

別添1

農薬評価書

プロピコナゾール

2014年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット①.....	12
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	14
(4) ラット④.....	15
(5) 畜産動物(ヤギ).....	16
(6) 畜産動物(ニワトリ).....	18
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) 小麦①.....	20
(2) 小麦②.....	21
(3) 水稻.....	21
(4) らっかせい①.....	22
(5) らっかせい②.....	24
(6) らっかせい③.....	25
(7) にんじん.....	25
(8) ぶどう.....	26
(9) セロリ.....	26
(10) 後作物.....	27
(11) トマト(代謝物W).....	28
(12) 小麦(代謝物W).....	29
3. 土壌中運命試験.....	29

(1) 好氣的土壤中及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験	29
(2) 好氣的土壤中及び好氣的/好氣的湛水土壤中運命試験	30
(3) 好氣的土壤中運命試験（ほ場）	31
(4) 土壤吸着試験	31
4. 水中運命試験	32
(1) 加水分解試験（緩衝液）	32
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	32
(3) 水中光分解試験（自然水）	32
5. 土壤残留試験	33
6. 作物等残留試験	33
(1) 作物残留試験（国内）	33
(2) 作物残留試験（海外）	33
(3) 後作物残留試験（海外）	33
(4) 畜産物残留試験	34
7. 一般薬理試験	34
8. 急性毒性試験	36
(1) 急性毒性試験	36
(2) 急性神経毒性試験	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	37
10. 亜急性毒性試験	38
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	38
(2) 17週間亜急性毒性試験（マウス）	38
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	39
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	40
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	41
(3) 2年間発がん性試験（マウス）	42
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	43
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	44
(2) 発生毒性試験（ラット）①	45
(3) 発生毒性試験（ラット）②	46
(4) 発生毒性試験（ラット）③	47
(5) 発生毒性試験（ウサギ）①	47
(6) 発生毒性試験（ウサギ）②	47
13. 遺伝毒性試験	48
14. その他の試験	50

(1) マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験.....	50
(2) 肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討	50
(3) 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験	51
(4) 肝薬物代謝酵素誘導試験（雄ラット及び雄マウスでの比較）.....	52
(5) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討①	53
(6) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②	53
(7) ラット中期肝発がん性試験	54
(8) エストロゲン受容体（ER）への結合活性試験	54
(9) 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験	55
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	57
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	64
・ 別紙 2：検査値等略称	66
・ 別紙 3：作物残留試験成績（国内）	68
・ 別紙 4：作物残留試験成績（海外）	70
・ 別紙 5：畜産物残留試験	91
・ 参照.....	93

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照16）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照17）
（プロピコナゾールを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照18）
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

ーポジティブリスト制度及びインポートトレランス設定関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 11月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1110第17号）
- 2010年 11月 12日 関係書類の接受（参照2～10）
- 2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 12日 インポートトレランス設定の要請（ライ麦、らっかせい等）
- 2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安0608第6号）
- 2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照11、12）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 1月 17日 関係書類の接受（参照13、14）
- 2014年 1月 28日 第34回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 2月 14日 第102回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 2月 24日 第504回食品安全委員会（報告）
- 2014年 2月 25日 から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 3月 28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
- 2014年 4月 8日 第510回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
|----------------|-----------------|----------------|
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

平塚 明

福井義浩

藤本成明

赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第34回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

<第 102 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

トリアゾール系殺菌剤「プロピコナゾール」(CAS No.60207-90-1)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、らっかせい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、空胞化及び壊死:ラット及びマウス)及び消化管(十二指腸粘膜うっ血等:イヌ)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に口蓋裂等が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.9 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロピコナゾール

英名：propiconazole

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*RS*,4*RS*,2*RS*,4*SR*)-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：(2*RS*,4*RS*,2*RS*,4*SR*)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1*H*1,2,4-triazole

CAS (No. 60207-90-1)

和名：1-[[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル]メチル]-1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1*H*1,2,4-triazole

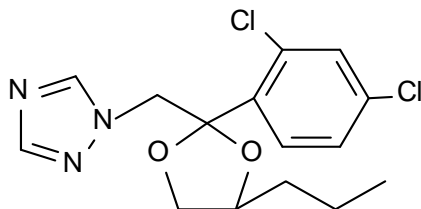
4. 分子式

C₁₅H₁₇Cl₂N₃O₂

5. 分子量

342.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロピコナゾールは、チバガイギー社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール合成阻害により殺菌効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU等において登録されている。

国内では1990年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う

暫定基準が設定されている。

今回、インポートトレランス設定（ライ麦、らっかせい等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録、JMPR (1987、2004 及び 2007 年)、米国資料 (2006 年)、EU 資料 (2003 年) 及び豪州資料 (2011 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~15)

各種運命試験 [II. 1~4] は、プロピコナゾールのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの (以下「[phe- ^{14}C] プロピコナゾール」という。)、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの (以下「[tri- ^{14}C] プロピコナゾール」という。) 及びジオキソラン環を ^{14}C で標識したもの (以下「[dio- ^{14}C] プロピコナゾール」という。) を用いて実施された。また、代謝物 W を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -W」という。) も用いられた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からプロピコナゾールに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に [tri- ^{14}C] プロピコナゾールを 0.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 又は 25 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、体内分布、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

投与 144 時間後の組織中残留放射能濃度は、低用量群では肝臓及び血液で 0.010~0.015 $\mu\text{g/g}$ 認められたほかは、いずれの組織も 0.005 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。高用量群では肝臓、腎臓及び卵巣で残留放射能が 0.114~0.498 $\mu\text{g/g}$ 認められたほかは、いずれの組織も 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

投与後 24 時間の尿中の主な成分は高極性の化合物であり、未変化のプロピコナゾールは認められなかった。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は、92.5~96.7%TAR で、尿中への排泄が雄で 53.9~59.1%TAR、雌で 61.0~62.6%TAR であった。投与後 144 時間の呼気中への排泄率は 0.05~0.14%TAR と僅かであった。(参照 3、13)

(2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- ^{14}C] プロピコナゾールを 0.5 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)~(4)] において「低用量」という。) で単回静脈内投与若しくは単回経口投与、50 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)~(4)] において「高用量」という。) で単回経口投与、又はプロピコナゾールの非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe- ^{14}C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与 (以下 [1. (2)] において「反復投与」という。) し、動物体内運命試験が実

施された。

①分布

最終投与 120 又は 168 時間後の組織中放射能濃度は、低用量を投与した動物の肝臓で 0.007~0.022 µg/g の放射能の分布が認められたほかは、ほとんどの組織で検出限界未満であった。高用量を投与した動物では低用量を投与した動物よりも組織への高い残留放射能が認められた。(参照 3、13)

②代謝

投与後 120 又は 168 時間の尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。尿及び糞中の主要代謝物は表 1 に示されている。(参照 3、13)

表 1 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	試料	性別	プロピコ ナゾール	代謝物
単回静脈	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	5.3	X(12.1)、I(1.7)、J(0.4)
			雌	9.0	I(17.5)、X(0.7)、B(1.1)
		糞	雄	n.d.	X(0.9)、K(0.7)
			雌	n.d.	X(0.9)、K(0.5)
単回経口	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	X(2.7)、J(1.6)
			雌	n.d.	X(3.9)、J(4.0)
		糞	雄	0.9	X(1.1)、K(1.1)
			雌	1.4	K(0.8)
反復経口	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	J(4.4)、B(0.6)、I(0.5)
			雌	n.d.	n.d.
		糞	雄	1.3	K(0.7)、X(0.5)
			雌	1.2	n.d.
単回経口	50 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	n.d.
			雌	n.d.	X(7.9)
		糞	雄	0.7	n.d.
			雌	1.9	X(1.2)、K(0.8)、H(0.1)、Z(0.1)

注) 試料採取時間は投与後 168 時間、反復投与群では投与後 120 時間

n.d. : 検出されず

③排泄

単回及び反復投与群の投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 48 時間で 80.5~87.1%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中の排泄率は同程度であったが、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄の方が高い傾向が認められた。なお、呼気中への排泄は認められなかった。(参照 3、13)

表 2 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回静脈		単回経口		反復経口		単回経口	
投与量	0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	42.9	46.3	38.7	43.8	40.6	45.6	39.2	48.7
糞	41.8	39.0	50.2	37.9	48.4	39.9	47.9	37.0
ケージ洗浄液	4.9	8.5	7.0	12.5	6.5	9.8	5.6	8.4
ケージ内固形物	0.1	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.7	n.d.
呼気	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
合計	89.7	93.9	95.9	94.2	95.5	95.3	93.4	94.1

n.d. : 検出されず

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 3~4 匹) に [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。なお、吸収、分布及び排泄に雌雄差が認められていないことから、[1. (3) ~ (4)] においては雄のみが用いられた。

