1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペントノール (代謝物M21 ; 小麦)
- (1 RS , 5 RS) -5- (4-クロロベンゾイル) -2, 2-ジメチル-1- (1 H -1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペントノール (代謝物M30 ; かんきつ類)



M11



M21



② 分析法の概要

麦類

試料をアセトンまたは含水アセトンで抽出し、酢酸エチル／ヘキサンに転溶後、ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム（またはフロリジルカラム）で精製し、ガスクロマトグラフ（MSD^{注2)}）により定量する。

注) MSD: Mass Spectrometric Detector(質量分析検出器)

かんきつ類

試料をアセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム、グラファイトカーボンカラムで精製する。メタノール／アセトンで cis 体を溶出させ、その後アセトンで trans 体を溶出させて、それぞれをガスクロマトグラフ（MSD）により定量を行うか、アセトンで抽出し、cis 体及び trans 体をガスクロマトグラフ（MSD）で定量する。

定量限界 0.005～0.03ppm。

(2) 作物残留試験結果

① 小麦

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（150 L/10a）したところ、散布後13^{注2)}～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、0.03 ppm

M11 及びM21：<0.02、<0.02 ppm

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、0.7%粉剤を計3回散布（3kg/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.02、<0.02 ppm

M11 及びM21：未実施

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.06、0.02 ppm

M11 及びM21：未実施

②大麦

大麦（脱穀種子）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：1.34、0.35 ppm

M11及びM21：未実施

大麦（脱穀種子）を用いた作物残留試験（2例）において、0.7%粉剤を計3回散布（3kg/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.35、0.05 ppm

M11及びM21：未実施

③みかん

みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、<0.02 ppm

M30：<0.01、<0.01 ppm

みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.66、1.08 ppm

M30：<0.02、<0.02 ppm

④夏みかん

夏みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500～600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、<0.02 ppm

M30：<0.01、<0.01 ppm

夏みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を2回散布（500～600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.05、0.12 ppm

M30：<0.02、<0.02 ppm

夏みかん（果実全体^{注3)}）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を2回散布（500～600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール : 0.03、0.05 ppm

M30 : 未実施

④かぼす

かぼす(全果実)を用いた作物残留試験(1例)において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(640L/10a)したところ、散布後14~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール : 0.07 ppm

M30 : <0.02 ppm

⑤すだち

すだち(全果実)を用いた作物残留試験(1例)において、5%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後14~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール : 0.05 ppm

M30 : <0.02 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

注2)経過日数13日の試験については、本来最大使用条件下として定められた14日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を暴露評価の対象としている。

注3)夏みかんの果実全体は果肉、果皮の重量比から算出されている。

7. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年8月6日付厚生労働省発食安第0806013号により食品安全委員会にて意見を求めたメトコナゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 4 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 13日間

安全係数 : 100

ADI : 0.04 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における使用状況

J M P R における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（E U）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてバナナに基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メトコナゾール（cis 体と trans 体の総和）。

作物残留試験においてM11、M21、M30 の分析が行われているが、いずれの試験においても代謝物M11、M21、M30 は定量限界未満であることから、規制対象物質としては含めないこととする。

なお、食品安全委員会によって作成された農薬評価書においては、暴露評価対象物質としてメトコナゾール（cis 体と trans 体の総和）を設定している。

(2) 基準値案

別添 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について、本薬が基準値案の上限の量まで残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（TMD I）のAD Iに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

| | TMD I / AD I (%) ^{注)} |
|-------------|--------------------------------|
| 国民平均 | 2.3 |
| 幼小児（1～6 歳） | 3.7 |
| 妊婦 | 1.5 |
| 高齢者（65 歳以上） | 1.7 |

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(別紙1-1)

