

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

9) 代謝物

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-28-①)

試験機関：Safeparm Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

化学名：

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley CD (CrI:CD(SD) IGS BR)系ラット，5日間以上馴化，  
投与開始時 8～12 週齢，投与開始時体重範囲 雄 200～219 g，雌 200～217 g，  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を DMSO に溶解して単回強制経口投与した。投与前に一晚絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は，投与前 (0 日)，投与後 7 日および 14 日に測定した。試験終了時に，動物を頸部脱臼により屠殺し，肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 2 日後に雌 1 例
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 日から発現 投与後 10 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：なし

中毒症状としては，雌 3 例に，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，努力性呼吸，眼，口あるいは鼻の周囲の汚れなどの症状が観察された。生存した動物は試験期間を通して正常もしくは投与後 8 日ないし 10 日で回復した。生存した動物は試験期間中期待された体重増加を示した。

死亡した雌の剖検では，出血性の肺，肝臓の暗調化，脾臓の暗調化，腎臓の暗調化，胃粘膜の出血及び小腸の出血が観察された。試験終了時の生存動物の剖検では，異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

②細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 2-28-②)

試験機関 : Safeparm Laboratories Limited

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1999 年

化学名 :

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA1535, TA1537, TA98 および TA100) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて、プレート法で変異原性を検索した。

検体は溶媒としてジメチルスルホキシドを用いて調製し、処理容量は 100  $\mu$ L とした。各用量 3 枚のプレートを用いた。陽性対照試験および溶媒対照試験も同時に実施した。37°C で 48 時間培養後、コロニーカウンターを用いて復帰変異コロニーを計数した。復帰突然変異試験は 2 回実施した。少なくとも 1 つの菌株において、再現性を伴う用量に 관련된 統計学的に有意な復帰変異体数の増加が認められた場合に、検体は変異原性を有すると判定した。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次頁の表に示した。

検体処理群において、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの用量においても、復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。

一方、試験に用いたすべての陽性対照物質は、復帰変異コロニー数の明らかな増加を誘発した。従って、S9 mix の活性および菌株の感受性が確認された。また、溶媒対照の復帰変異コロニー数は正常範囲内であった。

以上の結果より、本検体は、本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表-1 復帰突然変異試験成績 (実験 1)

(表中の値は3枚のプレートの平均値)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (ジメチルスルホキシド)	100 $\mu\text{L}$	-	107	18	16	21	11
検体	50	-	97	22	15	28	16
	150	-	111	18	17	24	11
	500	-	100	20	21	23	15
	1500	-	98	14	17	25	13
	5000	-	106	20	16	23	12
陽性対照							
ENNG	3	-	497	N	N	N	N
ENNG	5	-	N	248	N	N	N
ENNG	2	-	N	N	1131	N	N
4NQO	0.2	-	N	N	N	128	N
9AA	80	-	N	N	N	N	1077
溶媒対照 (ジメチルスルホキシド)	100 $\mu\text{L}$	+	101	11	27	33	17
検体	50	+	101	12	25	32	19
	150	+	100	13	25	32	21
	500	+	95	13	24	32	20
	1500	+	109	13	26	27	21
	5000	+	101	13	25	29	19
陽性対照							
2AA	1	+	652	N	N	N	N
2AA	2	+	N	261	N	N	N
2AA	10	+	N	N	558	N	N
BP	5	+	N	N	N	277	N
2AA	2	+	N	N	N	N	326

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド,  
 9AA : 9-アミノアクリジン, 2AA : 2-アミノアントラセン, BP : ベンズ(a)ピレン  
 N : 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表-2 復帰突然変異試験成績 (実験 2)

(表中の値は3枚のプレートの平均値)

薬 剤	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
溶媒対照 (ジメチルスルホキシド)	100 $\mu\text{L}$	-	116	33	23	21	7
検体	50	-	111	32	24	20	9
	150	-	122	35	26	23	12
	500	-	116	37	24	24	9
	1500	-	124	33	19	19	11
	5000	-	107	31	22	27	9
陽性対照							
ENNG	3	-	455	N	N	N	N
ENNG	5	-	N	323	N	N	N
ENNG	2	-	N	N	641	N	N
4NQO	0.2	-	N	N	N	143	N
9AA	80	-	N	N	N	N	1649
溶媒対照 (ジメチルスルホキシド)	100 $\mu\text{L}$	+	96	16	32	32	16
検体	50	+	104	12	31	26	14
	150	+	92	14	32	38	14
	500	+	91	12	31	29	19
	1500	+	88	11	32	28	14
	5000	+	104	13	26	34	14
陽性対照							
2AA	1	+	953	N	N	N	N
2AA	2	+	N	260	N	N	N
2AA	10	+	N	N	627	N	N
BP	5	+	N	N	N	229	N
2AA	2	+	N	N	N	N	307

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO : 4-ニトロキノリン-1-オキシド,

9AA : 9-アミノアクリジン, 2AA : 2-アミノアントラセン, BP : ベンズ(a)ピレン

N : 試験を行っていない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

10) 代謝物

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-31-①)

試験機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2003 年

化学名：

検体の純度：

供試動物： Crj:CD(SD) IGS 雌ラット，投与時 9 週齢，投与開始時体重範囲 185～205 g，  
1 群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を精製水に懸濁して経口投与した。投与前に 1 晩 (16～17 時間) 絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌： > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常症状なし (1 例で糞に検体と 思われる白色物混入)
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、認められなかった。唯一、1 例で糞に白色物の混入が認められたが、検体の排泄と判断された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

②細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 2-31-②)

試験機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

化学名：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 株 (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、フェノルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いてプレート法で変異原性を検索した。

検体は溶媒として精製水を用いて調製した。各用量 3 枚のプレートを用いた。陽性対照試験および溶媒対照試験も同時に実施した。37°C で 48 時間培養後、復帰変異コロニーを計数した。再現性のある正の用量反応関係が認められる場合変異原性を有すると判定した。

用量設定根拠：

結果：結果を次頁の表に示した。

復帰突然変異試験の結果、検体処理群において、S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの処理濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では、明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における本検体の細菌に対する突然変異誘発性は陰性であると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 1 復帰突然変異試験成績

(表中の値は 3 枚のプレートの平均値)

薬 剤	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒対照 (水)	20 $\mu$ L	-	126	8	20	24	10
検 体	156	-	130	11	15	21	11
	313	-	131	12	16	21	8
	625	-	144	11	20	21	10
	1250	-	138	11	22	25	10
	2500	-	124	7	21	27	10
	5000	-	139	10	15	26	12
陽性対照							
AF-2	0.01	-	1101	N	N	N	N
NaN <sub>3</sub>	0.5	-	N	266	N	N	N
AF-2	0.01	-	N	N	115	N	N
AF-2	0.1	-	N	N	N	412	N
9-AA	80	-	N	N	N	N	221
溶媒対照 (水)	20 $\mu$ L	+	177	14	22	34	12
検 体	156	+	176	13	22	44	13
	313	+	177	11	21	45	11
	625	+	169	11	24	40	13
	1250	+	181	11	27	44	14
	2500	+	190	11	24	39	10
	5000	+	189	9	27	42	6
陽性対照							
2-AA	0.5	+	N	N	N	410	N
2-AA	1	+	1546	241	N	N	327
2-AA	2	+	N	N	N	N	N
2-AA	10	+	N	N	912	N	N

N : 試験を行っていない

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド,

9-AA : 9-アミノアクリジン

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム,

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

### VIII. 3. 製剤

#### VIII 3.1. ワークアップ乳剤

##### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2-29-①)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：9%乳剤\*

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD(SD)IGS)，投与開始時 8 週齢，  
投与開始時体重範囲 雄 230～244 g，雌 176～184 g，1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を脱イオン水に懸濁させ経口投与した。投与前日の夕方から投与約 3 時間後まで絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2,000 (限界試験)
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：> 2,000
死亡開始時間及び終了時間	投与 2 日に雄 1 例のみ
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 3 日に消失

中毒症状としては、横臥位、円背位、混迷、鎮静、自発運動低下、自発運動消失、よろめき歩行、呼吸緩徐、流涎、鼻吻部、口周囲部および外陰部被毛の汚れ、外陰部被毛湿潤が認められた。

生存動物の体重は、投与後 7 及び 14 日において順調に増加していた。

死亡動物の剖検では、肺の赤色化、赤色あるいは黒色斑散在、水腫、気管の泡沫液、腺胃部の赤色化、赤色あるいは黒色斑散在、胃のガス貯留、腸管の赤色化、水腫、赤色あるいは黒色内容物、ガス貯留および脾臓の小型化が認められた。