①吸収

a. 血中濃度推移

血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。(参照 3、13)

表 3 薬物動態学的パラメータ

T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr · µg/g)
1	0.0838	約 9	0.917

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④] における尿、胆汁及びカーカス¹中の残留放射能から推定された吸収率は、雄で約 86%であった。(参照 3、13)

②分布

組織中放射能濃度は、血漿中放射能の T_{max} である投与 1 時間後に高値を示し、肝臓 (0.684 µg/g)、腎臓 (0.253 µg/g)、副腎 (0.137 µg/g)、肺 (0.113 µg/g)、血漿 (0.083 µg/g) の順で高い分布が認められたが、投与 20 時間後には、いずれの組織も 0.15 µg/g 未満であった。(参照 3、13)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

③代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (3)④] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中には代謝物 K 及び J が尿で 1.7%TAR、胆汁で 4.8%TAR 同定されたほか、G と推定された代謝物が尿で 5.5%TAR、胆汁で 3.3%TAR 認められた。(参照 3、13)

④排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3～4 匹）に[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

放射能は主に胆汁中に排泄され、排泄試験 [1. (2)③] の結果から、主に胆汁を介して糞中に排泄され、腸肝循環していると考えられた。(参照 3、13)

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
尿	20.0
糞	5.94
胆汁	64.6
消化管	1.63
カーカス	1.60
ケージ洗浄液	2.72
合計	96.5

(4) ラット④

SD ラット（一群雄 3 又は 20 匹²）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 31.4 mg/kg 体重又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 32.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は 95.6～99.6%TAR で、標識体の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。

[tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群の投与後 24 時間の尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。尿中には未変化体であるプロピコナゾールは認められず、抱合体を含む多数の代謝物が認められた。糞中にはプロピコナゾールが認められ、主要代謝物 G 及び K のほか、抱合体を含む微量な代謝物が多数検出された。

プロピコナゾールはジオキソラン環のプロピル基が酸化されカルボン酸とな

² [tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では 20 匹、[phe-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では 3 匹が用いられた。

り、さらにジオキソラン環が開裂及び酸化された後、フェニル環が酸化され、抱合化され排泄されると考えられた。（参照 3、13）

表 5 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	プロピコナゾール	主要代謝物
尿	n.d.	G(11)、F(3)、Q* (3)、R*(3)、H(2)、I(2)、J(2)、P* (2)、W(2)、M* (1)
糞	3	G(2)、K(2)、B(1)

n.d. : 検出されず

* : グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として存在

プロピコナゾールのラットにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応（代謝物 B、X、D、E、F、G、H 及び I）、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応（代謝物 J 及び K）及び抱合体の生成、フェニル環の酸化反応（代謝物 M、P 及び Q）及び抱合体の生成、フェニル環とトリアゾール環を結ぶアルキル鎖の開裂反応（代謝物 Z）並びにグルタチオン抱合体からの硫黄化合物の生成であると考えられた。

(5) 畜産動物 (ヤギ)

①ヤギ①

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 1 頭）に [tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 5.0 mg ai/動物/日（飼料中濃度 4.4 mg/kg に相当）で 10 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

乳汁及び肝臓中の残留放射能中には代謝物 W、J 及び CGA-104284 がそれぞれ最大で 39.0、16.0 及び 5.6%TRR 認められた。

最終投与後約 24 時間で 69%TAR が尿、21%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5）

表 6 最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度		プロピコナゾール	代謝物* (%TRR)
	µg/g	%TAR	µg/g	
脂肪	大網	<0.008	<0.01	
	骨格	<0.008	<0.01	
筋肉	大腰筋	0.011	0.01	
	脚	0.009	0.01	
腎臓		0.029	0.01	
肝臓		0.096	0.014	J(16.0)、CGA-104284(3.0)
脳		<0.009	<0.01	
心臓		0.014	<0.01	

血液	-	0.12	/	/
乳汁 [#]	0.015	0.18	n.d.	W(39.0)、J(12.8)、CGA-104284(5.6)

n.d. : 検出されず / : 分析されず - : 詳細不明

[#] : 総残留放射能濃度は投与 6 日後試料、代謝物は投与 3、6 及び 10 日後の試料を混合して分析された。

* : 酸加水分解後に同定された

②ヤギ②

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 2 頭）に [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 125 mg ai/動物/日（飼料中濃度 67 又は 92 ppm に相当）で 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中にはプロピコナゾール並びに代謝物 B 及び K が認められたが、乳汁中ではプロピコナゾールは検出されなかった。代謝物 B 及び K の最高値は、代謝物 B が脂肪中の 33.4%TRR、代謝物 K は筋肉中の 35.5%TRR であった。

最終投与後約 6 時間で 48~56%TAR が尿、38~39%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5）

表 7 最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度 µg/g	プロピコナゾール %TRR	代謝物(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
				有機抽出画分	水溶性画分	
脂肪	大網	0.08	19.9	B(33.4)、K(30.7)	7.9	1.5
	腎周囲	0.08	/	/	/	/
筋肉	大腰筋	0.08	2.0	K(35.5)、B(15.7)	23.3	1.1
	脚	0.08	/	/	/	/
腎臓		2.53	4.4	K(17.3)、B(8.8)	17.4	1.3
肝臓		3.83	12.4	B(18.6)、K(14.1)	17.8	4.8
胆嚢		2.98	/	/	/	/
心臓		0.15	/	/	/	/
血液		0.30	/	/	/	/
乳汁	1 日後	0.12	/	/	/	/
	2 日後	0.13	/	/	/	/
	3 日後	0.14	/	/	/	/
	4 日後	0.22	n.d.	K(24.4)、B(23.8)	n.d.	7.3

n.d. : 検出されず / : 分析されず

注 : 総残留放射能は平均値、プロピコナゾール及び代謝物の %TRR は、高値を示した一頭の結果を記載した。

③ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 2 匹）に [tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 32.2 又は

35.4 mg ai/動物/日³（飼料中理論濃度 30 ppm に相当）で 7 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与約 20 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

10%TRR 以上検出された代謝物は K 及び W であり、代謝物 K の最高値は腎臓中の 16.6%TRR、代謝物 W の最高値は乳汁中の 65.8%TRR であった。

最終投与後約 6 時間で 65.6～67.3%TAR が尿、20.8～21.1%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5）

表 8 最終投与約 20 時間後の試料中残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能濃度	プロピコナゾール	代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
	µg/g	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分	
脂肪（大網及び腎周囲）	0.022	17.9	W(17.2)、K(16.4)、J(1.4)	n.d.	21.4
筋肉（大腰筋及び脚）	0.088	n.d.	W(58.6)、K(6.7)	n.d.	2.9
腎臓	0.282	4.8	W(22.6)、K(16.6)、G(3.9) [†] 、J(1.2)、B(1.1)、X(0.6)	15.9	3.4
肝臓	0.645	3.2	K(16.1)、W(3.5)、J(2.4)、B(1.9)、X(1.0)	9.0	34.1
乳汁*	0.151	0.12	W(65.8)、K(2.4)、X(0.38)、J(0.18)	14.0	n.d.

n.d. : 検出されず

/ : 分析されず

* : 投与後 3～4 日に採取

[†] : 抱合体のみ

注 : プロピコナゾール及び代謝物濃度は抱合体も含んだ値

プロピコナゾールのヤギにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応（代謝物 B、X、F 及び G）、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応（代謝物 J 及び K）及びフェニル環とトリアゾール環を結ぶアルキル鎖の開裂反応（代謝物 W）であると考えられた。

(6) 畜産動物（ニワトリ）

①ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ（雌 2 羽）に [tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 5 mg ai/動物/日（飼料中濃度 53.6 又は 47.4 mg/kg に相当）で 16 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度は表 9 に示されている。卵黄及び卵白中の残留放射能は、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 11～15 日

³ 検体摂取量は、平均摂取量を用いて食品安全委員会にて算出した。

後、[phe-¹⁴C]プロピコナゾール投与群では投与 13～15 日後に最高値に達し、その後、減少した。

また、最終投与後約 24 時間で 94.1～103%TAR が排泄物中から回収された。
(参照 4、5)

表 9 最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度

試料		[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール
		総残留放射能濃度 (μg/g)	
卵*	卵黄	1.18	0.870
	卵白	0.985	0.790
肝臓		1.59	1.82
腎臓		1.44	2.03
皮膚		0.278	0.18
筋肉		0.405	0.072
脂肪		0.142	0.191
血液		0.666	0.187