メトコナゾール国内作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験 圃場 数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) [メトコナゾール/M11/M21] |
|--------------|---------------|--------|---------------------|----|--------------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| 小麦 (玄麦) | 2 | 9%乳剤 | 1000倍散布 150L/10a | 2回 | 13, 21日 14, 21日 | 圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (2回、13日) 圃場B:0.03/<0.02/<0.02 |
| 小麦 (玄麦) | 2 | 9%乳剤 | 1000倍散布 150L/10a | 3回 | 14, 21日 | 圃場A:0.06/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.02/-/- (3回、14日) (#) |
| 小麦 (玄麦) | 2 | 0.7%粉剤 | 3kg/10a 敷布 | 3回 | 14, 21日 | 圃場A:0.02/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (3回、14日) (#) |
| 大麦 (脱穀種子) | 2 | 9%乳剤 | 1000倍散布 150L/10a | 3回 | 14, 21日 | 圃場A:1.34/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.35/-/- (3回、14日) (#) |
| 大麦 (脱穀種子) | 2 | 0.7%粉剤 | 3kg/10a 敷布 | 3回 | 14, 21日 | 圃場A:0.35/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.05/-/- (3回、14日) (#) |

| 農作物 | 試験 圃場 数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) [メトコナゾール/M30] |
|-----------------|---------------|-------------|---------------------------|----|-------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| みかん (果肉) | 2 | 5% 顆粒水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | 1, 7, 14日 | 圃場A:<0.02/<0.01 圃場B:<0.02/<0.01 |
| みかん (果皮) | 2 | 5% 顆粒水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | 1, 7, 14日 | 圃場A:0.66/<0.02 圃場B:1.06/<0.02 |
| 夏みかん (果肉) | 2 | 5% 顆粒水和剤 | 1000倍散布 500, 600L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A:<0.02/<0.01 圃場B:<0.02/<0.01 |
| 夏みかん (果皮) | 2 | 5% 顆粒水和剤 | 1,000倍散布 500, 600L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.12/<0.02 (2回、28日) |
| 夏みかん※ (果実全体) | 2 | 5% 顆粒水和剤 | 1000倍散布 500, 600L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A:0.03/- 圃場B:0.05/- (2回、28日) |
| かぼす (果実全体) | 1 | 5% 顆粒水和剤 | 1000倍散布 640L/10a | 2回 | 14, 28, 42日 | 圃場A:0.07/<0.02 |
| すだち (果実全体) | 1 | 5% 顆粒水和剤 | 1,000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 28, 42日 | 圃場A:0.05/<0.02 |

※印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「メトコナゾール」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

(別紙1-2)

メトコナゾール海外作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) [メトコナゾール] |
|-----------------------|-------|----------|-------------------------|----|------|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| バナナ (果実全体) (有袋) | 12 | 200g/L乳剤 | 0.13-0.24kg ai/ha 散布 | 7回 | 0日 | 圃場A:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場B:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場C:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場D:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場E:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場F:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場G:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場H:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場I:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場J:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場K:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場L:<0.10 (7回、0日) (#) |
| バナナ (果実全体) (無袋) | 12 | 200g/L乳剤 | 0.13-0.24kg ai/ha 散布 | 7回 | 0日 | 圃場A:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場B:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場C:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場D:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場E:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場F:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場G:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場H:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場I:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場J:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場K:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場L:<0.10 (7回、0日) (#) |

(#)これらの作物残留試験は、使用方法の範囲内で試験が行われていない。

農薬名 メトコナゾール

| 農産物名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | | 作物残留試験成績 ppm |
|--------------------------------|-----------------|------------------|----------|--------------------|-----------------|------------------|--|
| | | | | 登録保留 基準値 ppm | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 小麦 | 0.2 | 0.2 | ○ | | | | <0.02, 0.03(\$), 0.02(#), <0.02(#), 0.06(#), 0.02(#) 1.34(##), 0.35(#), 0.35(#), 0.05(#) |
| 大麦 | 3 | | 申 | | | | |
| ライ麦 | 3 | | 申 | | | | |
| その他の穀類 | 3 | | 申 | | | | |
| みかん なつみかんの果実全体 | 0.1 0.2 | 0.1 0.2 | ○ ○ | | | | <0.02, <0.02 0.03, 0.05 |
| レモン | 0.3 | 0.3 | ○ | | | | |
| オレンジ | 0.3 | 0.3 | ○ | | | | |
| グレープフルーツ | 0.3 | 0.3 | ○ | | | | |
| ライム | 0.3 | 0.3 | ○ | | | | |
| その他のかんきつ類果実 | 0.3 | 0.3 | ○ | | | | 0.07, 0.05 |
| バナナ | 0.1 | | | | | 0.1 アメリカ | 【<0.10(#)(n=12)(有袋)、 <0.10(#)(n=12)(無袋)】 |
| みかんの果皮 その他のスパイス(みかんの果皮を除く。) | 3 3 | 3 | ○ | | | | 0.66, 1.06(\$) |