観察期間終了時 (投与後 14 日) に行った剖検では、異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2-29-②)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：9%乳剤\*

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD(SD)IGS),

投与開始時 8 週齢, 投与開始時体重範囲 雄 249~276 g, 雌 187~208 g,

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をそのまま背部中央に 24 時間塗布した。貼付除去後、残存する検体は微温湯で可能な限り除去した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2,000 (限界試験)
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄： > 2,000
死亡開始時間及び終了時間	雄・雌ともに死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	雄・雌ともに症状は認められなかった

雌雄ともに、臨床症状は認められなかった。

体重は、雌雄ともに、投与後 7 及び 14 日において順調に増加した。

観察期間終了時(投与後 14 日)に行った剖検において、雌雄ともに異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-29-③)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：9%乳剤\*  
組成

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF 雌ウサギ (Kb1:NZW),  
投与開始時 12 週齢, 投与開始時体重範囲 2281~2569 g,  
1 群 3 匹

観察期間：3 日間(72 時間)

投与方法：検体 0.5mL をそのまま剪毛及び剃毛したウサギの背部皮膚(2.54 cm 四方, 約 6 cm<sup>2</sup>)に適用し, 閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし, 皮膚に残った検体は脱イオン水を用いて洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1, 24, 48 及び 72 時間に適用部分の刺激性変化(紅斑, 痂皮, 浮腫)の有無を観察し, 農林水産省の指針に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点*	暴露後時間 (hr)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0.67	0.67	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.67	0.67	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

\*判定基準の最高評点

暴露後 1 及び 24 時間の観察で非常に軽度の紅斑が 3 例中 2 例で認められたが, 48 時間後には消失した。

以上の結果からメトコナゾール 9%製剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-29-④)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：9%乳剤\*

組成

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF 雌ウサギ (Kb1:NZW),  
投与開始時 11 週齢, 投与開始時体重範囲 2172~2456 g,  
1 群 3 匹

観察期間：21 日間

投与方法：検体 0.1 mL をそのまま左眼に適用し (A・B 群), B 群は投与 30 秒後に洗眼した。また, 検体の 1000 倍希釈液 0.1 mL を適用し, 洗眼をしない C 群も設置した。

観察項目：A 及び B 群は適用後 1, 24, 48 及び 72 時間, 4, 7, 14 及び 21 日に観察した。C 群は適用後 1, 24, 48 及び 72 時間に観察した。観察は角膜, 虹彩及び結膜の刺激性変化について行い, 農林水産省の指針に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

非洗眼群 (A 群) では, 角膜, 虹彩及び結膜に刺激性変化が認められ, その程度は角膜の混濁評点 2, 虹彩評点 1, 結膜発赤評点 2 および結膜浮腫評点 3 であった。その他眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤する分泌物及び角膜の血管の新生が認められた。これらの刺激性変化が投与後 21 日までに消失した動物が 3 例中 2 例, 角膜の混濁及び結膜の発赤が残存した動物が 1 例認められた。

洗眼群 (B 群) では, 角膜, 虹彩及び結膜に刺激性変化が認められ, その程度は洗眼を行わなかった A 群とほぼ同等であった。

検体の 1000 倍希釈液を投与し洗眼を行わなかった群 (C 群) では角膜, 虹彩及び結膜に刺激性変化が認められなかった。

以上の結果から, メトコナゾール 9%製剤はウサギの眼粘膜に強い刺激性があるものと思われ, 洗眼による効果は認められなかった。使用最高濃度である 1000 倍希釈液ではウサギの眼粘膜に刺激性がないものと思われる。

項	目		最高 評点 <sup>a</sup>	適 用 後 時 間							
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	14 日	21 日
非洗眼群 (A 群) (3 匹平均)	角膜	程度 (A)	4	1.0	1.7	1.7	1.7	1.7	2.0	1.3	0.7
	混濁	面積 (B)	4	3.0	3.7	3.7	3.7	3.7	4.0	2.0	0.7
	虹彩 (C)		2	1.0	0.7	0.7	0.7	0	0	0	0
	結膜	発赤 (D)	3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.7	1.3	0.3
		浮腫 (E)	4	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.7	1.0	0
		その他 <sup>b</sup> (分泌物) (F)	3	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.3 <sup>d</sup>	0.7 <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>
		合 計 <sup>c</sup>	110	34.0	45.0	45.0	45.0	42.1	49.4	19	3.1
洗眼群 (B 群) (3 匹平均)	角膜	程度 (A)	4	1.0	1.0	1.3	1.3	1.3	1.7	1.3	1.3
	混濁	面積 (B)	4	3.0	3.0	3.3	3.3	3.3	3.0	1.3	1.3
	虹彩 (C)		2	1.0	0.3	0.3	0.3	0	0	0	0
	結膜	発赤 (D)	3	1.0	1.0	1.0	1.7	1.7	1.7	1.0	0.3
		浮腫 (E)	4	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0
		その他 <sup>b</sup> (分泌物) (F)	3	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0 <sup>d</sup>	1.3 <sup>d</sup>	0.7 <sup>d</sup>
		合 計 <sup>c</sup>	110	34.0	26.5	33.0	34.4	32.9	36.9	15.1	10.5
1000 倍希釈液 非洗眼群 (C 群) (3 匹平均)	角膜	程度 (A)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	混濁	面積 (B)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩 (C)		2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤 (D)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫 (E)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他 <sup>b</sup> (分泌物) (F)	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		合 計 <sup>c</sup>	110	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 判定基準の最高評点

b: その他の所見として分泌物または角膜の血管新生が認められた。申請者注; そのうち分泌物についてのみドレイズ法に従って最高評点を3として採点した。

c: 申請者注 ドレイズ法による評価合計点 (群平均値より算出,  $(A) \times (B) \times 5 + (C) \times 5 + ((D) + (E) + (F)) \times 2$ )

d: 角膜の血管新生が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2-29-⑤)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：9%乳剤\*

供試動物：ハートレイ系 SPF 雌モルモット (Crj:Hartley), 投与開始時 6 週齢,

第 1 回感作経皮貼付時体重範囲 355~422 g,

A 群；感作・惹起ともに検体投与群 20 匹

B 群；惹起でのみ検体投与群 (検体の陰性対照) 10 匹

C 群；感作・惹起ともに DNCB 投与群 (陽性対照群) 10 匹

D 群；惹起でのみ DNCB 投与群 (DNCB の陰性対照) 5 匹

観察期間：30 日間観察

試験操作：[ビューラー法]

投与量設定根拠；

感作；左肩甲部を刈毛し，A 群では 100%濃度の検体 0.4 mL を 6 時間閉塞貼付した。その 1 週間後および 2 週間後にも，同じ部位に同じ量 6 時間閉塞貼付した。

一方，陽性対照群には DNCB の 1%溶液 (溶媒 80%エタノール) を閉塞貼付した。また，1 週間後及び 2 週間後にも同様に処置をした。

陰性対照である B 群及び D 群は，それぞれガーゼのみと 80%エタノールを同様に各回貼付した。

惹起；最終感作の 2 週間後 (第 1 回感作投与後 28 日) に刈毛した左側腹部に，A・B 群は 100%濃度の検体 0.4 mL を，C・D 群は DNCB の 0.1%溶液 0.4 mL を 6 時間閉塞貼付した。また，右側腹部には A・B 群はガーゼのみを，C・D 群はアセトン 0.4 mL を閉塞貼付した。

観察項目：惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し，以下の基準に基づいて採点し，得られた皮膚感作率を Magnusson and Kligman の基準を用いて評価した。

0 = 肉眼的に変化なし

1 = 散在性の軽度の紅斑

2 = 中等度およびび漫性の紅斑

3 = 重度の紅斑および浮腫

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

検体処理群における皮膚感作率は0%であった。一方、陽性対照のDNCB投与群の皮膚感作率は90%であった。

群	感作	惹起	供試動物数	観察時間	感作反応動物数					感作陽性率(%)
					皮膚反応評点				計	
					0	1	2	3		
検体	100% 検体	100% 検体	20	24	20	0	0	0	0/20	0
				48	20	0	0	0	0/20	0
	-	100% 検体	10	24	10	0	0	0	0/10	0
				48	10	0	0	0	0/10	0
陽性 対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	24	1	6	3	0	9/10	90
				48	1	8	0	1	9/10	90
	80% エタノール	0.1% DNCB	5	24	5	0	0	0	0/5	0
				48	5	0	0	0	0/5	0