* : [phe-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 11 日後、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 15 日後に採取した。

②ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ (雌 4 羽) に[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 10 mg ai/動物/日 (飼料中濃度 63～77 mg/kg に相当) で 8 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

肝臓、腎臓、筋肉 (大腿部)、皮膚及び脂肪中並びに卵 (卵黄及び卵白) にはプロピコナゾール、代謝物 B 及び K が認められ、それぞれの最高値は代謝物 B が卵白中の 52.5%TRR、代謝物 K が筋肉 (大腿部) 中の 85.0%TRR であった。
(参照 4、5)

表 10 最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度 μg/g	プロピコナゾール %TRR	代謝物(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
				有機抽出画分	水溶性画分	
肝臓		3.24(3.94)	1.5	K(59.2)、B(2.9)	12.6	17.8
腎臓		3.33(4.19)	1.9	K(44.3)、B(1.9)	11.1	17.9
筋肉	大腿部	0.32(0.40)	7.4	K(85.0)、B(2.1)	2.5	2.3
	胸	0.28(0.33)				
脂肪 (腎周囲)		1.11(0.98)				
皮膚及び脂肪		0.56(0.59)	40.1	K(43.1)、B(4.0)	0.5	1.8
卵*	卵黄	1.74	12.4	K(51.3)、B(9.1)	-	-
	卵白	1.50	27.8	B(52.5)、K(18.5)	-	-

/: 分析されず -: 詳細不明 *: 投与 6 日後に採取

注: 代謝物の同定が行われた一個体の結果を記載した。なお、各組織の総残留放射能の平均値は()に記載した。

プロピコナゾールのニワトリにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応(代謝物 B)、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応(代謝物 J 及び K) であると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦(品種: Svenno) に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 125 g ai/ha で散布し、処理 5 時間、11、25 及び 49 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布は表 11、処理 49 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

未変化のプロピコナゾールは経時的に減少し、水溶性の代謝物が増加したが、種子中には、11 日後(0.20 mg/kg)、25 日後(0.29 mg/kg) そして 49 日後(0.39 mg/kg) と経時的に増加した。

処理 49 日後の麦わらには遊離の代謝物 B が 22.7% (0.322 mg/kg) 及び代謝物 K が 10.6% (0.151 mg/kg)、種子中には代謝物 Y が 53.8%TRR (0.210 mg/kg) 認められた。(参照 3、5、13)

表 11 処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布

試料採取 (処理後時間/日)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		総残留放射能 (%TRR)		
		mg/kg	%TRR	有機抽出 画分	水溶性画分	抽出残渣
5 時間	3.7	3.43	92.6	3.7	3.3	0.4
11 日	1.4	0.392	28.0	13.2	49.8	9.0
25 日	0.9	0.088	9.8	8.1	70.1	12.0

表 12 処理 49 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物 (%TRR)		総残留 放射能 (%TRR) 抽出残渣
		mg/kg	%TRR	有機抽出	水溶性画分	
麦わら	1.42	0.180	12.7	B(22.7)、K(10.6)	B [#] (9.6)	19.0
もみ殻	2.67	0.248	9.3	B*(22.6)、K(5.3)	B [#] (13.3)	22.8
種子	0.39	0.002	0.5	B*(1.2)、K(0.6)	Y(53.8)	13.0

*: B 以外の代謝物との混合物の合計

[#]: 配糖体

(2) 小麦②

小麦（品種：Butte86）に[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 113 g ai/ha（1 倍処理区）及び 544 g ai/ha（5 倍処理区）で 1 回茎葉散布し、播種 46 及び 111 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各処理区の各部位における総残留放射能濃度は表 13 に示されている。

5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。未変化のプロピコナゾールは 0.8～17.2%TRR であり、水溶性画分中の主要成分は代謝物 B 及び X のグルコース配糖体及びマロニルグルコース配糖体として検出された。播種 46 日後の地上部及び播種 111 日後の麦わらの水溶性画分の酸加水分解後にアグリコンとして代謝物 B が 25.7 及び 10.4%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 3、5、13）

表 13 各処理区の各部位における総残留放射能濃度（mg/kg）

処理区	播種 46 日後	播種 111 日後		
	地上部	麦わら	もみ殻	穀粒
1 倍区	0.844	3.45	0.156	0.119
5 倍区	3.78	16.9	0.280	0.154

表 14 5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取 (播種 後日)	試料	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物(%TRR)		抽出 残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分*	
46	地上部	3.78	0.651	17.2	B(0.4)、J(0.3)、 K(0.3)、A'(0.3)、 X(0.1)、C(0.1)	B(25.7)、X(3.6)、 J+K(2.4)、 C(1.4)、A'(0.3)	17.2
111	麦わら	16.9	1.52	9.0	J(1.5)、B(1.1)、 C(0.8)、X(0.3)、 K(0.1)、A'(0.1)	B(10.4)、X(2.7)、 C(2.2)、 J+K(1.6)、A'(0.9)	36.3
	もみ殻	0.28	0.011	3.9	B(1.0)、J(0.8)、 K(0.8)、X(0.2)	X(5.3)、B(4.8)	64.4
	穀粒	0.15	0.001	0.8	J(0.3)、B(0.2)、 X(0.1)	B+X(2.6)	86.5

*：酸加水分解後に得られたアグリコン

(3) 水稻

水稻（品種：Labelle）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 250 g ai/ha で播種 67 及び 83 日後の 2 回茎葉散布し、1 回目処理 1 時間後、2 回目処理直前（1 回目処理 16 日後）及び最終処理 42 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されてい

る。

残留放射能中の未変化のプロピコナゾールは、根、茎及び玄米でそれぞれ 72.6%TRR、27.6%TRR 及び 27.7%TRR であった。玄米では代謝物 V が 35.3%TRR、茎では代謝物 B の配糖体が 12.2%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 5）

表 15 最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
			有機抽出画分	水溶性画分	
茎	5.24	27.6	B(4.4)	B*(12.2)、K*(1.8)	26.5
もみ殻	2.83	46.8	B(3.7)	B*(9.7)、K*(1.3)	19.2
玄米	0.285	27.7	B(2.2)	V(35.3)、Y(1.5)、B*(0.2)	17.9
根	0.060	72.6	n.d.	n.d.	9.1

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(4) らっかせい①

らっかせい（品種：Florigiant）を砂壤土を入れたポットに移植し、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを移植 5、12 及び 17 週間後の計 3 回（1 及び 3 回目：350 g ai/ha、2 回目：315 g ai/ha）散布し、移植 5、10、12、17 及び 19 週間後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 16、茎葉中の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

残留放射能は主に茎葉から検出された。子実中での残留放射能は[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区で[phe-¹⁴C] プロピコナゾール処理区よりも高かったことから、トリアゾール環とフェニル環のアルキル結合が切れた後、トリアゾール由来の代謝物が子実に移行したと考えられた。茎葉中には代謝物 K の配糖体が 12%TRR 検出されたが、そのほかに単独で 10%TRR を超える化合物は認められなかった。

また、ポットの土壌については残留放射能は低く、最大値は移植 17 週間後の 0～7.6 cm 層で 21 mg/kg であった。（参照 3、13）

表 16 各試料中の残留放射能分布

標識化合物	処理回数	試料採取 (処理後週)	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	有機抽出画分	水溶性画分	抽出残渣
					(%TRR)		
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	1	5	茎葉	13	86	3	9
		10	茎葉	1	21	46	8

	2	12	茎葉	1	21	52	10
		12	茎葉	5	69	16	9
		17	茎葉 殻 子実	2 0.07 0.18	16 28 4	78 48 103	11 20 7
	3	17	茎葉 殻 子実	3.3 0.06 0.17	59 20 3	32 60 85	10 18 5
		19	茎葉 殻 子実	2.9 0.09 0.33	27 15 2	55 51 89	8 15 5
[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	1	5	茎葉	19	83	1	9
		10	茎葉	1	21	57	12
		12	茎葉	1	23	52	13
	2	12	茎葉	6	68	13	8
		17	茎葉 殻 子実	2 0.05 0.04	20 31 30	66 39 50	13 26 19
		17	茎葉 殻 子実	6.5 0.03 0.03	63 51 20	25 34 43	11 28 21
	3	19	茎葉部 殻 子実	4.4 0.09 0.05	25 31 24	54 36 61	14 19 14