(\\$)で示した小麦、大麦及びみかんの果皮は、作物残留試験成績のはらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

メトコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|-------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 小麦 | 0.2 | 23.4 | 16.5 | 24.7 | 16.7 |
| 大麦 | 3 | 17.7 | 0.3 | 0.9 | 10.8 |
| ライ麦 | 3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| その他の穀類 | 3 | 0.9 | 0.6 | 1.5 | 0.9 |
| みかん | 0.1 | 4.2 | 3.5 | 4.6 | 4.3 |
| なつみかんの果実全体 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| レモン | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| オレンジ | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| グレープフルーツ | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.6 | 0.2 |
| ライム | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| その他のかんきつ類果実 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 |
| バナナ | 0.1 | 1.3 | 1.1 | 0.9 | 1.8 |
| みかんの果皮 | 3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| その他のスパイス | 3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 計 | | 49.0 | 23.4 | 34.5 | 35.9 |
| ADI比 (%) | | 2.3 | 3.7 | 1.5 | 1.7 |

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成15年 6月12日 農薬登録申請
- 平成16年 1月16日 農林水産省から農薬適用拡大申請に係る連絡（小麦、かんきつに係る適用拡大申請）
- 平成16年 2月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成16年 2月19日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成16年 4月28日 第10回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成16年 9月22日 第17回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成17年 3月16日 第27回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成18年 2月1日 第41回食品安全委員会農薬専門調査会
- 平成18年 3月9日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成18年 4月19日 食品安全委員会（報告）
- 平成18年 4月19日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成18年 5月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成18年 5月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
- 平成18年 9月26日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成18年11月24日 薬事・食品衛生審議会から答申
- 平成18年11月29日 残留基準値の告示
- 平成19年 7月30日 農林水産省から農薬適用拡大申請に係る連絡（大麦、麦類（小麦を除く）に係る適用拡大申請）
- 平成19年 8月6日 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年 8月9日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成19年10月3日 第28回農薬専門調査会幹事会
- 平成19年10月11日 食品安全委員会（報告）
- 平成19年10月11日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成19年12月6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成19年12月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○ 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斎藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

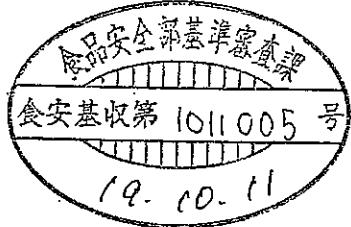
(○：部会長)

答申（案）

メトコナゾール

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|--------------------------|--------------|
| 大麦 | 3 |
| ライ麦 | 3 |
| その他の穀類(注1) | 3 |
| バナナ | 0.1 |
| その他のスパイス(みかんの果皮を除く。)(注2) | 3 |

(注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

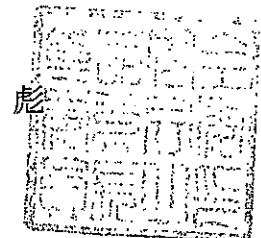


府 食 第 999 号
平成 19 年 10 月 11 日

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 |
| I. 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 |
| II. 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. 植物体内外運命試験 | 10 |
| (1) コムギにおける植物体内運命試験① | 10 |
| (2) コムギにおける植物体内運命試験② | 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) 好気的土壌中運命試験① | 12 |
| (2) 好気的土壌中運命試験② | 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 |

| | |
|--|----|
| 10. 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 |
| 11. 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 |
| 12. 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）① | 27 |
| (4) 発生毒性試験（ウサギ）② | 27 |
| (5) 発生毒性試験（ウサギ）③ | 28 |
| (6) 発生毒性試験（ウサギ）④ | 28 |
| (7) 発生毒性試験（ウサギ）⑤ | 28 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 29 |
| 14. 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 |
| III. 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 | 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 | 畠江敬子 |
| 本間清一 | 畠江敬子 | 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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

| | | |
|------------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 小澤正吾 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 高木篤也 | 長尾哲二 |
| 石井康雄 | 武田明治 | 林 真 |
| 江馬 眞 | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 吉田 緑 |