以上の結果から、メトコナゾール9%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

### VIII.3.2. ワークアップ粉剤 DL の毒性

#### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2006年

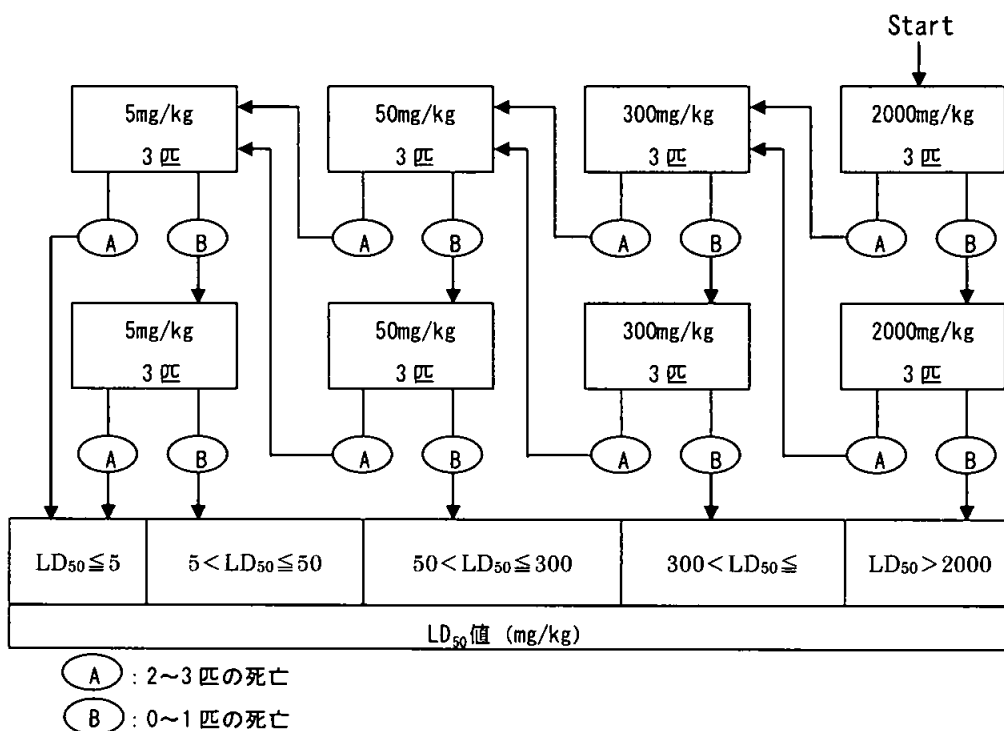
検体の純度：メトコナゾール粉剤 (KNF-5002 粉剤 DL)  
〔組成〕メトコナゾール 0.70 %

試験動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット (CrI:CD(SD))  
(8週齢 雌；体重 182~190g) 1群3匹

試験期間：14日間観察

方法：〔毒性等級法〕

検体を蒸留水に懸濁し、下記の投与手順に従って所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前夜(約16時間)絶食させた。開始投与量(第1段階)は2000mg/kgとした。試験手順に従い、第2段階の投与量も2000mg/kgとした。



試験項目：一般状態及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1,3,7及び14日に測定した。全動物は14日間の観察期間終了後、肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌 2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌 2,000 以上
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌 2,000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌 2,000

2000mg/kg を投与した第1投与段階及び第2投与段階のいずれにおいても死亡動物は認められなかった。

一般状態、体重変化及び剖検においても異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

## 2) ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2006年

検体の純度：メトコナゾール粉剤 (KNF-5002 粉剤 DL)  
〔組成〕メトコナゾール 0.70 %

試験動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット (CrI:CD(SD))  
(8週齢 雄、雌；体重 雄 274~288g、雌 195~217g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：投与量は2000mg/kgとした。所定量の検体を蒸留水0.3mlで湿らせリント布(4×5cm)にのせ、投与前日に刈毛した背部皮膚に24時間貼付した。貼付除去後、温水及びガーゼを用いて塗布部位を清拭した。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与3,7及び14日後に測定した。全動物は14日間の観察期間終了後、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄、雌 2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 2,000以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2,000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2,000

2000mg/kg 投与において、雌雄とも死亡例は認められなかった。  
一般状態、体重変化及び剖検においても異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

### 3) ウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2006年

検体の純度：メトコナゾール粉剤（KNF-5002 粉剤 DL）  
〔組成〕メトコナゾール 0.70%

試験動物：日本白色種ウサギ（18週齢 雌：体重 3.10～3.18kg） 1群3匹

試験期間：72時間観察

試験方法：検体0.5gをリント布（2.5×2.5cm）にのせ、0.5mlの注射用水で均一に湿らせて前日に刈毛した動物の背部皮膚に4時間貼付した。対照部位には、同様に注射用水0.5mlで湿らせたリント布を貼付した。貼付4時間後、リント布を除去し、投与部位を注射用水で湿らせた脱脂綿で清拭した。

観察項目：検体除去1、24、48及び72時間後に、塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察した。刺激性の変化はDraizeの基準に従って採点した。  
皮膚一次刺激指数は1、24、48、72時間後における紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成の評点の合計を4で割り個体別の値を求め、更に供試したウサギ3匹の値を平均して算出し、刺激性の程度を分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

項目	最高 評点	塗布後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

（注） 表の点数は3匹の平均値である

検体除去1、24、48及び72時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚の刺激反応は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であり、刺激性区分は無刺激物と判断された。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

4) ウサギにおける眼刺激性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：メトコナゾール粉剤 (KNF-5002 粉剤 DL)  
 [組成] メトコナゾール 0.70 %

試験動物：日本白色種ウサギ (15週齢 雌：体重 2.58~2.93kg)  
 非洗眼群：3匹、洗眼群：3匹

試験期間：72時間観察

試験方法：検体 0.1mL (0.0894~0.0935g) をウサギの左眼に投与し、右眼は無処置対照とした。  
 洗眼群は検体投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼し、右眼は 30 秒間洗眼のみを行い、洗眼対照眼とした。

観察項目：投与後、1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。刺激性の変化は Draize 法に従って採点し、刺激性の程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。  
 投与 24 時間後に 2%フルオレセインナトリウム水溶液を一滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼の後、角膜の染色斑の有無を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点*	投 与 後 時 間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (3匹 平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1.0	0.7	0	0
		浮 腫	4	1.0	0	0	0
		分泌物	3	1.7	0.3	0	0
合 計**			110	7.3	2.0	0	0
洗 眼 群 (3匹 平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	0.7	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
合 計**			110	1.3	0	0	0

\*：判定基準の最高評点

\*\*：Draize 法による評価点 (MTS: mean total score)

非洗眼群では、投与 1 時間後に結膜発赤 (評点 1)、結膜浮腫 (評点 1) 及び分泌物が全例 (3/3 例) に認められ、投与 24 時間後では結膜発赤 (評点 1) が 2/3 例、分泌物 (評点 1) が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

1/3 例に認められたが、結膜浮腫は全て消失した。投与 24 時間後の角膜におけるフルオレセインの染色斑はいずれの動物においても認められなかった。

48 時間後の観察においては、結膜発赤及び分泌物も全て消失し、以後、刺激反応は認められなかった。非洗眼群における MMTS(maximum mean total score)は投与 1 時間後の 7.3 で、投与 48 時間後の MTS が 0 であることから、Kay and Calandra の刺激の評価分類によると「極く軽度の刺激性」に分類された。

洗眼群では、投与 1 時間後に結膜発赤(評点 1)が 2/3 例に認められ、MTS は 1.3 であった。

24 時間後には結膜発赤も消失し、以後、刺激反応は全く認められなかった。

この結果から、検体の眼に対する刺激性は洗眼を行うことにより、明らかに軽減されるものと判断された。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して極く軽度の刺激性があると考えられる。また、洗眼により、刺激性は明らかに軽減するものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

5) モルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関：ボゾリサーチセンター  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2006年

検体の純度：メトコナゾール粉剤 (KNF-5002 粉剤 DL)  
〔組成〕メトコナゾール 0.70 %

試験動物：ハートレー系白色モルモット (6週齢 雌：体重 310~384g)  
1群 10~20匹 (検体感作群 20匹、検体非感作群 10匹)

試験期間：30日間 (惹起後 48時間観察)

試験方法：〔Buehler法〕

用量設定：

感作；50%被験液 0.2ml をパッチ (リント布、直径 2.5cm) に塗布し、前日に刈毛、剃毛した左側胸部に 6時間閉塞貼付した。貼付 6時間後にパッチを除去し、貼付部位を注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて清拭した。7及び 14日後にも同様に処理し、計 3回感作を行った。非感作群については溶媒の注射用水を同様に貼付した。