表 17 茎葉中の総残留放射能及び代謝物

標識 化合物	処理 回数	試料採取 (処理 後週)	総残留 放射能	有機抽出画分		水溶性画分		
				プロピコナ ゾール	K、[B]、 [C]及び [X]	K	K*	[B]*、[C]* 及び [X]*
[tri- ¹⁴ C] プロピコ ナゾール	1	5	%TRR	72	2	—	—	—
			mg/kg	9.36	0.26			
		10	%TRR	11	4	1	5	28
			mg/kg	0.11	0.04	0.01	0.05	0.28
		12	%TRR	11	3	1	4	29
			mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.04	0.29
	2	12	%TRR	56	2	5	2	8
			mg/kg	2.8	0.1	0.25	0.1	0.4
		17	%TRR	8	5	1	10	52
			mg/kg	0.16	0.1	0.02	0.2	1.04
	3	17	%TRR	44	6	1	5	19
			mg/kg	1.45	0.198	0.033	0.165	0.627
19		%TRR	18	8	0.2	12	41	
		mg/kg	0.522	0.232	0.006	0.348	1.19	
[phe- ¹⁴ C] プロピコ	1	5	%TRR	89	1	—	—	—
			mg/kg	16.9	0.19			
		10	%TRR	9	5	2	12	27

ナゾール	12	mg/kg	0.09	0.05	0.02	0.12	0.27	
		%TRR	11	3	1	5	36	
		mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.05	0.36	
	2	12	%TRR	57	4	1	1	10.8
			mg/kg	3.42	0.24	0.06	0.06	0.648
		17	%TRR	8	4	1	7	32
			mg/kg	0.16	0.08	0.02	0.14	0.64
	3	17	%TRR	45	3	1	3	13
			mg/kg	2.93	0.195	0.065	0.195	0.845
		19	%TRR	17	6	0.5	7	46
			mg/kg	0.748	0.264	0.022	0.308	2.02

[] : 推定化合物 * : 配糖体 - : 分析せず

(5) らっかせい②

らっかせい（品種不明）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 170 g ai/ha で葉面に散布（14 日間隔で計 8 回）し、1、2、4 及び 8 回目処理後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 18、茎中の総残留放射能及び代謝物は表 19 に示されている。

残留放射能は葉から子実へ移行し、成熟期（8 回処理 16 日後）の試料中では水溶性画分に大部分の残留放射能（61～95%TRR）の分布が認められた。茎中には未変化のプロピコナゾール、10%TRR を超える代謝物として B 及び K が存在し、代謝物は大部分が配糖体として存在していることが示された。また、成熟期子実中の水溶性画分の酸加水分解後には代謝物 W（82%TRR）が検出された。（参照 5）

表 18 各試料中の残留放射能分布

処理回数	試料採取 (処理後日数又は処理後時間)	試料	総残留放射能 濃度 (mg/kg)	有機抽出 画分	水溶性画分	抽出残渣
				(%TRR)		
1	5 日	茎	5.59	45	28	29
	14 日	茎	0.96	14	46	12
2	1 時間	茎	6.48	76	11	9
4	14 日	茎	2.05	18	72	12
8	1 時間	茎	6.29	31	63	11
		さや	1.26	25	71	19
		子実	8.91	1	103	2
	16 日	茎	11.7	14	69	14
		さや	2.37	18	61	16
		子実	14.3	<1	95	2

表 19 茎中の総残留放射能及び代謝物

処理回数	試料採取 (処理後日数又は処理後時間)	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール (%TRR)	代謝物(%TRR)
1	5 日	5.59	30	B*(14)、F(5)、K+B(3)、G(2)、K* (2)、J(2)
	14 日	0.96	n.d.	B* (24)、K* (10)、F(8.1)、J(3.1)
2	1 時間	6.48	54	B* (3)、K+B(1)、F(0.9)、G(0.7)、J(0.4)
4	14 日	2.05	7.4	K* (25)、B* (21)、F(6)、J(5)、G(3)、K+B(3)
8	1 時間	6.29	20	K* (27)、B* (22)、F(6)、J(5)、G(3)、K+B(2)
	16 日	11.7	5	B* (31)、K* (17)、J(9)、F(4)、G(2)、K+B(2)

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(6) らっかせい③

らっかせい (品種 : Florigiant) を砂壤土を入れたポットに移植し、[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 170 g ai/ha で葉面に散布 (7~14 日間隔で計 8 回) し、最終処理 14 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は葉から子実 (2.29 mg/kg) へ移行し、子実中の主要代謝物は代謝物 Y の配糖体であった。(参照 5)

(7) にんじん

にんじん (品種 : Danvers Half-Long) に [phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 124 g ai/ha (標準処理区) 又は 1,240 g ai/ha (10 倍処理区) で散布 (1 週間隔で収穫 14 日前まで計 4 回) し、最終処理 14 日後の根茎部及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 20 に示されている。

全処理区において残留放射能の主要成分は、未変化のプロピコナゾールであった。代謝物 B が葉で 12.1%TRR (0.714 mg/kg) 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。(参照 3、5、13)

表 20 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
標準	根茎	0.076	0.043	56.0	B の配糖体*(2.8)、B(2.5)、K(1.3)、C(0.6)	25.8
10 倍		0.826	0.620	75.0	B(1.9)、B の配糖体* (1.5)、K(0.6)	29.0
標準	葉	5.90	3.64	61.7	B(12.1)、B の配糖体* (4.4)、K(2.4)、C(0.6)	4.2
10 倍		57.8	52.7	91.2	B(2.2)、B の配糖体* (2.2)、K(1.2)、C(0.4)	3.7

* : B の配糖体と複数の未同定代謝物の合計

(8) ぶどう

ぶどう（品種：Riesling 及び Sylvaner）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 14～18 日間隔で計 4 回散布（0.025 g ai/L、処理量不明）し、最終処理 30 及び 63 日後の葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 63 日後に未変化のプロピコナゾールは 16.0%TRR 認められたほか、水溶性画分に代謝物 K 及び B の配糖体が 10%TRR 以上認められた。また、有機抽出画分及び水溶性画分の加水分解後に代謝物 J がそれぞれ 20.4%TRR 及び 29.2%TRR 認められたほか、10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

（参照 5）

(9) セロリ

セロリ（品種：Tall Utah 52/70）を砂壤土を入れたポットに移植し、[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 560 g ai/ha（標準処理区）又は 1,400 g ai/ha（5 倍処理区）で葉面散布（標準処理区：50%成熟した時期、5 倍処理区：50%成熟した時期及びその 16 日後）し、成熟期の植物体（標準処理区：処理 7 日後、5 倍処理区：処理 61 日後）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 21 に示されている。

残留放射能の主要成分は、未変化のプロピコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 5）

表 21 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	総残留放射能濃度 (mg/kg)	有機抽出画分(%TRR)		水溶性画分(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
		合計	プロピコナゾール	合計	代謝物	
標準	0.854	94.9	94.6	2.7	n.d.	2.4
5 倍	3.12	89.3	88.6	4.8	K*(1.9)、B*(1.4)、J*(1.1)	5.9

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(10) 後作物

[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールのエタノール溶液を 168 g ai/ha の用量で厚さ 20 cm 砂壤土の上部 5 cm に混和し、らっかせい (品種 : Florunner) を播種し、試料を採取した。その直後に後作物として、いずれも播種約 10 週間後の小麦 (品種 : Florida 301) 又はとうもろこし (品種 : G-4444) が移植され、試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料及び採取時期は表 22、各作物における試料中の総残留放射能及び代謝物画分は表 23 に示されている。

いずれの作物でも放射能が土壌から植物体へ移行し、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区は[phe-¹⁴C] プロピコナゾール処理区と比較して残留放射能がいずれの作物の試料においても高く、特に子実及び種子で顕著であった。小麦の茎葉部の抽出画分中には、プロピコナゾール並びに代謝物 B 及び K が認められた。水溶性画分の総残留放射能が高かったことから、代謝物は配糖体を形成していると考えられた。各作物茎葉部の抽出画分を酸加水分解し、代謝物の性質を検討したところ、オレフィン体及びケトン体と推定される化合物が 2~19%TRR 及び 13~35%TRR 検出され、オレフィン体は代謝物 K に、ケトン体は代謝物 B に由来すると考えられた。

土壌中の残留放射能は、大部分が表面から 7.6 cm の層に検出され、経時的な減少が認められた。残留放射能中の主な成分は、未変化のプロピコナゾールであり、処理 290 日後に約 50%TRR 認められた。(参照 3、5、13)

表 22 試料及び採取時期

作物	採取時期 (処理後日数/播種又は移植後日数)	試料
らっかせい	処理 151 日後 /播種 137 日後	茎葉
		殻
		子実
とうもろこし	処理 252 日後 /移植 101 日後	茎葉
		穂軸
		子実
小麦	処理 290 日後 /移植 139 日後	茎葉
		もみ殻
		種子

