

合、1,000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な差が認められた。

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、69、70、71）

表 30 21 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、AST、ALT 増加 ・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、肝絶対及び比重量増加 ・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	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・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	・T.Chol 減少、WBC 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・副腎皮髄境界部色素沈着	・T.Chol 減少、AST、ALT 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化 ・副腎皮髄境界部色素沈着 ・肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 ・副腎アミロイド沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝細胞腫瘍の発生頻度

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

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 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 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 33 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 F₂ 雌雄で生存児体重減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒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。繁殖能については、雄では投与に関連した影響は認められず、雌では 750 ppm 投与群で妊娠期間延長等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 750 ppm（P 雄：43.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：45.7 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（P 雌：12.9 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、71）

（妊娠期間延長及び分娩時死亡の発現機序に関しては、[14. (3)] 参照。）

表 33 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	・低体重 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下	・低体重 ・脳、下垂体及び腎絶対重量減少 ・精囊比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・脳及び腎絶対重量減少 ・肝比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾うっ血増加 ・分娩時死亡、出産率低下
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	750 ppm	750 ppm 以下 毒性所見なし	750 ppm 以下 毒性所見なし	・死産児数増加、生存児体重減少	・死産児数増加、生存児体重減少
	150 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

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、妊娠子宮重量を除いた補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少及び低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では、64 mg/kg 体重/日投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、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%増と僅かであったが、剖検時に胎盤の腫大が集中して観察される腹があったことから、有害影響と判断された。

本試験において、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胎盤重量の増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の胎児で肋骨変異等が認められたので、無毒性量は母動物で 4 mg/kg 体重/日 (実投与量 : 3.2 mg/kg 体重/日)²、胎児で 16 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 48、71)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体④ : 0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で流産、飲水量増加 (軽度) 及び摂餌量減少 (軽度) が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

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

また、75 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が 2 腹 (9.1%)、2 例 (0.8%) で認められた。発生頻度において対照群との統計学的有意差は認められなかったが、背景データ (最高で腹 0-4.76%、胎児 0-0.37%) を上回っていた。

内臓異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常を有する胎児の発生率の増加が認められたが、特定の異常の増加は認められなかった。また、骨格異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の変異が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児で平均胎児体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で、低頻度ではあ

² 1 mg/kg 体重/日及び 4 mg/kg 体重/日投与群の実質投与量は、第 1 週で 1.4 mg/kg 体重/日 (設定濃度の 140%) 及び 3.2 mg/kg 体重/日 (設定濃度の 79%) であったが、第 2 週及び第 3 週における投与量は許容範囲内であった。

るが、水頭症の発生が認められた。（参照 83、84）

<発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の評価について>

本剤の経口投与でのウサギを用いた発生毒性試験として 5 試験 [12.(4)～(8)] の試験成績が提出された。各試験の項では、当該試験から得られる無毒性量を記載しているが、自然発生が極めて稀である水頭症等については、5 試験を総合的に勘案し評価を行うことが適切であると判断し、各試験の項において発生頻度を記載するとともに、発生毒性試験（ウサギ）⑤の後ろに 5 試験のまとめを記載した。

（４）発生毒性試験（ウサギ）①

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、同腹児総体重低下及び耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。

胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察され、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/短指症（amelia/peromelia）、4 例に水頭症が認められた。統計学的有意差はないが、水頭症はこのほかに 4 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例の胎児に認められた。

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、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で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（５）発生毒性試験（ウサギ）②<①の追加試験>

ウサギを用いた発生毒性試験①[12.(4)]での低用量での影響を確認するため、NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4 及び 10 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験（追加試験）が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はなかったものの水頭症が 2 例の胎児に認められた。また、同群では内臓異常として角膜/水晶体白濁が 9 例の胎児に認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物では本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日、胎児で 4 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) ③

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/日投与群で水頭症 (3 例)、過剰胸/腰椎、肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが水頭症 (1 例) が認められた。

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で 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) ④

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、同腹児総体重減少及び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 (1 例)、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常及び頸部椎骨成分不整骨化が観察された。また、水頭症は対照群、1 mg/kg 体重/日投与群及び 10 mg/kg 体重/日投与群においても、それぞれ 1 例の胎児で認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等、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で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 53)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑤

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、水頭症が 10 mg/kg 体重/日投与群と 40 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められ、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