惹起；感作群及び非感作群とも、感作 27日後に 50%被験液 0.2ml をパッチ (リント布、直径 2.5cm) に塗布し、前日に刈毛、剃毛した右側胸部に 6時間閉塞貼付した。貼付 6時間後にパッチを除去し、注射用水で湿らせた脱脂綿を用いて貼付部位を清拭した。

観察項目：惹起後 24時間及び 48時間に貼付部位の皮膚反応を「皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligmanの基準)」に従って判定した。

一般状態を感作開始日 (0日) から惹起後の皮膚反応観察終了日 (30日後) まで毎日観察した。

また、感作開始日 (0日)、最終感作日 (14日後)、惹起日 (28日後) 及び惹起後の皮膚反応観察終了日 (30日後) に全動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

結果：各群の感作率は次表のとおりである。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24時間					48時間					24時間	48時間
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	50w/v%懸濁液	50w/v%懸濁液	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒(注射用水)	50w/v%懸濁液	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	DNCB(1.0%)	DNCB(0.25%)	10	0	0	3	7	10/10	0	0	3	7	10/10	100	100
	溶媒(エタノール)	DNCB(0.25%)	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

(注) 1. 陽性率 (%) = (陽性動物数 / 供試動物数) × 100

2. 陽性対照群には背景データを使用した。(試験実施期間: 2006年1月13日~2006年3月31日)

惹起後24時間及び48時間において、検体感作群及び検体非感作群とも皮膚反応は認められなかった(感作率0%)。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対し皮膚感作性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

Ⅷ. 4. 参考

- 1) (KNF-474 )及び (KNF-474 )の安全性  
(資料 2-30-①, 2-30-⑧)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

JMPR は、  
を投与したラット発生毒性試験において、LOAEL である 300 mg/kg bw/日でラットに認められた骨化遅延から決定した発生毒性に関する NOAEL である 100 mg/kg bw/日 および安全係数 100 を用いて、  
および  
のグループ ADI (単独または併用) を 0~1.0 mg/kg bw と設定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2)

(KNF-474-M20)の安全性

(資料 2-30-②, 2-30-⑧)

[毒性]

- ・ラット急性経口毒性  $LD_{50}=1,750$  mg/kg
- ・マウス急性経口毒性  $LD_{50}=1,350$  mg/kg
- ・ラット反復投与経口毒性(26週間) 最低影響投与量 364 mg/kg
- ・ウズラ急性経口毒性  $LD_{50}>316$  mg/kg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

JMPR は、ラットの2世代繁殖毒性試験に関して、500 ppm (30.9 mg/kg bw/日相当) で認められた精巣への影響 (精子異常, 精子数) および安全係数の100を用いてNOAELの250 ppm (16 mg/kg/日) に基づき, ADIを0~0.2 mg/kg bwに設定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3) メトコナゾール原体のウサギの妊娠に及ぼす影響

(資料 2-30-③)

1. 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

従って、今回の比較試験では、シス体と(-)シス体成分には胚/胎児毒性のあることが示されたが、トランス体では投与に関連した明らかな影響はみられないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-④)

2. 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

以上の結果から、62.5 mg/kg/日の用量は、一般状態での症状、摂餌量及び体重の減少、胚・胎児死亡の増加、生存胎児の体重減少、形態異常の高い発生頻度といった明瞭な影響を示すと考えられた。25 mg/kg/日の用量では検体による確実な反応があると推定できたが、10及び4 mg/kg/日の用量でのデータには一貫性がなく、認められた影響が検体投与によるかどうかの結論は出せなかった。

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

以上のことから、本試験における無毒性量（NOAEL）は、母動物、胎児とも、25 mg/kg/日  
であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2. Part 2 (SLL 179) - 追加試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2つの試験（SLL/162及びSLL/179）の結果から、4及び10 mg/kg/日でみられた影響と投与との関連性は不明確ではあるが、結論として、2 mg/kg/日の用量が無影響量（NOEL）と考えられた。

申請者注：

本試験における無毒性量（NOEL）は母動物及び胎児共に10 mg/kg/日であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-⑤)

3. 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

1. Part 1 (SLL 212) 一本試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


以上の結果から、40 及び 10 mg/kg/日の用量で母動物に対する影響が認められ、10 mg/kg/日は毒性量であると結論される。2 mg/kg/日での所見はどちらにも解釈できることから、今回の試験におけるこの所見が検体投与に起因した変化であるか、あるいは偶発的な変化であるかについては明らかにできなかった。

申請者注：

以上のことから、無毒性量 (NOAEL) は母動物、胎児共に、10 mg/kg/日であ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

ると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

2. Part 2 (SLL 205) - 用量設定試験



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


以上の結果から、胚・胎児発生毒性試験 (SLL/212, パート 1) における用量として 0, 2, 4, 10 及び 40 mg/kg/日を選択した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 2-30-⑥)

4. 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

低用量群（1及び0.5 mg/kg/日群）では、母動物ないし胎児に対して  
検体投与の影響はみられなかったので、無影響量は1 mg/kg/日と結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

申請者注：

したがって、本試験における無毒性量（NOEL）は母動物、胎児共に 10 mg/kg/日であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