表 23 各作物における試料中の残留放射能分布

作物	試料	[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール				[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール			
		総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	%TRR			総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	%TRR		
			抽出画 分	水溶性 画分	抽出残 渣		抽出画 分	水溶性 画分	抽出残 渣
らっかせい	茎葉	1.07	6.8	56.6	14.2	0.431	13.7	67.6	23.0
	殻	0.761	18.3	52.6	22.5	0.287	22.8	24.2	26.8
	子実	2.50	1.6	96.6	3.2	0.064	15.8	44.8	11.3
小麦	茎葉	1.01	16.5	54.8	15.1	0.400	17.5	58.2	20.5
	もみ殻	1.93	8.1	53.7	13.8	0.261	35.2	22.0	30.1
	種子	1.58	1.3	68.3	6.9	0.090	18.7	51.2	30.5
とうもろこし	茎葉部	0.893	14.2	63.9	21.4	0.541	16.5	58.6	24.3
	穂軸	0.097	42.3	44.3	18.9	0.067	45.1	37.2	23.6
	子実	0.338	1.4	96.4	7.9	0.012	—	—	—

— : 分析せず

プロピコナゾールの植物体内における代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による代謝物 B、C 及び X の生成、ジオキソラン環の開裂による代謝物 K の生成、トリアゾール環とフェニル環間結合の開裂を経て代謝物 W 及び Y が生成すると推定され、代謝物 B、C、X 及び K は植物体中で大部分は配糖体を形成すると考えられた。

(11) トマト(代謝物W)

トマト(品種不明)に ¹⁴C-W を 20~30 mg ai/kg で表面に塗布又は注入し、処理 2 週間後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は 19.4 mg/kg であり、主な残留成分は代謝物 Y の配糖体(80%TRR)であった。残留放射能中に W は認められなかった。(参照 5)

(12) 小麦 (代謝物W)

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 3.7 mg ai/kg 又は ¹⁴C-W を 0.75 mg ai/kg で土壌に混和した後に小麦 (品種: Calanda) を播種し、播種 25 日後まで経時的に植物体 (地上部) 及び土壌を試料として採取して、植物体内運命試験が実施された。

植物体 (地上部) 及び土壌の残留放射能分布は表 24 に示されている。

[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区では根からの吸収は僅かであり、植物体 (地上部) で認められた残留放射能中の主な成分は、未変化のプロピコナゾールであった。一方、¹⁴C-W 処理区では植物体 (地上部) で認められた残留放射能中の W は僅かであり、代謝物 Y 及び配糖体 (いずれも量は不明) が認められたことから、W は速やかに代謝物 Y に代謝され配糖体として地上部に移行すると考えられた。(参照 5)

表 24 植物体 (地上部) 及び土壌の残留放射能分布

処理区	試料採取 (処理 後日)	試料	総残留放 射能濃度	抽出画分	プロピコナ ゾール 又は W	抽出残渣
			(mg/kg)		(%TRR)	
[tri- ¹⁴ C] プロピコ ナゾール	3	植物体 (地上部)	2.7	97.6	32.6	2.4
		土壌	4.1	-	-	-
	7	植物体 (地上部)	0.9	96.1	17.9	3.9
		土壌	3.9	-	-	-
	25	植物体 (地上部)	2.2	94.3	13.9	5.7
		土壌	4.4	-	-	-
¹⁴ C-W	3	植物体 (地上部)	5.5	99.1	5.1	0.9
		土壌	0.7	-	-	-
	7	植物体 (地上部)	9.0	97.3	-	2.7
		土壌	0.7	-	-	-
	25	植物体 (地上部)	27.1	99.4	6.3	0.6
		土壌	0.3	-	-	-

— : 分析せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

微砂質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 0.15 mg/kg 乾土 (125

g ai/ha) で処理後混和し、19.4±0.5℃の暗所で 120 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験、又は 29 日間の好氣的条件の後、湛水した嫌氣的条件下で 90 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下において、プロピコナゾールは、処理 119 日後に 43.2% TAR であった。分解物は I、K 及び W が 2.2%、5.2% 及び 27.0% TAR 認められた。プロピコナゾール及び分解物の好氣条件下での推定半減期は、表 25 に示されている。分解物 W は、非抽出性化合物のため算出できなかった。

好氣的/嫌氣的湛水条件下においては分解が緩慢で、W、I 及び K 以外の分解物は認められなかった。(参照 3、13)

表 25 好氣的土壤におけるプロピコナゾール及び分解物の推定半減期

化合物	推定半減期 (日)
プロピコナゾール	29.1
I	1.5
K	2.4
W	-

-: 算出されず (試験期間中に W は継続的に増加したことから、半減期は求められず)

(2) 好氣的土壤中及び好氣的/好氣的湛水土壤中運命試験

微砂質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C] プロピコナゾール、[phe-¹⁴C] プロピコナゾール又は [dio-¹⁴C] プロピコナゾールを 1 mg/kg 乾土で土壤処理し、25℃の暗所で好氣的土壤中運命試験及び好氣的/好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理方法及び試験条件は表 26、好氣的条件下非滅菌土壤中のプロピコナゾールの推定半減期は表 27 に示されている。

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを処理した土壤において、好氣的条件下でプロピコナゾールは処理 364 日後に 4.8% TAR であり、分解物 X 及び W は 5.4 及び 23.6% TAR、CO₂ は 3.1% TAR 検出された。好氣的湛水条件下では、好氣的条件に比べて分解は緩やかで、プロピコナゾールは、処理 84 日後に 68.3% TAR であり、分解物 X 及び W はそれぞれ 10.1 及び 1.9% TAR、CO₂ が 0.1% TAR であった。滅菌土壤を用いた好氣的条件下では、処理 12 週間後のプロピコナゾール量は試験開始時から変化が認められず、分解物はほとんど検出されなかったことから、土壤中におけるプロピコナゾールの分解は好氣的微生物によるものと考えられた。

[phe-¹⁴C] プロピコナゾール又は [dio-¹⁴C] プロピコナゾールを処理した土壤においては、プロピコナゾールのほかに推定分解物 C が最大で 13.8 ~ 16.9% TAR 検出されたほか、さらに分解が進み、CO₂ が 42.0 ~ 45.8% TAR 検出された。(参照 3、13)

表 26 処理方法及び試験条件

標識化合物	[tri- ¹⁴ C]プロピコナゾール			[phe- ¹⁴ C]プロピコナゾール	[dio- ¹⁴ C]プロピコナゾール
	好氣的	好氣的湛水*	好氣的	好氣的	好氣的
培養条件	好氣的	好氣的湛水*	好氣的	好氣的	好氣的
土壤	非滅菌	非滅菌	滅菌	非滅菌	非滅菌
期間	52 週間	12 週間	12 週間	24 週間	24 週間

* : 30 日間の好氣的条件の後、湛水条件に変換した

表 27 好氣的条件下非滅菌土壤中のプロピコナゾールの推定半減期

標識化合物	推定半減期 (日)
[tri- ¹⁴ C]プロピコナゾール	70
[dio- ¹⁴ C]プロピコナゾール	43
[phe- ¹⁴ C]プロピコナゾール	47

(3) 好氣的土壤中運命試験 (ほ場)

微砂質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 373 g ai/ha で処理し、処理 379 日後まで経時的に試料を採取し、好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験終了時まで土壤中の残留放射能の 75% TAR 以上が表層から深度 30 cm に分布していたことから、垂直方向への移動性は小さいと考えられた。

土壤深度 0~7.5 cm までに検出されたプロピコナゾールは処理 379 日後に 6.1% TAR であった。主要分解物 C、X 及び W は処理後 379 日までにそれぞれ最大で 3.1、17.3 及び 14.2% TRR 認められ、ほ場におけるプロピコナゾールの推定半減期は約 2 週間であった。

プロピコナゾールのほ場及び好氣的条件下での容器内における代謝経路は同様と考えられ、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による分解物 C 及び X 並びにジオキソラン環及びフェニル環が開裂したトリアゾール W が主要分解物であった。(参照 3、13)

(4) 土壤吸着試験

プロピコナゾールを用いて、3 種類の土壤 [砂質埴壤土 (福島及び高知)、埴壤土 (和歌山) 及び壤質砂土 (宮崎)] における土壤吸着試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 7.57~66.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 505~3,810 で、移動性は低いと考えられた。(参照 3、13)