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

| | | |
|------------|------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 真 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貢寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 布柴達男 | |

(2007年4月1日から)

| | | |
|------------|-----------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 林 真（座長代理*） | 代田眞理子**** | 平塚 明 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |

| | | |
|------|---------|--------------------|
| 江馬 真 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 大澤貴寿 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎*** | * : 2007年4月11日から |
| 小林裕子 | 西川秋佳** | ** : 2007年4月25日から |
| 三枝順三 | 布柴達男 | *** : 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 : (1RS,5RS;1RS,5SR)-5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1H-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）、土壤中運命、水中運命、土壤残留、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。

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 pentanol

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 pentanol

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

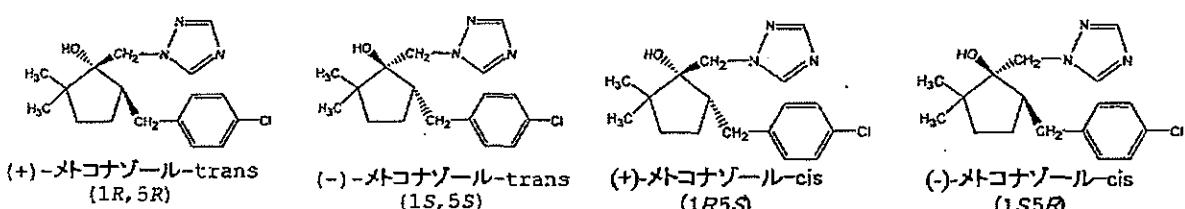
4. 分子式

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 pentenyl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。

II. 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（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}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③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 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 4 時間後に 16.6～16.7 $\mu\text{g/g}$ 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①を 2 mg/kg 体重（低用量）及び cyc- ^{14}C -メトコナゾール②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⑤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④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合量）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③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③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 ($\mu\text{g/g}$)

| 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) | |
| 反復投与 | 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(168) | |
| 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-¹⁴C-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。

(5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに tri-¹⁴C-メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重 (高用量)、cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重 (高用量) 及び⑦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③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③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 | ⑧ | ⑥ | ⑦ | ③ |
| 投与回数 | 単回 | 単回 | 単回 | 14 回 (非標識: <i>cis</i> 100) +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. 植物体体内運命試験

(1) コムギにおける植物体内運命試験①

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑫及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑨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）、穀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、穀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、穀殻及び穀粒で 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穀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。穀粒の固体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②

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑬及びcyc-¹⁴C-メトコナゾール⑩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⑭及びcyc-¹⁴C-メトコナゾール⑪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 が抽出されなかつた。果肉では1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が抽出されなかつた。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つた。(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⑭及びcyc-¹⁴C-メトコナゾール⑪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. 土壤中運命試験

(1) 好気的土壤中運命試験①

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑯及びcyc-¹⁴C-メトコナゾール⑮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、好気的条件下、25±2°Cの暗所で196日間インキュベーションして、土壤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。滅菌土壤では、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壤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) 好気的土壤中運命試験②

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑯を砂壤土（英國）に400 g ai/ha (385 μg/ポット)の用量で添加し、120日間グロースチャンバー内に保持し、好気的土壤中運命試験が実施された。

120 日後の土壤から 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、シクロペント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 Koc 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°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-¹⁴C-メトコナゾール⑩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/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. 土壤残留試験

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壤残留試験(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 土壤残留試験成績(推定半減期)

| 試験 | 濃度※ | 土壤 | 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 |
| その他のかんきつ | 0.07 | 2.4 | 0.17 | 1.4 | 0.10 | 3.4 | 0.24 | 2.0 |
| 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）。

- ・「**丘**」：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0.07mg/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。（参考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 神經 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④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①)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①)

| 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、腎臓質の退色等 |
| | 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 着白化、眼球退色、常同行動 (姫回行動) 等 死亡動物で肝臓の細胞調化、肥大、腎臓質の退色等 |
| 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 例に落涙、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 | |
| | 雌雄各 5 匹 | >5.59 | >5.59 | 雄で肺重量の減少、死亡例なし |