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で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 49)

<発生毒性試験（ウサギ）のまとめ>

ウサギを用いた発生毒性試験が合計で5試験[12. (4)～(8)]実施された。

10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁は、1つの試験のみでの観察であり、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。

いずれの試験においても水頭症が発現した。表 34 に発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数が示されている。試験①においては4 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、10 mg/kg 体重/日投与群では認められず、明確な用量相関はなく偶発的な所見とも考えられるが、他の4試験の10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が発現しており、検体投与の影響も完全には否定できなかった。なお、試験④においては1 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、同試験では対照群においても水頭症が認められていること、複数の試験における2 mg/kg 体重/日投与群では水頭症の発生は認められていないことから、自然発生奇形である可能性が高いと考えられた。

これら5試験の検討結果及びトリアゾール化合物がレチノイン酸の動態に影響するとの報告³を総合的に考慮して、食品安全委員会はウサギを用いた発生毒性試験における胎児に対する無毒性量は2 mg/kg 体重/日であると判断した。

表 34 発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数

試験 番号	用量 (mg/kg 体重/日)										
	0	0.5	1	2	4	5	10	20	25	40	62.5
①	0				1		0		4↑		0
②	0			0	0		2				
③	0			0	0		1			3	
④	1	0	1	0			1			1	
⑤	0					0	1	0		1	

↑ : $p \leq 0.05$ (Fisher 検定)

(9) 発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥<参考資料>⁴

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に刈毛及び剃毛した背部皮膚に塗布 [原体(cis/trans 比=84.2/15.5) : 0、30、90、270 mg/kg 体重/日、逆浸透水に懸濁] して発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 及び 270 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 例流産が認められ、

³ C. Roberts *et al.*, Human Molecular Genetics. (2006), Vol.15, No.23, 3394-3410
G. B. Mulder *et al.*, TERATOLOGY. (2000), 62, 214-226
E. Menegola *et al.*, Reproductive Toxicology. (2006), 22, 186-195
F. D. Renzo *et al.*, Reproductive Toxicology. (2007), 24, 326-332

⁴ この試験では母動物の血中検体濃度が測定されておらず、経皮投与された検体が全身に暴露されたことが確認できないことから、参考資料とした。

270 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

胎児では、270 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児に有意な低体重（対照群 44.0 g に対して 39.7 g）が認められたが、雌胎児では認められず、背景データ（36.6～45.2g）の範囲内であったので、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重/日投与群において、流産(1 例)が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかった。（参照 90、91）

1 3. 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 35 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、その他の試験は全て陰性であった。

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僅かな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものであった。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するマウスを用いた小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量（2,000 mg/kg 体重）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（UDS）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、71）

表 35 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)	31.3～5,000 µg/7 [°] 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/7 [°] レート (-S9) 6.25～35.0 µg/7 [°] レート (+S9)	陽性 (+S9)
原体②	<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット肝細胞 (一群雄 3 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	400、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物及び植物由来の代謝物 M1 及び M12、主として植物由来の代謝物 M34 及び M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。（表 36）（参照 58～61、71）

表 36 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	15～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M12			15～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M34			15～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M35			156～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) 急性毒性試験（ラット・異性体間比較）

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

(2) 90 日間亜急性眼毒性試験 (カニクイザル)

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

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。 (参照 63)

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

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

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、 17β -エストラジオール濃度減少、妊娠 19/20 日における 17β -エストラジオール濃度/プロゲステロン濃度比 (E/P 比) 減少及び PCNA 陽性黄体細胞頻度増加が、150 ppm 以上投与群で、肝ミクロソーム蛋白増加及び CYP 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17β -エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、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。 (参照 64)

(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 1,000 ppm (4.49、47.6、151 mg/kg 体重/日に相当)] を 2 週間混餌投与した。1,000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中 T.Chol 減少、肝比重量増加及び肝 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 (1,000 ppm のみ)、2B1、3A2] 含量増加及び肝組織中過酸化脂質濃度 (LPO) 増加が認められた。 (参照 65、71)

(5) 免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 8 匹) を用いた混餌 [原体 (84.6% cis、15.1% trans) : 0、70、210 及び 630 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照] 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

その結果、630 ppm 投与群において、体重は統計学的な有意差はないが、投与期間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

