

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 (%)								
排泄先	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール				2		1~2		
M1		14		15~21		12~13		8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	
M19		6		8		2~9		
M20	5							12
M12/M13								16~17

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によるカルボン酸 (M12) の生成と考えられた。(参照 7~10、69)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) コムギにおける植物体内運命試験①

Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑫及びCyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑨を出穂期に1回、135g ai/haでコムギ(品種:農林61号)に散布後、施用直後に茎葉部を、登熟期(56日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝こうを含む)、籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とし、コムギにおける植物体内運命試験が実施された。

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

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

小麦(品種: Avalon)を用いた圃場での代謝試験が実施された。Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール③及びCyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑩をそれぞれ370g/ha、360g/ha散布した。Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール処理区では、穀粒中に0.66 mg/kgの残留放射能が検出された。主要残留物はM35が0.46mg/kgとM34が0.16 mg/kgであった。麦わらの総残留放射能(6.33mg/kg)のうち10%を超える残留物は、メトコナゾールのみであった。

Cyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能は、0.074mg/kgと微量であった。麦わら中の残留放射能(5.88mg/kg)としてメトコナゾールが1.9mg/kg、M11及びM21がおのおの0.6mg/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予備試験

Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール④及びCyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑩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させ塗布し、ミカンにおける代謝試験の予備実験が行われた。

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。処理直後の残留放射能は0.26~0.28mg/kg、28日後0.24~0.28mg/kg、49日後0.36~0.39 mg/kgであった。葉では処理直後8.0~12.4mg/kg、28日後8.4~11.8mg/kg、49日後では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、放射能の49~53%TRRは果皮に残留し、果肉には1%TRRが浸透した。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が非抽出であった。果肉では1.1%TRRが抽出され、0.2%TRRが非抽出であった。49日後の果実の主要残留物はメトコナゾールであり、63~64%TRRが検出された。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%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-<sup>14</sup>C-メトコナゾールとTri-<sup>14</sup>C-メトコナゾールの間で差は認められず、残留していたメトコナゾールの立体異性体間の比率には変動がなかった。(参照13)

## (4) ミカンにおける植物体内運命試験

Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール④及びCyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑩を果実肥大期(収穫約2ヶ月前)に1回、200g ai/haで温州ミカン(品種: 早生温州)に散布し、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、ミカンにおける植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉から回収された放射能の推移は表3のとおりであった。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、散布後56日で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、散布後56日で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、個々の量はいずれも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無いと考えられた。

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による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(果実又は葉中の総残留放射能に対する割合%)

試料		散布直後	散布56日後
果実	表面洗浄液	82~84	12~15
	果皮	16~18	82~87
	果肉	0.01~0.31	1.6~3.1
葉	表面洗浄液	80~82	39~46
	葉	18~20	54~61

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑬及びCyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑭を用いて、国内の軽埴土に乾土あたり0.25mg/kgの濃度で添加後、好氣的条件下、25±2℃の暗所で196日間インキュベーションしてメトコナゾールの土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は196日後に総処理放射能(TAR)の49~60%に減少し、抽出不能残渣は21~40%TARに達した。二酸化炭素の196日間の累積発生量は2.1(Tri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール)~21(Cyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾール)%TARであった。メトコナゾールは処理後84日までに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相の半減期は14~22日、第2相の半減期は478-711日であり、全体としての土壌中半減期は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(*trans/cis*)は、初期の5~6分の1から196日後3~4分の1へと経時的に*trans*体の比率が増大した。このことは*trans*体に比較して*cis*体の分解が速いためと考えられた。滅菌土壌では、196日後でも処理量の90%以上のメトコナゾールが残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は主に微生物活性によるものと考えられた。(参照15)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験②

砂壌土に400g ai/ha相当量(385 μg/ポット)のTri-<sup>14</sup>C-メトコナゾール⑯を添加し、120日間グローブチャンバー内で試験が行われた。120日後の土壌から240 μg(62.3% TAR)の放射能が抽出された。このうち、142 μg(36.9% TAR)が、メトコナゾールであった。ラジオLC-MSによる分画からメトコナゾールは分子内の3ヶ所で水酸化を受け、さらにケトン体やカルボン酸体に酸化され、多くの分解物が検出された。同定された分