4) メトコナゾール原体のラットの妊娠に及ぼす影響

ラットにおける催奇形性試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

したがって、無毒性量は母動物に対し 12 mg/kg/日と判断されるが、胎児動物に対しては明確に判断できなかった。

(申請者注；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

胎児動物に対する無毒性量は母動物と同様、12 mg/kg/日であると考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
3-1-① GLP	動物体内における代謝	ラット	[ <sup>14</sup> C]メトコナゾール 排泄及び分布 (2mg/kg×単回)	<u>排泄 (72時間)</u> 尿: 15%(雄), 26%(雌) 糞: 80%(雄), 67%(雌)	Sittingbourne Research Centre (1990年)	IX - 9
3-1-② GLP	動物体内における代謝	ラット	[ <sup>14</sup> C]メトコナゾール 排泄及び分布 (164mg/kg×単回)	<u>排泄 (120時間)</u> 尿: 14%(雄), 28%(雌) 糞: 81%(雄), 66%(雌) 低用量に比してやや排泄が遅い。	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 9, 28
3-1-③ GLP	動物体内における代謝	ラット	[ <sup>14</sup> C]メトコナゾール 血漿中濃度推移及び体内分布 (2&200mg/kg, 単回&14回)	<u>血漿中濃度</u> <u>低用量:</u> T <sub>max</sub> ; 0.25時間 C <sub>max</sub> ; 0.2-0.3 μg eq./g T <sub>1/2</sub> ; 20-34時間 AUC; 4.5-7.2 μg eq.·hr/g <u>高用量:</u> T <sub>max</sub> ; 4時間 C <sub>max</sub> ; 17 μg eq./g T <sub>1/2</sub> ; 25-34時間 AUC; 671-787 μg eq.·hr/g 用量・性に係わりなく一相性の一次減衰である。 <u>体内分布</u> <u>低用量(72時間後):</u> 血漿; 0.02-0.04 μg eq./g 副腎; 1.77-1.05 μg eq./g 肝臓; 0.13-1.19 μg eq./g <u>高用量(120時間後):</u> 血漿; 1.0-1.8 μg eq./g 副腎; 3.5-2.3 μg eq./g 肝臓; 5.6-5.3 μg eq./g	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3-1-④ GLP	胆汁排泄	胆管カ ニュー レ ラット	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール (2mg/kg×単回)	<u>排泄 (48時間) :</u> 尿 ; 4%(雄), 12%(雌) 糞 ; 0.2%(雄), 0.3%(雌) 胆汁 ; 79%(雄), 83%(雌) <u>吸収率 (48時間) :</u> 87%(雄), 97%(雌) 腸肝循環が示唆された。	バチドソ 株式会社 (1991年)	IX - 25
3-1-⑤ GLP	動物体内に おける代謝	ラット	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 排泄及び分布 (メトコナゾール 2mg/kg×14日間投与 後[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾ ール 2mg/kg 1回投 与)	<u>排泄 (96時間) :</u> 尿 ; 15%(雄), 30%(雌) 糞 ; 82%(雄), 65%(雌) <u>体内分布 (96時間)</u> 副腎; 2.33-1.37 μg eq./g 肝臓; 0.11-0.88 μg eq./g 低用量単回経口投与に比 して排泄にやや遅い傾向 が見られた。排泄パターン は同様である。	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 9, 28
3-1-⑥ GLP	動物体内に おける代謝	ラット	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール (2mg/kg×単回) 定量・同定	<u>代謝 (72時間) :</u> 尿 ; 糞 ; メトコナゾール(2-1%)	Sittingbourne Research Centre (1991年)	IX - 28
3-1-② GLP			[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール (164mg/kg×単回) 定量・同定	<u>代謝 (96時間) :</u> 尿 ; 糞 ; メトコナゾール(2%)	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 28
3-1-⑦ GLP	動物体内に おける代謝	ラット (雄)	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール (200mg/kg×単回) 同定		Sittingbourne Research Centre (1991年)	IX - 28
3-2-① GLP	植物体内 運命	コムギ	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 135g a. i. /ha	穀粒への残留は、 標識体で0.14mg eq. /kg、 標識体で0.017mg eq. /kg、	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 39
3-2-② ③ GLP (概要)	植物体内 運命	コムギ	[ <sup>-14</sup> C]KNF-474c 370 g a. i. /ha [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 360 g a. i. /ha	穀粒への残留は、 標識体で0.66mg eq. /kg、 標識体で0.074mg eq. /kg、	Sittingbourne Research Centre (1991年)	IX - 50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3-3-① GLP	植物体内 運命	カン	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 200g a. i. /ha	果実にはほとんど移行しない。代謝経路はコムギと類似。	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 55
3-3-② (概要)	植物体内 運命 予備試験	カン	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 200g a. i. /ha	果実中への浸透移行は遅く、放射能の大部分は果皮に存在していた。	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 69
3-7-① ② GLP	植物体内 運命	なたね	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 270g a. i. /ha 2回散布	放射能の分布(茎葉、莢、種子の順、最終回収時) 標識: 20.35, 19.62, 2.39. 標識: 5.92, 20.67, 1.85.  標識体処理の種子中には  メトコナゾール(24%). 標識体処理の種子中にはメトコナゾール(39%).	アメリカイナミッドカン パニー (1997年)	IX - 71
3-4-① GLP	土壌中運命	軽埴土	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール [ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 250g a. i. /ha	半減期 49-74 日。次第に抽出不能残渣が増える。M	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 83
3-4-② GLP (概要)	土壌中運命	sandy loam	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール 約 400 g a. i. /ha	120 日後、施用量の 62%を抽出。親化合物 36.9%、  を  検出	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 93
1-17- ①② GLP	加水分解運 命試験*	滅菌緩 衝液  自然水	メトコナゾールcis  メトコナゾールtrans	$t_{1/2} > 1$ 年 (pH4, 7, 9, 25°C)  $t_{1/2} > 1$ 年 (pH4, 7, 9, 25°C)	(財) 化学物質評 価研究機構 (2003年)	IX - 96
3-5-① GLP	水中光分解 運命	精製水 池水	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール	半減期(北緯 35° 春) ** 144 日、190 日、159 日 146 日、173 日、159 日	RCC (2002年)	IX - 98
3-6-① ② GLP	土壌吸着性	4 土壌	メトコナゾール cis 及 び trans	吸着がある程度強く、移行性は低い。	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 112
4-7-③ GLP	生物濃縮性	ブルギ ルザフィ シュ	[ <sup>-14</sup> C]メトコナゾール	BCFk 119 日 (0.4 mg/L) BCFk 114 日 (0.04 mg/L)	ACC ABC Laboratories (1996年)	IX - 115

注 \* ; 加水分解予備試験として実施

\*\* ; 左からメトコナゾール cis、メトコナゾール trans およびメトコナゾールの順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

< 代謝分解物一覧表 >

記号	由来	名称(略称)	化学名 (IUPAC) (Cas Reg. No.)	構造式
メトコ ナゾー ル	親化 合物	KNF-474m WL148271 AC900768 CL900768 T-18	(1 <i>RS</i> , 5 <i>RS</i> ; 1 <i>RS</i> , 5 <i>SR</i> )-5-(4-クロロベンジ 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)シクロヘ ンタンオール  (125116-23-6)	
メトコ ナゾー ル cis	親化 合物	KNF-474c WL136184 CL354801	(1 <i>S</i> , 5 <i>R</i> )-5-(4-クロロベンジ 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)シクロヘ ンタンオール  (11580-27-6)	
			(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> )-5-(4-クロロベンジ 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)シクロヘ ンタンオール  (11580-27-6)	
メトコ ナゾー ル trans	親化 合物	KNF-474t WL153996 CL354802	(1 <i>S</i> , 5 <i>S</i> )-5-(4-クロロベンジ 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)シクロヘ ンタンオール  (11580-28-7)	
			(1 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )-5-(4-クロロベンジ 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)シクロヘ ンタンオール  (11580-28-7)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。






本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX. 1. 動物体内運命に関する試験

IX. 1. 1. [  $-^{14}\text{C}$  ]メトコナゾールのラットにおける運命試験 (吸収・排泄) (資料 3-1-①②⑤)

試験機関: Sittingbourne Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990年-1992年

供試標識化合物: メトコナゾールの炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した標識化合物

化学名: (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-イルチル)シロペンタノール

化学構造式:

資料	3-1-①	3-1-②	3-1-⑤
	標識体 ([ $-^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール)		
比放射能 MBq/mg			
放射化学的純度			
化学的純度			

標識位置の設定理由;

供試動物: フィッシャー344 系統ラット, 1群雌雄各5匹

単回経口投与; 低用量 雄; 186-209g, 雌; 124-135g (投与時)、資料 3-1-①

単回経口投与; 高用量 雄; 180-188g, 雌; 129-136g (投与時)、資料 3-1-②

反復経口投与; 低用量 雄; 206-213g, 雌; 156-166g (初回投与時)、資料 3-1-⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

方 法：

投 与：

標識化合物 ( $[ -^{14}C ]$ メトコナゾール) をジメチルスルホキシドに溶解して所定濃度に調製した。投与容量は2mL/kg 体重として単回強制経口投与した。また、反復投与は非標識体メトコナゾールを2%アセトン含有コーン油に溶解して、4.0mg/mL 濃度を調製し14回反復強制経口投与後、 $[ -^{14}C ]$ メトコナゾールを1回投与した。馴化期間中および実験終了まで餌は実験動物飼料を与え、水は自由に摂取させた。試験設計のまとめを表IX-1-1に示した。

用量設定根拠：

表IX-1-1-1 試験設計 (予備試験)

試験名		用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法
			雄	雌	
バランス/吸 収・排泄試験	資料 3-1-①	2	2	2	単回経口投与 (呼気・尿・糞排泄)

分析法：

- ①呼気採取のため閉鎖系の代謝ケージに収容した。
- ②呼気排泄物(CO<sub>2</sub>)は減圧下で5Mの水酸化ナトリウム溶液と脱イオン水に投与後24時間まで捕集した。
- ③捕集溶液はLSCで測定した。

予備試験結果：

投与24時間後までに水酸化ナトリウム及び脱イオン水に捕集された放射能は検出限界未満であった(投与量の0.05%)。従って、本試験では呼気分析は実施しなかった。

表IX-1-1-2 試験設計 (本試験)

試験名		用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法
			雄	雌	
バランス/吸 収・排泄試験	3-1-①	2	5	5	単回経口投与 (尿・糞排泄, ケージ洗液, 体内残留量)
	3-1-②	164	5	5	
	3-1-⑤	2	5	5	非標識体14回反復経口投与+標識体1回投与 (尿・糞排泄, ケージ洗液)

分析法：

- ①尿、ケージ洗液は直接LSC測定した。
- ②糞は脱イオン水と混合・均質化後、試料を酸化的燃焼処理・LSC測定した。
- ③臓器・組織の一部又は全部を酸化燃焼処理・LSC測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX. 1. 1. 1. 単回経口投与/バランス試験 (資料 3-1-①②)

方法；

尿及び糞共に低用量では投与後 72 時間、高用量では投与後 120 時間後までの期間を 24 時間間隔で排泄物を調査した。試験終了時点でケージを洗浄した。結果を表 IX-1-2 に示す。

表 IX-1-2 尿及び糞中放射能排泄 (資料 3-1-①②)

用量(mg/kg bw)	排泄率 [投与量に対する割合(%)]							
	2 mg/kg				164 mg/kg			
性	雄		雌		雄		雌	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-24	10.7	50.7	17.1	36.4	2.5	12.7	7.6	11.4
24-48	3.0	21.7	6.5	22.1	6.0	34.5	12.3	24.5
48-72	1.1	7.9	2.3	8.6	3.5	21.2	6.1	19.2
72-96	—	—	—	—	1.1	9.6	1.8	8.3
96-120	—	—	—	—	0.4	3.4	0.6	2.1
0-72(120)	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5
ケージ洗浄	0.6		0.3		0.4		1.4	
総排泄率	95.7		93.3		95.3		95.3	