いずれの検体投与群においても抗羊赤血球 IgM 価、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量に対照群との差は認められなかった。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は 210 ppm (17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 86)

表 37 28 日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群	70 ppm	210 ppm	630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5.4	17	52

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したメトコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、吸収は速やかであり、吸収率は 86.8～96.7%であった。主な排泄経路は糞中であつた。組織内濃度は肝臓、副腎、脂肪で高かつた。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であつた。糞中からはメトコナゾールが僅かに検出され、主要代謝物はM1、M12及びM19であつた。

¹⁴C で標識したメトコナゾール植物体内運命試験において、小麦では穀粒中への放射能残留が極めて低く、10%TRR を超える代謝物はトリアゾール系農薬に固有なM35及びM34であつた。

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の結果、メトコナゾールの最大残留値は、大麦(脱穀種子)の 2.53 mg/kg であつた。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であつた。

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(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つた。

発がん性試験において、マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1,000 ppm (144 mg/kg 体重/日)、雌の 300 ppm (52.5 mg/kg 体重/日) 以上投与群で有意に増加したものの、遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

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/日であつ

た。

各種試験結果から、M35 及び M34 はメトコナゾールに比べ毒性が弱いため農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 38 に示されている。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかった（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の 21 か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/日であり、この差は用量設定の違いであると考えられたことから、マウスの無毒性量は 4.2 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 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。

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

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ⁵
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、 1,000、 3,000 ppm 雄：0、1.94、6.40、 19.2、 64.3、193 雌：0、2.13、7.19、 22.1、 71.4、208	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対及び比 重量増加
	28 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、170、500 ppm 雄：0、4.84、15.7、 47.1 雌：0、5.10、17.6、 49.8	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減 少 (神経毒性は認 められない)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、 1,000 ppm 雄：0、0.44、4.29、 13.1、 44.0 雌：0、0.52、5.27、 16.0、 53.8	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加 等 雌：Alb 減少等
	2 年間 発がん性 試験	0、100、300、 1,000 ppm 雄：0、4.61、13.8、 46.5 雌：0、5.51、16.6、 56.2	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞 化等 雌：脾比重量増加 等 (発がん性は認 められない)
	2 世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm P 雄：0、1.73、 8.49、43.2 P 雌：0、2.54、 12.9、63.2 F ₁ 雄：0、1.81、 9.05、45.7 F ₁ 雌：0、2.51、 12.7、62.1	親動物及び児 動物 P 雄：8.49 P 雌：12.9 F 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：生存児体重 減少等
	発生毒性 試験①	0、1、4、16、64	母動物及び胎 児：4 (3.2)	母動物及び胎 児：64	母動物：胎盤重量 増加等胎児：肋骨 変異等

⁵ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	発生毒性試験②	0、12、30、75	母動物及び胎児：12	母動物及び胎児：30	母動物：体重増加抑制 胎児：平均胎児体重減少等 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、30、300、2,000 ppm 雄：0、4.6、50.5、341 雌：0、6.5、60.7、439	雄：－ 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7	雄：AST増加 雌：脾絶対及び比重重量増加等
	21か月間発がん性試験	0、30、300、1,000 ppm 雄：0、4.2、40.3、144 雌：0、5.2、52.5、178	雄：4.2 雌：5.2	雄：40.3 雌：52.5	雄：WBC増加等 雌：肝比重量増加等 (肝細胞腫瘍の増加)
ウサギ	発生毒性試験①	0、4、10、25、62.5	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：25	母動物：摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡率増加等
	発生毒性試験② (自己試験)	0、2、4、10	母動物：10 胎児：4	母動物：－ 胎児：10	母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常の増加
	発生毒性試験③	0、2、4、10、40	母動物及び胎児：4	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症増加
	発生毒性試験④	0、0.5、1、2、10、40	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：40	母動物：体重減少等 胎児：頬骨上顎骨結合異常等
	発生毒性試験⑤	0、5、10、20、40	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：40	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・胚吸収率増加 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①～⑤の総合評価		胎児：2		①～⑤の各試験で水頭症が認められた

イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、2.38、23.1、 229 雌：0、2.47、23.4、 212	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑 制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、30、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、12.1、 39.0、111 雌：0、1.1、10.5、 36.8、114	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP 増加