表 28 プロピコナゾールの土壌吸着試験概要

土性	砂質埴壤土		埴壤土	壤質砂土
採取場所	福島	高知	和歌山	宮崎
K_F^{ads}	19.6	18.1	66.7	7.57
$K_F^{ads_{OC}}$	1,820	1,570	3,810	505

K_F^{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_F^{ads_{OC}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを pH4（酢酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（マレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように褐色容器に加えた後、50±1℃で最長 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においても分解はほとんど認められなかったことから（回収率：97.7～99.9%）、プロピコナゾールは緩衝液中で安定であり、25℃での推定半減期は1年以上と算出された。（参照 3、13）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸）に[phe-¹⁴C]プロピコナゾールを 10.8 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 30 日間、キセノン光（平均 506 W/m²、波長 300～800 nm、12 時間毎に明暗のサイクル）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 30 日後の回収率は、照射区で 96.3～104% TAR であり、主要成分はプロピコナゾール（照射区：88.4% TRR）で、その他に 4 種の未同定分解物（1.0～3.4% TAR）が認められた。

光照射区の推定半減期は 249 日、太陽光換算（東京、春）では 637 日であった。暗所対照区では加水分解は認められなかった。（参照 3、13）

(3) 水中光分解試験（自然水）

pH 7.02 の滅菌自然水（池水、英国）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 0.96 mg/L となるように添加し、24.7～25.3℃で最長 23 日間、キセノン光（0～7 日：28.4 W/m²、10～23 日：32.8 W/m²、波長 300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 23 日後の回収率は、照射区で 97.3～100.6% TAR であった。主要成分はプロピコナゾール（照射区：25.8% TAR）であり、10% TAR 以上の分解物として V 及び W がそれぞれ最大で 16.4 及び 16.5% TAR 認められ、CO₂ の生成は、最大で 9.3% TAR であった。そのほかに 5% TAR 未満の分解物が多数認められた。

主要な分解経路は、分解物 V 及び W を経由した CO₂ の生成と考えられた。
 光照射区の推定半減期は 13.8 日、太陽光換算（東京、春）では 58.1 日であった。暗所対照区では分解は認められなかった。（参照 3、13）

5. 土壌残留試験

沖積埴壌土（北海道）及び火山灰軽埴土（茨城）を用いて、プロピコナゾールを分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 3、13）

表 29 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.5 mg/kg ¹⁾	沖積埴壌土	約 115
		火山灰軽埴土	約 188
ほ場試験	500 g ai/ha ²⁾	沖積埴壌土	約 181
		火山灰軽埴土	約 120

1) 純品、2) 乳剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験（国内）

国内において、小麦等を用いてプロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は散布 21 日後に収穫された大麦の種子で認められた 0.5 mg/kg であった。

（参照 3、13）

(2) 作物残留試験（海外）

海外において、水稻等を用いて、プロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫されたパセリ（乾燥）の 21 mg/kg であった。

（参照 12）

(3) 後作物残留試験（海外）

プロピコナゾール乳剤を処理した大豆及び水稻のほ場で小麦、とうもろこし、さつまいも、テンサイ、レタス並びにキャベツ又はプロピコナゾールを処理した水稻の水田で小麦、ソルガム、キャベツ及びさつまいもが栽培され、プロピコナゾール及び代謝物 Z の骨格を含む化合物を分析対象とした後作物残留試験が実施された。プロピコナゾールはいずれの後作物においても検出限界未満 (<0.05mg/kg) であった。Z の骨格を含む化合物は、後作 1 作目の小麦の葉 (0.06~0.72 mg/kg)、麦わら (0.24 mg/kg)、ソルガムの牧草 (0.05~0.14

mg/kg) 及びソルガム穀粒 (0.06~0.07 mg/kg) で検出された。(参照 5)

(4) 畜産物残留試験

ホルスタイン種泌乳牛 (一群雌 4 頭) にプロピコナゾールを 28 日間カプセル経口 (原体 : 15、75 及び 150 mg/kg 飼料、0.33、1.65 及び 3.30 g/頭/日に相当) 投与し、最終投与日まで経時的に採取した乳汁、投与 14、21 及び 28 日後に採取したテンダーロイン、ラウンド肉、腎臓、肝臓及び脂肪並びに投与 27 日後の血液を用いて畜産物残留試験が実施された。プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物の合計が分析対象とされた。

結果は別紙 5 に示されている。

プロピコナゾールは乳汁中には検出されず、代謝物を含む最大総残留量は 150 mg/kg 飼料投与群の投与 14 日後の 0.11 µg/g であった。

組織中のプロピコナゾールの最大残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の投与 28 日後の肝臓における 0.66 µg/g であった。代謝物を含む最大総残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の投与 14 日後の腎臓における 6.5 µg/g であった。(参照 13)

7. 一般薬理試験

プロピコナゾールを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 3、13)

表 30 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 Irwin 法	ICR マウス	雌雄各 5 0、12、20、30、45、70 (静脈内) ¹⁾	12	20	認知力、運動性、筋緊張及び反射性の低下並びに姿勢異常 70 mg/kg 体重投与群で雄 3 例及び雌 1 例が死亡
	筋弛緩及び運動協調性 Rota-rod 法	ICR マウス	雄 8~12 0、30、100、300 (経口) ²⁾	100	300	300 mg/kg 体重投与群で落下例の有意な増加
	一般症状	日本白色種 ウサギ	雄 3 0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	10	25	行動、筋緊張及び瞳孔反射の抑制並びに散瞳、体性神経症状等
	脳波麻酔下	日本白色種 ウサギ	雄 3 5、10、20、30 (静脈内) ¹⁾	—	5	皮膚及び深部脳波の高振幅、徐波化傾向

	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	60	—	影響なし
	レキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 40	0、2、8 (静脈内) ¹⁾	2	8	睡眠時間の延長 12時間で影響消失
呼吸・循環器系	呼吸、血 圧、血 流量、心拍 数、心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、10、25 (静脈内) ¹⁾	—	10	呼吸抑制、血圧、血流量及び 心拍数の低下 25mg/kg 体重投与群で全例が 死亡
		雑種 イヌ	性別不 明、4	0、600 (腹腔内) ²⁾	—	600	600 mg/kg 体重投与群で呼吸 数、心拍数及び血流量の減少 傾向、血圧低下、心電図で Q- T 時間の延長傾向 4 例中 2 例が死亡
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	10	25	散瞳
	瞬膜収縮、 血圧、心拍 数	雑種 ネコ	性別 不明 4	0、1,000 (腹腔内) ²⁾	—	1,000	上顎交感神経刺激及びノルア ドレナリン投与による瞬膜収 縮の抑制、迷走神経刺激及び アセチルコリン投与による降 圧反応の抑制
	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 3	$1 \times 10^{-10} \sim$ 1×10^{-4} (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-8} g/mL	1×10^{-7} g/mL	単独作用なし ヒスタミン及びアセチルコリ ンによる収縮を抑制
	摘出 輸精管	SD ラット	雄 3	$1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-8} g/mL	1×10^{-7} g/mL	単独作用なし アドレナリンによる収縮を抑 制
消化器系	小腸 輸送能	SD ラット	雄 6	0、2、4、8、16 (静脈内) ¹⁾	—	2	輸送能抑制
		ICR マウス	雄 12	0、30、100、 300 (経口) ²⁾	300	—	影響なし
	肝機能	SD ラット	雄 16	0、16、32 (静脈内) ¹⁾	16	32	ICG 排泄に影響なし AST 及び ALT の上昇
骨格筋	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25 (静脈内) ¹⁾	25	—	影響なし	
血液凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5、10、25 (静脈内) ¹⁾	25	—	影響なし	

溶媒は、¹⁾ : PEG、²⁾ : コーン油
- : 設定できず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロピコナゾール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。（参照 3、13）

表 31 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	783	509	体重減少又は体重増加抑制、下痢、流涙、歩行異常、横臥、腹臥及び自発運動の低下又は鎮静 雄：720 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,520	1,520	1,000 mg/kg 体重で横臥及び腹臥 全ての投与群で鎮静化、呼吸困難、粗毛及び円背位 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	548	576	横臥、腹臥、腹ばい歩行、よろめき歩行、自発運動の低下及び鎮静化 雌雄：417 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,490	1,490	鎮静化、呼吸困難、粗毛及び横臥 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：800 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	毒性所見なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	呼吸困難、粗毛及び円背位 死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 3 匹	>6,000	>6,000	毒性所見なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		立毛、下痢、異常姿勢及び自発運動の低下 死亡例なし
		>5,840	>5,840	