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①) 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つたが、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つた。(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③: 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 17β -エストラジオール代謝亢進による血中 17β -エストラジオール低下によりも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 ・前立腺及び精嚢の小型化 ・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"> ・体重增加抑制、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、β-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 ・卵巢絶対重量減少 ・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"> ・体重增加抑制、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 ・β-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 增加 ・肝細胞脂肪化 |
| 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞脂肪化 | ・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①：0、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变化は認められなかつたが、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、無機リン增加 ・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 及びカリウム增加 ・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①：0、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変化と考えられた。

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④：0、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）

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 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 1 kg あたり 5 mL 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、変異肝細胞巣 (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 ・肝び漫性褪色、肝肥大/斑紋様、中間帶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① : 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 ・肝クリ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"> ・肝クリ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①：0、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、1000 ppm 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 1000 ppm 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 | | | | |
|-------|-----------|----|-----|-----|------|----|-----|-----|------|
| | 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 |

*:Williams 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①：0、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囊腫大、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 ・副腎皮髓境界部色素沈着 | <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 ・副腎皮髓境界部色素沈着 ・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 | | | |
|-----------|-----------|----|----|------|------|----|----|------|
| | 投与群 (ppm) | 0 | 30 | 300 | 1000 | 0 | 30 | 300 |
| 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④: 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 | 750 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 1.73 | 8.49 | 43.2 |
| | | 雌 | 2.54 | 12.9 | 63.2 |
| | F 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 150 ppm (P 雄: 8.49 mg/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、卵巣絶対・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、卵巣絶対・比重量増加 ・小葉性肝細胞肥大 ・脾うつ血増加 ・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 | ・脾比重量増加 | ・脾比重量増加 | ・死産児数増加、生存児体重減少 | ・死産児数増加、生存児体重減少 |
| | 150 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 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④：0、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、着床後胚死亡率增加、吸收胚数増加、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/日以上の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つたので、有害影響とは判断されなかつた。

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つた。（参照 48、78）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体⑤：0、5、10、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つた。（参照 49）

(4) 発生毒性試験（ウサギ、予備試験）②

NZW ウサギ（一群雌 6 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑥、⑦：0、10、28 及び 80 mg/kg 体重/日、⑧：0、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⑥

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⑦

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⑧

母動物、胎児とともに、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) ③

NZW ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体⑨ : 0、4、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增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) ④

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体⑨ : 0、2、4、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、肝臓異常增加が、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) ⑤

NZW ウサギ (一群雌 18~19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体⑥ : 0、0.5、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①)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②)のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期DNA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しまっており、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①及び②)

| 被験物質 | 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------|-------------------------|---------------------|---|---|---------|
| 原体① | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA/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② | <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、 | 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 | | TA1535、TA1537 株) | 15~5000 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 M35 | | <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株) | 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)) 及びメトコナゾール ((-)*cis* 91% (以下「(-)*cis*」とい)) 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つた最高投与量が、*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 体重の順であつたことから、3 種の被験物質の急性経口毒性は毒性の強い順に、*trans* (ラセミ体)>*cis* (ラセミ体) > *cis* (-)とランク付けされた。(参照 62)

(2) 90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル (一群雌 3 匹) を用いた経鼻胃内 (原体④: 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つた。(参照 63)

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

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

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率增加、 17β -エストラジオール濃度減少、及び妊娠 19/20 日における 17β -エストラジオール濃度/プロゲステロン濃度比 (E/P 比) 減少、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增加、CYP 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17β -エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなつたと考えられた。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④ : 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 の增加、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)投与群で成長阻害、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）

III. 総合評価

参考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-¹⁴C-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。土壤中運命試験において、土壤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壤残留試験 (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 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、急性経皮 LD₅₀ はラット及びウサギの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ 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つたが、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つた (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、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 14α -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 (神經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 ① | 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 ② | 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・吸収胚率増加等 (催奇形性は認められない) |
| | 発生毒性試験 ③ | 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 ④ | 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 ⑤ | 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：頸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 |
|-----------|------------------|------------------|-----------|