結果；

投与した[<sup>14</sup>C]メトコナゾールは低用量では投与 72 時間、高用量では投与 120 時間後迄に雌雄に係わりなく定量的に回収され投与放射能の 93~96%であった。排泄に用量差が認められ、雌雄に係わりなく投与後 24 時間以内に尿および糞中への排泄は低用量で投与量の 54~61%、高用量で 15~19%であった。低用量は投与後 72 時間で尿中へは投与量の 14-26%、糞中へは 67-80%、高用量は投与後 120 時間で尿中へは投与量の 14-28%、糞中へは 66-81%であり、雌雄及び用量に係わりなく主要排泄経路は糞中であった。体内残存放射能は雌雄および用量に係わりなく投与量の 1.5%以下であった。

排泄試験の結果は、雌雄及び用量に係わりなく主排泄経路は糞であり、投与用量が増加すると排泄が遅くなる傾向が見られた。また、用量に係わりなく雄に比して雌の尿への排泄が多く、糞への排泄が減少していた。

IX. 1. 1. 2. 非標識体メトコナゾールを 2mg/kg で 14 回反復経口投与後、

[<sup>14</sup>C]メトコナゾール を 2mg/kg で 1 回経口投与/バランス試験 (資料 3-1-⑤, 低用量)

方法；

尿及び糞共に投与後 96 時間までの期間を 24 時間間隔で排泄物を調査した。試験終了時点でケージを洗浄した。結果を表 IX-1-3 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 IX-1-3 尿及び糞中放射能排泄 (資料 3-1-⑤, 14 回反復経口投与後)

用量(mg/kg bw)	2 mg/kg			
性	雄		雌	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞
0-24	10.2	32.4	18.5	19.5
24-48	3.1	32.9	6.9	26.3
48-72	1.0	11.6	3.0	14.6
72-96	0.5	5.3	1.5	5.1
0-96	14.8	82.2	29.9	65.4
ケージ洗浄	0.2		0.2	
総排泄率	97.2		95.6	

結果:

非標識体メトコナゾールを 14 回反復経口投与したのち、[<sup>-14</sup>C]メトコナゾールを 1 回経口投与した放射能は、投与後 96 時間までに雌雄に係わりなく定量的に回収され投与放射能の 95~97%であった。主排泄経路は雌雄に係わりなく糞への経路であり、投与後 96 時間で雄で投与量の 82%、雌で 65%であった。尿へは雄で 15%、雌で 30%であった。低用量 (2mg/kg) の反復経口投与の結果は、低用量単回経口投与後の排泄パターン結果と類似していた。

まとめ:

低用量 (2mg/kg) に比して高用量 (164mg/kg) でやや排泄が遅くなる傾向が認められたが排泄パターンに顕著な差は認められなかった。雌雄及び用量に係わりなく主排泄経路は糞への排泄であった。また、用量に係わりなく尿及び糞への排泄割合にやや性差が認められ、雄に比して雌の方が尿への排泄がやや多くなり、それに伴って糞への排泄が減少した。反復投与は単回経口投与(低用量)に比してやや排泄が遅れる傾向が認められたが排泄パターンに差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(資料 3-1-①③⑤)

IX. 1. 2. [ $-^{14}\text{C}$ ]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)

試験機関: Sittingbourne Research Centre (英国)、残留農薬研究所(日本)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991、2002、1992 年

供試標識化合物:                   メトコナゾールの                   の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した標識化合物。

化学名                   (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)シクロヘンタノール

化学構造式;

資料 No.	3-1-③	3-1-①	3-1-⑤
標識位置	標識体 ([ $-^{14}\text{C}$ ]メトコナゾール)		
比放射能 MBq/mg			
放射化学的純度			
放射化学的異性体比			
化学的純度			

標識位置の設定理由;

供試動物:                   フィッシャー344 系統ラット

資料 No.		3-1-③	3-1-①	3-1-⑤
単回経口投与	低用量 雄	171-200g	186-209 g	—
	雌	123-141 g	124-135 g	—
(投与時)	高用量 雄	184-204 g	—	—
	雌	133-141 g	—	—
反復経口投与 初回投与時	低用量 雄	136-141 g	—	206-213 g
	雌	100-112 g	—	156-166 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

方 法：

投 与；

標識化合物 ( $^{14}\text{C}$ メトコナゾール) を 3% HPC 水溶液に溶解して 2 mg/kg (低用量)、200 mg/kg (高用量) を調製し、投与容量は 9g/kg 体重として単回強制経口投与した。馴化期間中および実験終了まで餌は実験動物飼料を与え、水は自由に摂取させた (資料 3-1-③)。なお、資料 3-1-①では DMSO および 3-1-⑤では非標識体はコーン油、標識体は DMSO に溶解し投与した。

試験設計のまとめを表 IX-1-4 に示した。

用量設定根拠：

表 IX-1-4 試験設計 (単回経口投与)

試験名		用量 (mg/kg bw)	動物数		血液採取時間
			雄	雌	
血漿中キネティックス	3-1-③	2	3	3	投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間, 血漿採取
		200	3	3	投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 時間, 血漿採取
組織分布試験	3-1-③	2	3	3	単回経口投与 (投与後 0.5, 24, 72 時間), 体内分布
	3-1-③	200	3	3	単回経口投与 (投与後 4, 24, 72, 120 時間), 体内分布
	3-1-③	2	3	3	標識体 14 回反復経口投与 (投与後 0.5, 72 時間), 体内分布
	3-1-①	2	5	5	単回経口投与 体内分布
	3-1-⑤	2	5	5	非標識体を 14 回反復経口投与後標識体 1 回投与 体内分布

#### IX. 1. 2. 1 血漿中キネティックス試験

方 法；

投与後、各採取時点に無拘束条件下で頸静脈カニューレより採血し、全血液試料を血漿及び血球に分離し、各試料を可溶化処理して液体シンチレーションカウンター (LSC) で放射能測定した。結果を表 IX-1-5 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-5 平均血漿中濃度の経時変化

用量(mg/kg bw)	血漿中濃度 (メトコナゾール $\mu\text{g eq. /g}$ )			
	2 mg/kg		200 mg/kg	
時間(hr) / 性	雄	雌	雄	雌
0.25	0.251	0.187	NS	NS
0.5	0.241	0.171	10.90	12.12
1	0.215	0.170	15.12	14.32
2	0.146	0.144	15.24	15.98
4	0.134	0.143	16.71	16.62
8	0.123	0.118	14.83	14.18
24	0.056	0.072	9.13	8.32
48	0.028	0.058	5.05	6.57
72	0.013	0.038	2.71	3.61
96	NS	NS	1.21	2.22
120	NS	NS	0.61	1.48

NS は試料採取せず。

表IX-1-6 血漿中濃度推移より算出した体内動態パラメーター

投与量 (mg/kg bw)	2		200	
	雄	雌	雄	雌
性				
Tmax (hr)	0.25	0.25	4	4
Cmax ( $\mu\text{g Eq. /g}$ )	0.251	0.187	16.71	16.62
半減期 (hr)	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC ( $\mu\text{g Eq.} \cdot \text{hr/g}$ )	4.501	7.225	671.3	787.2

結果：

経口投与された $^{14}\text{C}$ メトコナゾールの血漿中濃度推移は用量に係わりなく一相性の一次減衰を示した。最高濃度到達時間 (Tmax) に用量差が認められ用量が増加すると吸収が遅くなる傾向を示した。また、最高濃度 (Cmax) は低用量では0.2~0.3  $\mu\text{g eq. /g}$ 、高用量では17  $\mu\text{g eq. /g}$  で用量相関 (100倍) より低値であった。高用量は最高濃度に達した後、一定期間定常状態となっていると推察される。表IX-1-5を基に体内動態パラメーターを算出した (表IX-1-6に示す)。血漿中濃度の半減期は、雌雄及び用量に係わりなく一相性の一次減衰で消失した。低用量は20~34時間、高用量では25~34時間であった。薬物動力学パラメーターから吸収の割合を判断するAUCは低用量に比べて高用量は100倍を示し、用量相関的 (100倍) に増加しており、投与用量によって吸収率に対する影響は示唆されなかった。