解物としてカルボン酸体 M12/13 が 2.4%、ベンジル基ケトン体 M30(2.1%)、クロロベンジル基が水酸化した M21(0.2%)が検出された。このほか、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物(約 5%)が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環に 2 箇所光学異性体を生じる構造を持ち、多数の立体構造異性体を生じる可能性があり、複数の水酸化物の生成やシクロペンチル環の開裂 (Cyc-<sup>14</sup>C-メトコナゾールでは二酸化炭素の発生が多い) 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

土壌吸着試験を 4 種類の土壌(2 種類の埴壌土(国内及び米国)、シルト質埴壌土(米国)、砂土(国内))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行われた。

Freundlich の吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{roc}$  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 pH4.0(0.05M クエン酸緩衝液)、pH7.0(0.05M リン酸緩衝液)、pH9.0 (0.05M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に濃度 4mg/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、メトコナゾールの水中加水分解試験 (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% 以上であった。(参照 18)

### (2) 水中光分解運命試験

Tri-<sup>14</sup>C -メトコナゾール<sup>®</sup>を pH7.1 の蒸留水及び pH8.1 の自然水に濃度 5mg/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 [300~800nm の範囲で 43.1W/m<sup>2</sup> (測定波長: 300~400nm) : 太陽光照射 [東京、春 (4~6 月)] 77.6 日間に相当] し、メトコナゾールの水中光分解試験が行われた。

14 日後の蒸留水及び自然水中に 72~73%TAR のメトコナゾールが残存した。分解物として M20、M39 及び M38 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7%TAR (14 日後)、2.9%TAR (3 日後) 及び 3.5%TAR (5 日後)、自然水で 3.8%TAR (14 日後)、5.1%TAR (3 日後) 及び 3.3%TAR (5 日後) であった。その他 5 種類の分解物が未同定物質としてわずかに検出された (それぞれ 7.0%TAR 以下)。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった (<0.1%TAR)。

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

## 5. 土壌残留試験

火山灰壌土、洪積埴壌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 (M12、M13 及び M30) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場)

が実施された。その結果は表4のとおりであり、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は検出されなかった。(参照20)

表4 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	0.09mg/kg	火山灰壌土	38日
		洪積壇壌土	12日
圃場試験	135g ai/ha	火山灰壌土	25日
		洪積壇壌土	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

コムギ、ミカン、夏ミカン、カボス、スダチを用いてメトコナゾール (cis体及びtrans体の合量) 及び代謝物M11、M21 (コムギ) 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、コムギについては、溶媒下粉碎抽出した試料を酢酸エチル/ヘキサンに転溶後、ケイソウ土・シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフィーでcis体及びtrans体を別々に定量し、それらの和をメトコナゾールの残留濃度とした。また、カンキツ類については、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しガスクロマトグラフィーで分析するものであった。

メトコナゾールの最大残留値は、250g ai/haで2回散布し、最終散布後1日目に収穫したミカンの果皮の1.08mg/kgであったが、7日目、14日目にはそれぞれ0.78mg/kg、0.63mg/kgと減衰した。代謝物M11、M21及びM30はいずれの試料からも検出されなかった。(別紙4) (参照21、22)

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール (cis体とtrans体の合量) を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表5に示した。なお、本推定摂取量の算定は、予想される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、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	0.020	116.8	2.3	82.3	1.6	123.4	2.5	83.4	1.7
ミカンを除くかんきつ	0.07	2.5	0.18	1.5	0.11	3.5	0.25	2.3	0.16
合計			2.48		1.71		2.75		1.86

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

た（参照 別紙 4）。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 68～70）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量（ $\mu$ g/人/日）
- ・ミカン（果肉）は全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。
- ・ミカンを除くかんきつには夏ミカン、カボス、スダチが含まれるが、残留値の最も高かったスダチの 0.07 mg/kg を用いた。