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

/：該当なし

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

<別紙 2：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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン- <i>O</i> -デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
β-Glob	β-グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシクマリン- <i>O</i> -デペンチラーゼ

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

<別紙3：国内作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	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					社内分析機関				
					公的分析機関					社内分析機関				
					cis体		trans体		合計 ¹⁾	cis体		trans体		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (玄麦) 1999年度	2	135 EC	2	13/14 20/21	0.02 0.01	0.01* 0.01*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.02* 0.02*	0.015 0.01	0.009* 0.007*	0.006 <0.005	0.005* <0.005	0.014* 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	2	210 DL	3	7 14 21	<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	<0.01 <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
小麦 (玄麦) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.07* 0.04* 0.03*	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	0.08* 0.05* 0.04*
小麦 (玄麦) 2006年度	2	144 EC	2	7 14 21	0.03 0.04 0.02	0.01 0.02* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.03* 0.02*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.01 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04* 0.02* 0.02*
小麦 (玄麦) 2003年度	1	144 EC	3	7 14 21	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*	0.01 <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*
小麦 (玄麦) 2005年度	1	144 EC	3	7 14 21	0.33 0.34 0.04	0.32 0.34 0.04	0.05 0.06 <0.01	0.04 0.06 <0.01	0.36 0.40 0.05*	0.41 0.39 0.04	0.40 0.37 0.04	0.07 0.07 <0.01	0.07 0.06 <0.01	0.47 0.43 0.05*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	135 SC	3	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02 0.01* 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* 0.03* 0.02*	0.07 0.03 0.01	0.04 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.05* 0.03* 0.03*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	90 SC	3	7 14 21	<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	<0.01 <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
小麦 (玄麦) 2008年度	2	144~ 165 SC	3	7 14 21	0.12 0.05 0.06	0.01* 0.03* 0.03*	0.02 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.08* 0.04* 0.04*	0.16 0.09 0.07	0.08 0.04 0.04	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	0.10* 0.05* 0.05*
大麦 (脱穀種子) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	2.16 1.16 0.49	1.36 0.66 0.28	0.37 0.22 0.09	0.25 0.13 0.06	1.61 0.79 0.35	1.99 1.02 0.43	1.34 0.63 0.29	0.34 0.18 0.11	0.25 0.12 0.07	1.59 0.75 0.36

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					メトコナゾール									
					cis体		trans体		合計 ¹⁾	cis体		trans体		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
大麦 (脱穀種子) 2005年度	2	210 ^{DL}	3	7 14 21	0.62 0.30 0.17	0.40 0.17 0.09	0.12 0.05 0.03	0.07 0.03* 0.02*	0.47 0.20* 0.11*	0.59 0.29 0.13	0.37 0.15 0.07	0.13 0.06 0.02	0.05* 0.03* 0.01*	0.43* 0.19* 0.09*
大麦 (脱穀種子) 2004年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	1.43 1.16 0.44	1.40 1.16 0.44	0.28 0.23 0.09	0.27 0.22 0.09	1.67 1.38 0.53	1.04 0.92 0.38	1.04 0.88 0.34	0.27 0.21 0.09	0.24 0.20 0.08	1.28 1.08 0.42
大麦 (脱穀種子) 2003年度	1	144 ^{EC}	3	7 14 21	1.33 0.96 0.70	1.22 0.90 0.70	0.24 0.14 0.10	0.24 0.14 0.10	1.46 1.04 0.80	1.10 0.59 0.37	1.06 0.56 0.36	0.20 0.10 0.07	0.20 0.10 0.07	1.26 0.66 0.43
大麦 (脱穀種子) 2008年度	3	135 ^{SC}	3	7 14 21	0.52 0.35 0.41	0.39 0.23 0.18	0.12 0.09 0.04	0.10 0.06 0.05*	0.49 0.29 0.23*	0.48 0.41 0.28	0.36 0.24 0.15	0.13 0.12 0.07	0.08 0.06 0.04*	0.44 0.30 0.19*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	90 ^{SC}	3	7 14 21	0.15 0.10 0.33	0.11 0.07 0.17	0.03 0.02 0.07	0.02 0.01 0.04*	0.12 0.08 0.21*	0.14 0.11 0.33	0.12 0.07 0.16	0.04 0.03 0.07	0.04 0.02 0.04*	0.16 0.09 0.20*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	144 ^{SC}	3	7 14 21	0.15 0.12 0.07	0.10 0.09 0.05	0.03 0.03 0.02	0.02 0.02 0.01*	0.12 0.11 0.06*	0.11 0.09 0.07	0.07 0.06 0.04	0.03 0.03 0.02	0.02 0.01 0.01	0.09 0.07 0.05
みかん (果肉) 2002年度	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	<0.01 <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
みかん (果皮) 2002年度	2		2	1 7 14	0.91 0.64 0.52	0.72 0.55 0.42	0.17 0.14 0.11	0.13 0.10 0.07	0.85 0.65 0.50	0.57 0.41 0.38	0.46 0.34 0.29	0.12 0.08 0.08	0.09 0.07 0.06	0.56 0.41 0.35
なつみかん (果肉) 2002年度	2	250~300 ^{WDG}	2	14 21 28	<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	<0.01 <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
なつみかん (果皮) 2002年度	2		2	14 21 28	0.06 0.06 0.10	0.04 0.04 0.06	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.06* 0.06* 0.08*	0.04 0.03 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*