IX. 1. 2. 2 体内分布試験 (単回経口投与) :

方法；

血漿中濃度試験の結果に基づいて選択した3~4時点で動物を屠殺した。低用量では投与後0.5 (Tmax時点付近)、24、72時間、高用量では投与後4 (Tmax時点)、24、72、120時間に雌雄各3匹を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。結果を表IX-1-7-1~4に示す。主臓器の対血漿濃度比及び半減期を表IX-1-8-1~2に示した (資料3-1-③)。なお、参考に低用量単回経口投与72時間後の体内分布を表IX



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

-1-7-5 (資料3-1-①) に、高用量単回経口投与 120 時間後を表IX-1-7-6 (資料3-1-②) に示した。

全血液、血球、血漿、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚 (含被毛)、筋肉、骨、消化管 (含内容物)、前立腺、精巣、精のう、卵巣、子宮

臓器・組織試料の放射能は可溶化又は酸化燃焼処理してLSCで放射能測定した。

表IX-1-7-1 組織内分布 (単回経口投与、低用量) (資料3-1-③)

投与量	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )					
	2 mg/kg					
	雄			雌		
時間, hr	0.5	24	72	0.5	24	72
全血液	0.10	0.06	0.02	0.14	0.08	0.03
赤血球	0.06	0.04	0.02	0.09	0.03	0.01
血漿	0.12	0.07	0.02	0.18	0.11	0.04
脂肪	0.08	0.02	0.00	0.28	0.03	0.01
副腎	2.11	2.70	1.77	3.19	1.94	1.05
骨	0.04	0.01	0.00	0.10	0.01	0.00
脳	0.09	0.01	0.00	0.33	0.01	0.00
心臓	0.16	0.04	0.01	0.38	0.04	0.01
腎臓	0.44	0.17	0.04	0.75	0.18	0.03
肝臓	5.31	0.57	0.13	4.99	3.87	1.19
肺	0.23	0.13	0.03	0.49	0.12	0.03
脳下垂体	0.14	0.05	<0.02	0.32	0.04	<0.01
筋肉	0.07	0.02	0.00	0.14	0.02	0.00
皮膚/毛	0.07	0.03	0.01	0.16	0.03	0.01
脾臓	0.11	0.03	0.01	0.23	0.03	0.01
胸腺	0.08	0.02	0.00	0.19	0.02	0.00
甲状腺	0.13	0.04	<0.01	0.29	0.03	<0.02
前立腺	0.11	0.03	0.01	—	—	—
精囊	0.06	0.03	0.00	—	—	—
精巣	0.06	0.08	0.04	—	—	—
卵巣	—	—	—	0.31	0.06	0.01
子宮	—	—	—	0.16	0.05	0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-2 組織内分布 (単回経口投与、低用量) (資料3-1-③)

	投与量に対する割合 (%)					
投与量	2 mg/kg					
性	雄			雌		
時間, hr	0.5	24	72	0.5	24	72
副腎	0.02	0.02	0.02	0.05	0.03	0.02
脳	0.04	0.01	0.00	0.21	0.01	0.00
心臓	0.02	0.01	0.00	0.06	0.01	0.00
腎臓	0.16	0.06	0.02	0.28	0.07	0.01
肝臓	10.90	1.16	0.28	9.47	7.20	2.30
肺	0.04	0.03	0.01	0.10	0.03	0.01
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
前立腺	0.00	0.00	0.00	—	—	—
精囊	0.00	0.00	0.00	—	—	—
精巣	0.03	0.05	0.00	—	—	—
卵巣	—	—	—	0.01	0.00	0.00
子宮	—	—	—	0.02	0.01	0.00
消化管(含内容物)	84.87	33.00	5.66	84.40	52.49	3.88
カーカス	2.71	1.02	0.28	6.97	1.05	0.30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-3 組織内分布 (単回経口投与、高用量) (資料3-1-③)

	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ )							
投与量	200 mg/kg							
性	雄				雌			
時間, hr	4	24	72	120	4	24	72	120
全血液	14.3	9.44	3.6	1.2	17.0	13.3	3.9	1.8
赤血球	10.0	7.0	2.4	1.5	10.4	7.4	2.6	1.7
血漿	17.0	11.1	4.4	1.0	21.5	16.8	4.9	1.8
脂肪	336.7	86.9	4.4	2.3	402.0	206.2	5.2	1.6
副腎	124.3	48.3	7.6	3.5	163.0	75.3	6.5	2.3
骨	16.1	5.3	0.8	0.3	24.1	9.6	0.9	0.3
脳	66.2	15.7	0.6	0.1	85.1	30.6	0.7	0.1
心臓	58.9	19.4	1.8	0.5	71.5	29.5	2.0	0.5
腎臓	74.2	31.0	7.4	2.0	87.9	51.1	7.7	2.1
肝臓	137.5	111.5	27.9	5.6	192.0	148.1	22.4	5.3
肺	63.7	22.6	2.6	0.7	73.8	34.6	2.7	0.8
脳下垂体	52.0	17.0	2.0	<1.7	67.9	28.6	1.9	<1.4
筋肉	28.6	9.3	0.8	0.2	31.7	14.6	0.8	0.2
皮膚/毛	36.5	11.5	2.2	1.2	54.8	25.1	2.0	0.9
脾臓	37.2	13.0	1.2	0.5	44.6	19.4	1.4	0.5
胸腺	32.3	10.5	0.9	0.2	39.2	17.1	1.0	0.2
甲状腺	51.7	18.2	2.8	1.4	59.4	28.5	2.4	<1.8
前立腺	71.5	20.8	2.8	0.4	—	—	—	—
精囊	27.3	9.7	0.9	0.3	—	—	—	—
精巣	37.2	11.5	1.1	0.3	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	75.6	33.2	2.3	0.6
子宮	—	—	—	—	26.9	18.4	2.1	0.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-4 組織内分布 (単回経口投与、高用量) (資料3-1-③)

	投与量に対する割合 (%)							
投与量	200 mg/kg							
性	雄				雌			
時間, hr	4	24	72	120	4	24	72	120
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
脳	0.30	0.07	0.00	0.00	0.53	0.19	0.00	0.00
心臓	0.09	0.03	0.00	0.00	0.11	0.04	0.00	0.00
腎臓	0.28	0.11	0.03	0.01	0.32	0.18	0.03	0.01
肝臓	2.77	2.19	0.61	0.12	3.53	2.89	0.49	0.11
肺	0.11	0.04	0.00	0.00	0.15	0.07	0.01	0.00
脳下垂体	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.05	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.00	0.00
胸腺	0.02	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
前立腺	0.02	0.01	0.00	0.00	—	—	—	—
精囊	0.02	0.00	0.00	0.00	—	—	—	—
精巣	0.22	0.07	0.01	0.00	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	0.02	0.01	0.00	0.00
子宮	—	—	—	—	0.05	0.02	0.00	0.00
消化管(含内容物)	72.49	74.54	14.00	1.70	69.34	65.31	9.54	1.50
カーカス	18.48	5.46	0.63	0.23	24.16	9.16	0.59	0.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-5 組織内分布 (単回経口投与) (資料3-1-①)

	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )	
投与量	2 mg/kg	
時間	投与 72 時間後	
性	雄	雌
血液	0.021	0.033
副腎	2.88	1.67
骨	n. d.	n. d.
脳	<0.006	<0.006
脂肪	<0.011	<0.011
消化管 (内容物含む)	0.750	0.559
心臓	0.011	0.012
腎臓	0.032	0.029
肝臓	0.157	1.63
肺	0.022	0.021
筋肉	<0.005	<0.005
子宮	—	0.017
皮膚	0.015	0.011
脾臓	0.010	0.008
精巣	0.046	—
卵巣	—	0.017

n. d. : 検出限界以下

表IX-1-7-6 組織内分布 (単回経口投与) (資料3-1-②)

	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )	
投与量	164 mg/kg	
時間	投与 120 時間後	
性	雄	雌
副腎	4.267	2.628
血液	1.018	1.109
骨	0.175	0.187
脳	n. d.	n. d.
脂肪	0.834	0.873
消化管 (内容物含む)	33.018	14.880
心臓	0.434	0.373
腎臓	1.380	1.130
肝臓	4.991	3.425
肺	0.607	0.518
筋肉	0.174	0.153
子宮	—	0.568
皮膚	1.064	1.152
脾臓	0.396	0.345
精巣	0.265	—
卵巣	—	0.512

n. d. : 検出限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-8-1 低用量における主要組織の経時的濃度推移 (資料3-1-③)