## 7. 一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示すとおりであった。（参照 23）

表 6 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系 一般状態	マウス	雄 3 雌 3	0, 128, 320,800 2000	320	128	警戒性、受動性及び 正向反射の低下、歩 行失調
	ラット	雄 5	0, 128, 320,800 2000	320	128	正向反射の低下、警 戒性、受動性の低下、 歩行失調
体温	ラット	※		800	320	体温の低下
hexobarbital 誘発睡眠	マウス	雄 8	0, 0.3, 1, 3, 10	3	1	睡眠延長
循環器系 血圧・心拍数	ラット	雄 5	0, 128, 320,800 2000	320	128	血圧及び心拍数とも に低下
自律神経系 瞳孔径	ラット	※		800	320	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	マウス	雄 8	0, 128, 320,800 2000	—	2000	800mg/kg 以上で炭 末移行率の低下が見 られた。有意差無し
骨格筋握力	ラット	※		800	320	前後肢握力の低下
腎機能	ラット	雄 5	0, 51.2, 128,320, 800, 2000	320	128	尿 pH 上昇、尿蛋白の 増加

- ・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ラット及びニュージーランド白色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。

急性経口LD<sub>50</sub>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LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で>2000 mg/kg 体重、ウサギの雌雄で>2000 mg/kg 体重、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雌雄で>5.60 mg/Lであった。

（参照 24～28）

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。LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で順に>2000 mg/kg 体重、>5000 mg/kg 体重、>2000 mg/kg 体重、>2000 mg/kg 体重及び>2000 mg/kg 体重であった。（参照 29～33）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

メトコナゾール（原体①）のニュージーランド白色ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対する軽度の刺激性を認めた。（参照 34、35）

メトコナゾール（原体①）の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）のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 36～37、67）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 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2000 ppm（第1週のみ3000：体重の減少が認められたため）（雄0, 4.6, 50.5, 341 mg/kg 体重/日、雌0, 6.5, 60.7, 439 mg/kg 体重/日に相当）〕投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた主な所見を表7に示した。

表7 マウス90日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

2000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、MCV、MCH減少、血清中ALP増加、肝腫大、脾腫大、白脾髄リンパ球過形成
2000 ppm 投与群雄	血清中塩素、無機リン増加、副腎比重量増加、脾臓比重量増加、精巣比重量増加、びまん性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇
2000 ppm 投与群雌	Ht値、リンパ球減少、総白血球数、好中球増加、血清中AST、ALT及びカリウム増加、血清中カルシウム、総ビリルビン減少、卵巣重量減少
300 ppm 以上投与群雌雄	血清中総蛋白、総コレステロール減少、肝臓比重量増加
300 ppm 以上投与群雄	血清中ALT、AST及びクレアチニン増加、血清中総ビリルビン減少、脳比重量増加

300 ppm 以上投与群雌	脾比重量増加、肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上投与群雄	AST 増加

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、卵巣の実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 投与群雌で血清中 AST、ALT 増加が認められ、肝細胞の単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていることから、肝細胞障害が加わっていると考えられた。

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

本試験における無毒性量は、30 ppm 投与群の雄で AST 増加、300 ppm 投与群の雌で脾比重量増加等が認められたため、雄は 30 ppm 未満 (4.6 mg/kg 体重/日未満)、雌は 30 ppm (6.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38、67、69)

## (2) 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・投与各群雌雄 10 匹) を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。メトコナゾール [原体③：0, 30, 100, 300, 1000, 3000 ppm (雄 0, 1.94, 6.40, 19.2, 64.3, 193 mg/kg 体重/日、雌 0, 2.13, 7.19, 22.1, 71.4, 208 mg/kg 体重/日に相当)] は 30, 100 及び 300 ppm 投与群については飼料 1 kg あたり 5 ml のアセトンにより溶解した後、1000 及び 3000 ppm 投与群については乾燥状態で混入した。

各投与群で認められた主な所見を表 8 に示した。

表 8 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

3000 ppm 投与群雌雄	食餌効率の減少、Ht 減少、MCV 減少、血小板数減少、プレートレットクリット減少、血漿中 ALP、AST 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
3000 ppm 投与群雄	餌こぼし、Hb、MCH 及び MCHC 減少、平均赤血球直径減少、APTT 短縮、 $\gamma$ -GTP 増加、血漿中クレアチニン減少、脾体重比重量 (以下「比重量」という) 増加、精巣絶対重量 (以下「実重量」という) 減少、前立腺及び精囊の小型化、中等度の副腎皮質空胞化頻度増加、前胃/境界隆線部過形成/角化症増加
3000 ppm 投与群雌	体重増加抑制、摂餌量の減少、血漿中 TG、グルコース減少、血漿中 $\beta$ グロブリン増加、卵巣実重量減少、肝臓小葉像明瞭、肝臓腫大、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 以上投与群雌雄	肝比重量増加、肝臓退色