一：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④ |
| (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-メトコナゾール ① | 99.3 | 79 / 21 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ② | 99.9 | 79 / 21 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ③ | 98.8 | 85 / 15 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ④ | 98.2 | 100 / 0 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑤ | 99.4 | 100 / 0 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑥ | 99.4 | 79 / 21 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑦ | 99.3 | 81 / 19 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑧ | >99 | >99 / <1 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑨ | 96.4 | 84.4/15.6 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑩ | 99.0 | 78.5/21.5 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑪ | 96.1 | 86.5/13.5 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑫ | 97.0 | 82.3/17.7 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑬ | 99.0 | 98 / 2 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑭ | 96.1 | 83.4/16.6 |
| cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑮ | 98.0 | 84.7/15.3 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑯ | 98.2 | 81.6/18.4 |
| tri- ¹⁴ C-メトコナゾール ⑰* | 99.0 | 81 / 19 |
| tri- ¹⁴ 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 ¹³C 安定同位体含有

毒性試験

| 原体番号 | <i>cis/trans</i> 比 |
|------|---------------------------|
| 原体 ① | 79.8 / 15.5 ¹⁾ |
| 原体 ② | 83.7 / 13.7 |
| 原体 ③ | 76.5 / 18.0 ²⁾ |
| 原体 ④ | 88.13 / 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。

<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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントンカルボン酸 |
| 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)シクロペントンカルボン酸 |
| 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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントナール |
| M34 | 1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-酢酸 |
| M35 | α -アミノ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロピオニ酸 |
| 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)シクロペントナール |
| 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)シクロペントナール |

<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-O-デエチラーゼ |
| GGT | γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)) |
| Glu | グルコース (血糖) |
| β-Glob | β-グロブリン |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| Lym | リンパ球数 |
| MC | メチルセルロース |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| Mon | 単球数 |
| Neu | 好中球数 |
| PCNA | 増殖細胞核抗原 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PROD | ペントキシクマリン-O-デベンチラーゼ |
| 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 | | | | | |
| | | | | | cis体 | | trans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 | | 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 | 250～300 WDG | 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。

<参考>

- 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動試験（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動試験（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動試験（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動試験（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動試験（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動試験（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動試験（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動試験（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動予備試験：（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 好気的土壤中運動に関する試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 16 好気的条件下での土壤分解経路（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 17 土壤吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 18 加水分解運動試験（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動試験（GLP 対応）：RCC Ltd. スイス、2002年、未公表
- 20 メトコナゾールの土壤残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
- 21 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
- 22 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、2002年、未公表
- 23 メトコナゾールにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社環境バイリス研究所、2002年、未公表
- 24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990年、未公表
- 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990年、未公表

- 26 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 27 ウサギにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 28 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1990 年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : American Cyanamid Company、1997 年、未公表
- 31 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 32 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 33 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2003 年、未公表
- 34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 35 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
- 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin、1995 年、未公表
- 38 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1989 年、未公表
- 39 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Sittingborne Research Centre (英国)、1991 年、未公表
- 40 イヌを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1991 年、未公表
- 41 ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
- 42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1992 年、未公表
- 43 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性試験 (GLP 対応) : Sittingborne Research Centre (英国)、1992 年、未公表
- 44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1992 年、未公表
- 45 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間発癌性試験 (GLP 対応) : Sittingborne Research Centre (英国)、1992 年、未公表
- 46 Haseman et al, 1990 年, Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In: Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell, Montgomery, Mackenzie, Eds.), pp557-564. Academic Press.
- 47 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1992 年、未公表

- 48 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.、2002 年、未公表
- 49 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Argus Research Laboratories, Inc.、1997 年、未公表
- 50 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体 (KNF-S-474 の 3 種異性体) の影響に関する予備試験：Huntingdon Research Centre、1990 年、未公表
- 51 メトコナゾール原体 (WL148271/KNF-S-474m) のウサギの妊娠に及ぼす作用に関する試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1991 年、未公表
- 52 妊娠ウサギにおけるメトコナゾール原体 (WL136184/KNF-S-474c) の影響試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 53 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体 (WL136184/KNF-S-474c) の影響に関する試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
- 54 細菌を用い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薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 66 Evaluation Part II "Triazolyl Alanine" : JMPR、1989 年
(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-siryou1-1.pdf>)
- 72 「メトコナゾール」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 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-siryou1-2.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-siryou2.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-siryou1.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-siryou2-1.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-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-siryou1-1.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」、「ビフェナゼート」、「ピリブチカルブ」、「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-siryou1-3.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)