プロピコナゾールの代謝物 B 及び K を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 3、13）

表 32 急性毒性試験概要（代謝物 B 及び K）

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	439	立毛、うずくまり、呼吸困難 雌で自発運動の減少 雄：死亡例なし 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
K		SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000～ 2,000	>1,000	うずくまり、自発運動の減少、呼吸困難、雄で出血様の鼻汁

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
					雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与 5～6 時間後に歩行異常等が認められた。100 mg/kg 体重以上投与群で認められた立毛、下痢及び歩行異常は一般毒性の症状と考えられた。脳重量及び神経病理学的検査で変化は認められなかった。

本試験における神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重、一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3、13）

表 33 急性神経毒性試験（原体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重	・歩行異常、活動性低下、活動性亢進、円背位、呼吸数の増加/不整、下痢及び爪先歩行（投与 5～6 時間後）	・切迫と殺（2 例、投与当日） ・活動性低下、低体温、蒼白、呼吸数の増加/不整、立毛、鼻周囲の汚れ、尿による汚れと湿潤及び鎮静化（投与 5～6 時間後） ・掉尾反射延長（投与当日）
100 mg/kg 体重以上	・立毛（投与 5～6 時間後）	・下痢及び爪先歩行（投与 5～6 時間後）
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Himalayan ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽微な刺激性が認められたが洗眼で症状は軽減した。皮膚に対しては軽度の刺激性が認められた。

Pirbright white モルモットを用いた皮膚感作性試験（Optimization 法）が実施され、感作性は陰性であった。また、Himalayan Spotted モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は中等度であった。（参照 3、7、13）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、240、1,200 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		240 ppm	1,200 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.9	76.1	462
	雌	16.8	77.6	481

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与による一般状態、病理組織学的検査、脳重量、眼科学的検査及び聴覚検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,200 ppm (76.1 mg/kg 体重/日)、雌で 240 ppm (16.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7、13)

表 35 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Hb 減少 ・TP、Alb、α1-Glob、α2-Glob、β-Glob 及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP、α1-Glob、α2-Glob、β-Glob 及び GGT 増加 ・A/G 比減少 ・脾臓のヘモジデリン沈着の程度の増強[§]
1,200 ppm 以上	1,200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
240 ppm		毒性所見なし

[§]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 17週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、20、500、850、1,450 及び 2,500 ppm、雌；0、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 17 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 17 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	850 ppm	1,450 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	65	112	194	352
	雌	3.4	85	—	—	434

—：投与群なし

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加等、2,500 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大及び壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (2.7 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、9、13)

表 37 17 週間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞空胞化 (脂肪化) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 及び AST 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大及び壊死
1,450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞壊死 	
850 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 減少 	
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大[§] 	500 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

/: 投与群なし

§: 500 ppm では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 40 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、500、850、1,450 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された⁵。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	500 ppm	850 ppm	1,450 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2.8	71	121	199	360

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 20 ppm (2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、13)

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

⁵ 2 年間発がん性試験 (マウス) [11. (3)] で認められた肝臓への影響を確認するために本試験が実施された。

表 39 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
2,500 ppm	・ 体重増加抑制
1,450 ppm 以上	・ ALT 増加 ・ 肝細胞空胞化（脂肪化）
850 ppm 以上	・ SDH 増加 ・ 肝細胞壊死
500 ppm 以上	・ Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大
20 ppm	毒性所見なし

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.34	6.89	35.3
	雌	1.65	7.56	35.7

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で胃幽門部の粘膜面リンパろ胞増加が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 250 ppm (6.89 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,250 ppm (35.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3、6、7、13）

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 5 匹、回復群⁶は雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.17	1.9	8.4
	雌	0.19	1.9	8.9

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

⁶ 対照群及び 250 ppm 投与群について回復試験群が設定された。

本試験において、250 ppm 投与群の雄で胃粘膜うっ血等が、雌雄で十二指腸粘膜うっ血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.9 mg/kg 体重/日、雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6、7、13）

表 42 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
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・胃粘膜うっ血 ・十二指腸粘膜うっ血 ・空腸粘膜うっ血 ・回腸粘膜うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・十二指腸粘膜うっ血及び出血
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：いずれの所見についても有意差はないが投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 43 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.60	18.1	96.5
	雌	4.57	23.3	131

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

対照群、投与群ともに生存率は低かった⁷が、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂質沈着、同群の雌で Glu 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：4.57 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 3、6、7、9、13）

⁷ 死亡率は対照群の雄が 43%及び雌が 60%、投与群で 36～51%

表 44 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ TP 増加、Glu 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ BUN 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 腓外分泌部萎縮 ・ 子宮内腔拡張 ・ 肺泡沫状マクロファージ
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞脂質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glu 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 45 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.0	49.4	344
	雌	10.8	55.6	340

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 46 に、肝腫瘍の発生頻度は表 47 に示されている。

腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄の肝臓において肝細胞腺腫（多発性）及び肝細胞癌（多発性）の発生頻度が統計学的に有意に増加した。一方、同群の雌では、対照群との間に有意差は認められず、雌では発がん性は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（10.0 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（55.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6、7、9、13）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(9)]を参照。）

表 46 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡数増加、生存率低下 ・体重増加抑制 ・Hb 及び MCHC 減少 ・AST、ALT 及び ALP 増加 ・肝細胞脂肪沈着、空胞化、類洞の拡張/うっ血、慢性炎症細胞浸潤[§]、肝細胞壊死[§]及びクッパー細胞色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・尿 pH 低下 ・Ht 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大、空胞化、肝細胞脂肪沈着、類洞の拡張/うっ血
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大[§] ・好酸性変異細胞巣[§] 	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した

注：病理ピアレビューを反映

表 47 2年間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	500	2,500	0	100	500	2,500
投与群 (ppm)								
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
肝細胞腺腫	14	5*	10	17	4	0	2	4
肝細胞腺腫 (多発性)	4	6	3	17**	0	0	0	3
肝細胞癌	13	7	13	15	1	1	0	2
肝細胞癌 (多発性)	2	0	1	11*	0	0	0	1
血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher 検定：*:p<0.05、**:p<0.01

注：病理ピアレビューを反映

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（雄、9 及び 53 週間中間と殺群並びに血液生化学検査群：いずれも一群 10 匹、発がん性試験群：一群 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 850 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 18 か月間発がん性試験⁸が実施された。

⁸ 2年間発がん性試験（マウス）[11. (3)] の高用量投与群の雄で肝腫瘍が認められたことから、試験実施施設での対照群における背景データの収集及び投与群での肝臓の病理組織学的検査を目的とした追加試験として実施された。

表 48 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	500 ppm	850 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	11.0	59.0	108

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 49 に、肝腫瘍の発生頻度は表 50 に示されている。

腫瘍性病変として、850 ppm 投与群で肝細胞腺腫が試験実施施設の背景データ（3/50～9/50）を超えて発生し、また統計学的にも有意な増加であった。肝細胞癌の発生頻度は背景データ（4/50～8/50）の範囲内であった。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞肥大が認められたので、雄の無毒性量は 100 ppm（11.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6、13）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(9)]を参照。）

表 49 18 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
850 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Chol 減少、SDH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝変異細胞巣、肝細胞単細胞壊死[§]及びクッパー細胞色素沈着
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した

表 50 18 か月間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

投与群（ppm）	0	100	500	850
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	1	0	3	10**
肝細胞癌	1	3	2	2
肝細胞腫瘍 [#] （腺腫＋癌）	2	3	5	12**

Fisher 検定：**;p<0.01

#：肝細胞腺腫及び肝細胞癌の両方を有する個体は認められなかった。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量：表 51 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 51 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	8.01	41.8	194
		F ₁	9.20	45.7	238
	雌	P	9.36	46.8	224
		F ₁	10.1	51.7	264

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄、児動物では 2,500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 8.01 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.36 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.20 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄 : 41.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 46.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 45.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 51.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、6、7、9、13)

表 52 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	2,500 ppm	・肝細胞明細胞性変化	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝細胞肥大	・肝細胞明細胞性変化 ・摂餌量減少
	500 ppm 以上	・肝細胞肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞肥大及び明細胞性変化 ・体重増加抑制 ・肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし 毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大	・出産児数減少 ・生存児数減少 ・体重増加抑制 ・哺育 7、14 及び 21 日生存率低下 ・矮小児増加 ・肝細胞肥大	
	500 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 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、30、90 及び 360/300⁹ mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

母動物に著しい毒性（運動失調、嗜眠、流涎及び体重増加抑制）が認められ

⁹ 360 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 日目（妊娠 11 日）に重度の毒性症状（嗜眠、運動失調、低体温等）が認められたため、投与量が 300 mg/kg 体重/日に減じられた。