1000 ppm 以上投与群雄	体重増加抑制、摂餌量減少、PT 延長、血漿中 ALT 増加、血漿中コレステロール・TG 減少、血漿中 $\beta$ グロブリン増加、肝臓小葉像明瞭、肝臓腫大、肝臓小葉中心性肝細胞肥大
1000 ppm 以上投与群雌	餌こぼし、Hb、MCH 及び MCHC 減少、平均赤血球直径減少、血漿中 $\gamma$ -GTP 増加、肝細胞脂肪化
300 ppm 以上投与群雄	肝細胞脂肪化
300 ppm 以上投与群雌	脾比重量増加

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

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

本試験における無毒性量は、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾比重量増加が認められたため、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、69)

### (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, 6000 ppm (雄 0, 2.38, 23.1, 229 mg/kg 体重/日、雌 0, 2.47, 23.4, 212 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

6000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量及び摂餌量減少、水晶体の変性 (白内障)、Hb、RBC 及び MCV 減少、PT 延長、血漿中 AST、ALP の増加、血漿中アルブミン、A/G 比の低下、水晶体の腫脹及び膨化、肝肥大及び脾臓の造血亢進及び血液残留が、雄で血小板数の増加、WBC 減少、血漿中  $\gamma$ -GTP 増加、尿中ビリルビンの検出、肝比重量の増加が、雌で APTT の短縮、血漿中グルコースの低下、脾比重量及び甲状腺比重量増加が認められた。

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 13 週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、イヌに特有な症状と考えられた。また、6000 ppm 投与群雌雄で血漿中 ALP 増加が認められたが、これはびまん性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。

本試験における無毒性量は、6000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量減少が認められたため、雌雄とも 600 ppm (雄 : 23.1 mg/kg 体重/日、雌 : 23.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40、67、69)

#### (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, 500 ppm(雄0, 4.84, 15.7, 47.1 mg/kg 体重/日、雌0, 5.10, 17.6, 49.8 mg/kg 体重/日に相当)]投与による28日間亜急性神経毒性試験が実施された。

500 ppm 投与群の雌雄で投与開始～第1週で体重増加量の減少が認められた。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。

本試験における無毒性量は、170 ppm 投与群の雌雄で食餌効率減少が認められたため、雌雄ともに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。(参照41)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 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, 3000 ppm(雄0, 1.1, 12.1, 39.0, 111 mg/kg 体重/日、雌0, 1.1, 10.5, 36.8, 114 mg/kg 体重/日に相当)]投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

3000 ppm の雌雄で血小板数増加、眼球混濁、水晶体変性、肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加が、雄で体重増加量の低下、MCH、MCHC 減少、WBC 増加、血漿中クレアチニンホスホキナーゼ増加が、雌でHb、Ht 値減少、血漿中ALP及びγ-GTP 増加、眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生が認められた。1000 ppm 以上投与群の雌雄で血漿中ALP 増加が認められた。

本試験における無毒性量は、1000 ppm 以上投与群の雌雄でALP 増加が認められたことから、雌雄ともに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、67)

#### (2) 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[原体①:0, 10, 100, 300, 1000 ppm(雄0, 0.44, 4.29, 13.1, 44.0 mg/kg 体重/日、雌0, 0.52, 5.27, 16.0, 53.8 mg/kg 体重/日に相当)]を飼料1kgあたり5mlのアセトンにより溶解して混餌投与した。各投与群で認められた主な所見を表9に示した。

表9 ラット2年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

1000 ppm 投与群雌雄	体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中TG 減少、脾比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加
1000 ppm 投与群雄	グルコース・血漿中コレステロール・ビリルビン減少、血漿中蛋白・アルブミン増加、腎比重量増加、肝色素沈着(クッパー細胞性)、肺限局性リンパ球増生、肝細胞小増殖巣(空胞)
1000 ppm 投与群雌	血漿中コレステロール減少、血漿中γ-GTP 増加、脳比重量減少、