作物名 (分析部位) 実施年度		試験 圃場数	使用量 (g au/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
						公的分析機関					社内分析機関				
						cis体		trans体		合計 ¹⁾	cis体		trans体		合計 ¹⁾
						最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
なつみかん (全果実) 2002年度	2			2	14 21 28					0.03 0.03 0.04					0.03 0.03* 0.03*
かぼす (全果実) 2002年度	1		320 WDG	2	14 21 28						0.05 0.03 <0.02				0.07 0.05 <0.04
すだち (全果実) 2002年度	1		250 WDG	2	14 21 28						0.03 0.02 <0.02				0.05 0.04 <0.04

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

1) cis 体及び trans 体の平均値の合計値

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

<別紙 4：海外での作物残留試験>

作物名 (分析部位) 実施年度	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									
					親化合物				合計 ¹⁾	代謝物			合計 ¹⁾	
					cis体		trans体			M11	M21	M30		
					最高値	平均値	最高値	平均値						
だいず (種子) 2004年度	6	80	2	30/31	0.036	0.010*	0.011	0.06*	0.02*				0.02*	
だいず (種子) 2005年度	15	80	2	28~31	0.025	0.006*	0.006	0.005*	0.011*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*	
てんさい (根部) 2005年度	12	111~115	2	13~15	0.039	0.013*	0.021	0.007*	0.020*	<0.01	<0.01	<0.01	0.05*	
てんさい (根部) 2005年度	12	163~175	2	13~15	0.070	0.020*	0.016	0.007*	0.027*	<0.01	<0.01	<0.01	0.06*	
アーモンド (仁) 2003年度	4	304~309 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
アーモンド (仁) 2003年度	1	605/608 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
アーモンド (仁) 2005年度	1	309/304 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
アーモンド (仁) 2005年度	1	153/306 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
2005年度		152/304 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
アーモンド (仁) 2005年度	1	150/299 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
2005年度		151/299 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	
ペカン (仁) 2004年度	1	284/277 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年度	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										
					親化合物					代謝物					
					cis体		trans体			合計D	M11	M21	M30	合計D	
					最高値	平均値	最高値	平均値							
					最高値	平均値	最高値	平均値							
ペカン (仁) 2005年度	1	274/269 SC	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ペカン (仁) 2005年度	1	287/306 SC	2	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ちっかせい (仁) 2004年度	1	284/292 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
		566/586 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ちっかせい (仁) 2005年度	1	287 WDG	2	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ちっかせい (仁) 2005年度	1	269~287 WDG	2	14/15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ちっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 WDG	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*		0.02*
		558/571 WDG	2	15	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*		0.03*
ちっかせい (仁) 2005年度	1	279/284 WDG	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
ちっかせい (仁) 2005年度	1	277/282 WDG	2	13	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*		0.02*
ちっかせい (仁) 2005年度	1	277/284 WDG	2	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				<0.02		<0.02
おうとう (果肉) 2003年度	1	152 SC	4	3	0.27	0.26	0.07	0.07	0.33				0.33		0.33
				6	0.17	0.16	0.04	0.04				0.20		0.20	
				10	0.07	0.07	0.02	0.02				0.09		0.09	
				13	0.03	0.03	0.01	0.01*				0.04*		0.04*	