組織	性	屠殺時間 (hr)			半減期 (hr)
		0.5	24	72	
		メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )			
血漿	雄	0.12(1.0)	0.07(1.0)	0.02(1.0)	28.6
	雌	0.18(1.0)	0.11(1.0)	0.04(1.0)	33.9
副腎	雄	2.11(18.2)	2.70(39.0)	1.77(85.4)	78.7
	雌	3.19(17.9)	1.94(18.3)	1.05(25.3)	45.9
肝臓	雄	5.31(46.3)	0.57(8.2)	0.13(6.3)	14.2
	雌	4.99(27.6)	3.87(36.5)	1.19(28.7)	33.5

( ) : 対血漿濃度比 (各組織濃度に対する血漿濃度比)

表IX-1-8-2 高用量における主要組織の経時的濃度推移 (資料3-1-③)

組織	性	屠殺時間 (hr)				半減期 (hr)
		4	24	72	120	
		メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )				
血漿	雄	17.0(1.0)	11.1(1.0)	4.4(1.0)	1.0(1.0)	28.7
	雌	21.5(1.0)	16.8(1.0)	4.9(1.0)	1.8(1.0)	31.3
副腎	雄	124.3(7.3)	48.3(4.3)	7.6(1.8)	3.5(3.7)	22.4
	雌	163.0(7.6)	75.3(4.4)	6.5(1.4)	2.3(1.3)	18.2
肝臓	雄	137.5(8.2)	111.5(10.8)	27.9(6.5)	5.6(5.7)	22.2
	雌	192.0(8.9)	148.1(9.0)	22.4(4.7)	5.3(3.0)	20.0
脂肪	雄	336.7(19.8)	86.9(6.8)	4.4(1.0)	2.3(2.3)	15.7
	雌	402.0(18.7)	206.2(12.1)	5.2(1.1)	1.6(0.9)	13.5

( ) : 対血漿濃度比 (各組織濃度に対する血漿濃度比)

結果 ;

低用量 :

投与初期から最終調査時点まで投与放射線量に対する分布割合は、吸収部位である消化管(含内容物)に最も高く、次いで肝臓であった。放射線濃度は、投与後0.5、24、72時間の何れにおいても肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。副腎及び肝臓濃度は時間の経過とともに低下した。副腎の対血漿濃度比(各臓器濃度中の血漿濃度の割合)は雌雄とも経時的に増加し、半減期も血漿に比してやや長いものであった。肝臓の投与24、72時間後雌雄差が見られ雌の濃度がやや高いものであった。しかし、雌雄とも肝臓の対血漿濃度比は時間の経過とともに減少し、血漿半減より短いものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

高用量：

低用量と同様に投与初期から最終調査時点まで投与放射能に対する分布割合は、吸収部位である消化管(含内容物)で最も高く、次いで肝臓であった。放射能濃度は、脂肪、肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。低用量とは異なり、副腎の対血漿濃度比に経時的な増加は認められず、半減期も血漿とほぼ同等であった。肝臓の対血漿濃度比も減少し、半減期は血漿よりも短いものであった。また、初期の調査時点の高用量で高い濃度が見られた脂肪は、時間の経過とともに低下し、最終時点では血漿濃度と同程度であり、血漿の半減期より短いものであった。

まとめ：

投与放射能に対する分布割合には用量、雌雄および調査時間に係わりなく消化管(含内容物)に検出された。この現象は、胆汁の消化管への排泄が一つの要因であると推察された。放射能濃度は、用量及び雌雄に係わりなく副腎及び肝臓でやや高い濃度が検出され、低用量では副腎にやや残留する傾向を示した。

IX.1.2.3 体内分布試験 ( $[^{14}\text{C}]$  メトコナゾール 2mg/kg を 14 回反復経口投与)

方法：

低用量単回経口投与(資料 3-1-③)の体内分布調査時点と同一である、投与後 0.5, 72 時間について測定した。結果を表 IX-1-9-1 に示し、主要臓器の対血漿濃度比及び半減期を表 IX-1-10 に示す。

また、参考に非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を 1 回経口投与した 96 時間後の体内分布の結果を表 IX-1-9-2 に示す。

全血液、血球、血漿、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚、筋肉、骨、消化管(含内容物)、前立腺、精巣、精のう、卵巣、子宮

臓器・組織試料の放射能は可溶化又は酸化燃焼処理して LSC で放射能測定した。

結果：

14 回反復経口投与の分布及び濃度パターンは単回経口投与と同様であった。投与初期から最終調査時点まで投与放射能に対する分布割合は、吸収部位である消化管(含内容物)に最も高く、次いで肝臓であった。放射能濃度は、投与後 0.5, 72 時間の何れにおいても肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。副腎の対血漿濃度比は経時的に増加し、半減期も血漿に比してやや長く、雌に比して雄で顕著であった。肝臓の対血漿濃度比は時間の経過とともに減少し、血漿半減より短いものであった。なお、肝臓の投与 72 時間後で雌雄差が見られ雌の濃度がやや高いものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-9-1 組織内分布 (標識体 14 回反復経口投与、低用量) (資料 3-1-③)

投与量	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g}$ eq./g)				投与量に対する割合 (%)			
	2 mg/kg				2 mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
時間, hr	0.5	72	0.5	72	0.5	72	0.5	72
全血液	0.29	0.10	0.43	0.15	—	—	—	—
赤血球	0.27	0.16	0.24	0.13	—	—	—	—
血漿	0.31	0.04	0.54	0.17	—	—	—	—
脂肪	0.16	<0.02	0.37	0.02	—	—	—	—
副腎	5.25	2.16	5.00	1.54	0.00	0.00	0.01	0.00
骨	0.09	0.01	0.14	0.02	—	—	—	—
脳	0.15	0.01	0.36	0.01	0.01	0.00	0.02	0.00
心臓	0.32	0.03	0.47	0.04	0.00	0.00	0.01	0.00
腎臓	1.00	0.13	1.06	0.13	0.03	0.00	0.03	0.00
肝臓	6.96	0.39	10.48	2.25	1.30	0.08	1.81	0.39
肺	0.59	0.06	0.69	0.08	0.01	0.00	0.01	0.00
脳下垂体	0.29	<0.18	0.40	<0.16	0.00	<0.00	0.00	<0.00
筋肉	0.13	0.01	0.18	0.01	—	—	—	—
皮膚/毛	0.20	0.04	0.27	0.04	—	—	—	—
脾臓	0.24	0.04	0.31	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.14	0.01	0.22	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.30	<0.11	0.43	<0.23	0.00	<0.00	0.00	<0.00
前立腺	0.24	0.02	—	—	0.00	0.00	—	—
精囊	0.12	0.01	—	—	0.00	0.00	—	—
精巣	0.22	0.07	—	—	0.00	0.00	—	—
卵巣	—	—	0.47	0.05	—	—	0.00	0.00
子宮	—	—	0.30	0.05	—	—	0.00	0.00
消化管(含内容物)	—	—	—	—	10.80	0.45	10.77	0.54
カーカス	—	—	—	—	0.50	0.10	0.78	0.11



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-9-2 組織内分布（非標識体 14 日間+標識体単回経口投与）（資料3-1-⑤）

	メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )	
投与量	2 mg/kg・日	
時間	投与 96 時間後	
性	雄	雌
副腎	2.33	1.37
血液	<0.07	<0.07
骨	<0.01	<0.01
脳	<0.00	<0.00
脂肪	<0.01	<0.01
カーカス	—	—
消化管（内容物含む）	0.562	0.491
心臓	<0.005	<0.005
腎臓	0.015	0.018
肝臓	0.106	0.883
肺	0.008	0.007
筋肉	<0.00	<0.00
子宮	—	<0.01
皮膚	0.005	0.003
脾臓	0.004	0.005
精巣	0.054	—
卵巣	—	<0.00

表IX-1-10 標識体 14 回反復経口投与（低用量）における主要組織の経時的濃度推移（資料3-1-③）

組織	性	屠殺時間 (hr)		半減期 (hr)
		0.5	72	
		メトコナゾール換算濃度 ( $\mu\text{g eq. /g}$ )		
血漿	雄	0.31(1.0)	0.04(1.0)	25.5
	雌	0.54(1.0)	0.17(1.0)	43.5
副腎	雄	5.25(17.1)	2.16(49.9)	55.7
	雌	5.00(9.3)	1.54(9.3)	42.0
肝臓	雄	6.96(22.8)	0.39(9.1)	17.3
	雌	10.48(19.5)	2.25(14.5)	32.2
腎臓	雄	1.00(3.3)	0.13(3.1)	24.7
	雌	1.06(2.0)	0.13(0.8)	23.7

( ) は対血漿濃度比