残留値 (mg/kg)													
メトコナゾール													
作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	親化合物				合計 ¹⁾	代謝物			合計 ¹⁾
					cis体		trans体			M11	M21	M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値					
おうとう (果肉) 2004年度	3	152 SC	3	14	0.13	0.06*	0.03	0.02*	0.08*				0.08*
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 SC	3	10	0.06	0.06	0.02	0.02	0.08				0.33
				14	0.05	0.05	0.01	0.01	0.06			0.20	
				18	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*			0.09	
				22	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*			0.04*	
おうとう (果肉) 2004年度	1	152 SC	3	13	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07				0.07
おうとう (果肉) 2005年度	2	152 SC	3	14	0.05	0.03	0.02	0.02*	0.05*				0.05*
		152 WDG	3	14	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2003年度	1	153 SC	4	3	0.07	0.07	0.02	0.02	0.09				0.09
				7	0.05	0.05	0.01	0.01	0.06			0.06	
				10	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.05*			0.05*	
				14	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04*			0.04*	
もも (果肉) 2004年度	7	151~158 SC	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*				0.05*
もも (果肉) 2005年度	1	153~156 SC	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		153~161 WDG	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2004年度	4	151~156 SC	3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
		151~153 SC	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*				0.03*
プラム (果肉) 2005年度	1	152 WDG	3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*
			3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*

作物名 (分析部位) 実施年度	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									
					親化合物				代謝物			合計 ¹⁾	M30	合計 ²⁾
					cis体		trans体		M11	M21				
					最高値	平均値	最高値	平均値						
マンゴー (全体、種を 除く) 2007年度	2	0.12 g ai/L	6	0	0.59	0.49	0.14	0.13	0.62				0.62	
				3	0.49	0.36	0.12	0.10	0.46				0.46	
				6	0.45	0.31	0.10	0.08	0.39				0.39	
				9	0.35	0.22	0.13	0.09	0.31				0.31	
				12	0.28	0.19	0.07	0.06	0.25				0.25	
				15	0.25	0.16	0.07	0.06	0.22				0.22	
				18	0.28	0.19	0.07	0.07	0.26				0.26	
				21	0.31	0.21	0.06	0.05	0.26				0.26	
				0	1.07	0.88	0.24	0.22	1.10				1.10	
				3	1.00	0.72	0.22	0.17	0.89				0.89	
とうもろこし (子実) 2006年度	20	440～460	4	20-22	0.013	0.005	<0.005	<0.005	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*	
				139～280 WDG	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*				0.02*	
				8	1	21-49								
				2006年度										
				なたね (種子) 2006年度										

注) SC:フロアブル剤、WDG:顆粒水和剤

1) cis体及びtrans体の平均値の合計値

・代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満 (<0.01) であった。

・一部に定量限界未満 (<0.01) を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・代謝物は親化合物に換算して記載した。換算係数は M11:0.95、M21:0.95、M30:0.96 である。

<参照>

- 1 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2003年6月10日：呉羽化学工業株式会社、2003年、一部公表
- 2 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990-1992年、未公表
- 3 [C-¹⁴C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター（英国）、1991年、未公表
- 4 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990年、未公表
- 5 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2002年、未公表
- 6 [C-¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 7 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 8 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 9 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1991年、未公表
- 10 [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990年、未公表
- 11 コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 12 コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1991年、未公表
- 13 ミカンにおける代謝運命予備試験：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 14 ミカンにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 15 好氣的土壤中運命に関する試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 16 好氣的条件下での土壌分解経路（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992年、未公表
- 17 土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 18 加水分解運命試験（GLP 対応）：（財）化学物質評価研究機構、2003年、未公表
- 19 [T-¹⁴C]メトコナゾールの水中光分解運命試験（GLP 対応）：RCC Ltd. スイス、2002年、未公表
- 20 メトコナゾールの土壌残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
- 21 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、1999年、未公表
- 22 メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、2002年、未公表
- 23 メトコナゾールにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社環境バイリス研究所、2002年、未公表

24. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
25. マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
26. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
27. ウサギにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
28. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1990 年、未公表
29. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
30. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : American Cyanamid Company、1997 年、未公表
31. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
32. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
33. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2003 年、未公表
34. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
35. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
36. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1990 年、未公表
37. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin、1995 年、未公表
38. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1989 年、未公表
39. ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Sittingborne Research Centre (英国)、1991 年、未公表
40. イヌを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1991 年、未公表
41. ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
42. イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1992 年、未公表
43. ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性試験 (GLP 対応) : Sittingborne Research Centre (英国)、1992 年、未公表
44. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1992 年、未公表

- 45 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間発癌性試験 (GLP 対応) : Sittingbourne 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) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 59 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 60 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Limited、1999 年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2003 年、未公表
- 62 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Shell Research Limited、1989 年、未公表
- 63 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与眼毒性試験 (GLP 対応) : (株) 新日本科学安全性研究所、2002 年、未公表

- 64 ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 65 メトコナゾールのマウスにおける肝臓代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
- 66 Evaluation Part II "Triazolyl Alanine" : JMPR、1989年
- 67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997年
- 68 食品健康影響評価について（平成16年2月13日付け、厚生労働省発食安第0213007号）
- 69 メトコナゾール回答資料：呉羽化学工業株式会社、2004年、未公表
- 70 メトコナゾール回答資料（その2）：呉羽化学工業株式会社、2005年、未公表
- 71 メトコナゾール回答資料（その3）：株式会社クレハ、2005年、未公表
- 72 食品健康影響評価の結果の通知について（平成18年4月27日付け、府食第337号）
- 73 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成18年11月29日付け、厚生労働省告示第643号）
- 74 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2007年7月17日：株式会社クレハ、2007年、一部公表
- 75 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2007年、未公表
- 76 食品健康影響評価について（平成19年8月6日付、厚生労働省発食安0806013号）
- 77 食品健康影響評価の結果の通知について（平成19年10月11日付け、府食999号）
- 78 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成20年6月30日付け、厚生労働省告示第643号）
- 79 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2009年2月12日：株式会社クレハ、2009年、一部公表予定
- 80 メトコナゾール作物残留性試験成績：株式会社クレハ、2009年、未公表
- 81 メトコナゾール インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2009年、未公表
- 82 ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntingdon Research Center、1991年、未公表
- 83 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2010年9月3日改訂：株式会社クレハ、2010年、一部公表
- 84 メトコナゾールの安全性評価資料の追加提出について：株式会社クレハ、2010年、未公表
- 85 Wistar ラットを用いた4週間飼料混入投与による免疫毒性試験（GLP対応）：BASF SE（独国）、2010年、未公表
- 86 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2010年、未公表
- 87 トリアゾリルアラニン（KNF-474-M35）及びトリアゾリル酢酸（KNF-474-M34）の安全性：株式会社クレハ、2010年、未公表
- 88 メトコナゾール：インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2011年、未公表
- 89 食品健康影響評価について（平成21年3月24日付け、厚生労働省発食安0324003号）

- 90 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2012 年 6 月 11 日改訂：株式会社クレハ、2012 年、一部公表
- 91 メトコナゾール追加提出資料：ウサギ経皮投与による催奇形性試験（GLP 対応）、WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2012 年、未公表
- 92 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
- 93 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
- 94 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

トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討
において参考資料として利用するため、現時点で得られ
ている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目 次

	頁
○ 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.....	3
○ 要 約.....	5
 I. 検討対象物質の概要.....	 6
1. 一般名.....	6
2. 化学名.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 構造式.....	7
6. 経緯.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②.....	8
(3) ラット③.....	9
2. 急性毒性試験.....	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
4. 亜急性毒性試験.....	10
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	10
(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）.....	11
(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	12
(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	12
5. 生殖発生毒性試験.....	13
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	13
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	15
(3) 発生毒性試験（ラット）.....	15
(4) 発生毒性試験（ラット）.....	15
(5) 発生毒性試験（ウサギ）.....	15
6. 遺伝毒性試験.....	16
7. その他の試験.....	16
(1) エストロゲン生合成.....	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験.....	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験.....	17
3. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
4. 遺伝毒性試験.....	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験.....	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験.....	19
3. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験.....	21
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	21
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	22
5. 遺伝毒性試験.....	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用.....	24
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用.....	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路.....	25
IV. まとめ.....	26
・ 別紙 1: 検査値等略称	31
・ 参照.....	32