た 360/300 mg/kg 体重/日投与群で、胎児の内臓異常（腎乳頭短小・欠損及び尿管拡張）が有意に増加した。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で口蓋裂及び胸骨の未骨化が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6、7、9、13）

表 53 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360/300 mg/kg 体重/日	・運動失調、嗜眠及び流涎	・腎乳頭短小 ・腎乳頭欠損 ・尿管拡張
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下	・口蓋裂 [§] ・胸骨の未骨化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：90 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、360/300 mg/kg 体重/日投与群で 2 例認められた。有意差は認められなかった。

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（雌、対照群：178 匹、投与群：189 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（ラット）[12. (2)] の 90 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂が認められたことから、再現性を確認することを目的に実施された。

投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

投与群の母動物では、先の試験 [12. (2)] と同様に著しい毒性（死亡、運動失調、昏睡状態、体重増加抑制等）がみられ、同群の胎児では低体重及び生存胎児数の有意な減少が認められた。

投与群においては、観察された胎児 2,064 例のうち異なる母動物由来の胎児 2 例に口蓋裂が認められたが、本試験における口蓋裂の発現頻度（0.1%）は、同一系統のラットの背景データの範囲（0～0.35%）内であった。（参照 3、6、7、13）

表 54 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・死亡 [§] （2 例） ・運動失調、昏睡状態、嗜眠、活動性低下、あえぎ呼吸、呼吸困難及び流涎 ・体重増加抑制及び摂餌量低下	・低体重 ・生存胎児数減少

[§]：有意差は認められなかった。

(4) 発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の胎児で水頭症（1 例）が認められたが、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、同群の胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 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 3、7、13）

表 55 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制及び摂餌量低下	・骨化遅延（指節骨及び踵骨）
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：統計処理は実施されていない

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、250 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等がみられ、400 mg/kg 体重/日投与群胎児で骨格変異（第 13 肋骨の完全形成）の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 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 3、6、7、13）

表 56 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・糞量減少、無糞及び軟便 ・流産又は早産 ・総死胚数増加	・骨格変異（第 13 肋骨完全形成）
250 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下	250 mg/kg 体重/日以下
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 発生毒性試験（ウサギ）②

チンチラ非近交系ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性

試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、180 mg/kg 体重/日投与群母動物で鎮静、同群の胎児で口蓋裂（1 例）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、7、13）

表 57 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	・鎮静 [#]	・口蓋裂（1 例） [§]
90 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計処理の有無は不明であるが検体投与の影響と判断した。

[§]：有意差は認められなかった。

1 3. 遺伝毒性試験

プロピコナゾールの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験、宿主経由試験、チャイニーズハムスターを用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験及び核異常試験、チャイニーズハムスター及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験並びにマウスを用いた染色体異常試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 58 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロピコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、7、13）

表 58 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	25～400 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 株)	25～2,030 µg/0.1 mL in DMSO (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	20～5,120 µg/0.1 mL in DMSO (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	62.5～1,000 µg/プレート (-S9) 62.5～2,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	20～5,120 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性

		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D7)	10~270 µg/mL in DMSO (+/-S9)	陰性
UDS 試験		SD ラット (雄、1 匹) (初代培養肝細胞)	0.67~83.5 µg/mL	陰性
		ヒト線維芽細胞	0.077~9.6 nL/mL in DMSO	陰性
遺伝子突然変異試験		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	7.81~125 µg/mL	陰性
染色体異常試験		ヒト末梢血リンパ球 (健常者、例数不明)	11.3~180 µg/mL (+/-S9)	陰性
細胞形質転換試験		マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	1.16~18.5 µg/mL (72 時間暴露)	陰性
宿主 経路	復帰突然変異試験	NMRI マウス (性別及び匹数不明) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 株)	0、350、700、1,400 mg/kg 体重	陰性
		DBA マウス (性別及び匹数不明) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0、496 mg/kg 体重	陰性
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)	0、255、510、1,020 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	核異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)	0、251、502、1,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、308、615、1,230 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、80、160、320 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	マウス (精原細胞) (系統及び匹数不明)	0、166、498 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		マウス (精母細胞) (系統及び匹数不明)	0、166、498 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 20 匹)	0、165、495 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 B 及び K の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 59 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であった。(参照 3、13)

表 59 遺伝毒性試験概要（代謝物 B 及び K）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株)	313～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株)	313～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レット (+/-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) マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、プロピコナゾールのマウス、ラット及びヒト CAR3 への結合性を検討するために、COS-1 細胞（サル腎臓由来）を用いたラット、マウス及びヒト CAR3 のレポーター遺伝子試験が実施された。

ラット及びマウスの CAR3 は、プロピコナゾール 3～30 µM の添加により、用量依存的な転写活性の上昇が認められ、30 µM では対照群の 40～60 倍であった。ヒト CAR3 は、プロピコナゾール 30 µM の添加により対照群の 3 倍程度の転写活性の上昇が認められた。（参照 13）

(2) 肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討

① マウス初代培養肝細胞

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、ICR マウスの初代培養肝細胞にプロピコナゾール 0.2～500 µM を添加後、96 時間後の細胞増殖活性及び P450 活性等が検討された。プロピコナゾール 125 及び 500 µM 処理した肝細胞には顕著な細胞毒性が認められたため、処理濃度 0.2～25 µM について解析が実施された。CAR の核内移行を促進する PB 10～1,000 µM についても検討された。（参照 13）

a. 細胞増殖活性

プロピコナゾール処理 72 時間後に BrdU を添加し、24 時間後の BrdU 標識細胞数が検討された。

プロピコナゾール 25 μM 処理によって BrdU 標識細胞指数に増加が認められた。PB 処理では、100 μM 添加では BrdU 標識細胞数は増加、1,000 μM 添加では減少が認められた。

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

プロピコナゾール処理 96 時間後の *Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の発現量が定量 PCR により測定され、対照に比べて mRNA は、最大で 1.5 及び 2.1 倍の増加が認められた。処理 96 時間後のタンパクレベルの発現に変化は認められなかった。

PB 処理では、*Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の発現量は最大で 2 倍程度の増加が認められた。

②ヒト培養肝細胞

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、ヒト肝細胞（73 歳男性から単離）の初代培養系にプロピコナゾール 0.2~500 μM を添加後、96 時間後の細胞増殖活性及び P450 活性等が検討された。プロピコナゾール 125 及び 500 μM 処理した肝細胞には顕著な細胞毒性が認められたため、処理濃度 0.2~25 μM について解析が実施された。CAR の核内移行を促進する PB 10~1,000 μM についても検討された。（参照 13）

a. 細胞増殖活性

プロピコナゾール処理 72 時間後に BrdU を添加し、24 時間後の BrdU 標識細胞数が検討された。

プロピコナゾール又は PB 処理のいずれにおいても BrdU 標識細胞指数に変化は認められなかった。

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

プロピコナゾール処理 96 時間後の *CYP2B6* 及び *CYP3A4* の発現量が定量 PCR により測定され、対照に比べて mRNA は、最大で 1.9 及び 3.4 倍の増加が認められた。処理 96 時間後のタンパクレベルの発現に変化は認められなかった。

PB 処理では、*CYP2B6* 及び *CYP3A4* の発現量は最大で 4.0 及び 8.6 倍の増加が認められた。

(3) 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝薬物代謝酵素誘導について検討が実施された。ICR マウス（一群雄 6 匹）に 14 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）投与を行い、

採取した肝臓中の肝薬物代謝酵素の測定、代謝産物の測定及びチトクローム P450 分子種の同定が実施された。なお、陽性対照として PB を同様に混餌 (850 ppm) 投与し比較された。

表 60 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群	850 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	149	578

試験結果概要は、表 61 に示されている。

本試験において、プロピコナゾール 850 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加、P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 等の誘導が認められ、PB を投与した陽性対照群と類似した変化が認められた。LOH 誘導は認められたが、対照に対して 1.5~3 倍程度であり、ペルオキシゾーム増生物質とは異なると考えられた。したがって、プロピコナゾール投与によっては PB と類似の肝薬物代謝酵素の誘導が生じると考えられた。(参照 3、13)

表 61 試験結果概要

投与量\投与群	プロピコナゾール	PB
2,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加
850 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝腫大 P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 誘導 EROD、PROD、LOH、UDP-GT、GST 及び EH 誘導 TESH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝腫大 P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 誘導 EROD、PROD、LOH、UDP-GT、GST 及び EH 誘導 TESH 増加

(4) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (雄ラット及び雄マウスでの比較)

SD ラット (対照群: 雄 8 匹、投与群: 一群雄 6 匹) 及び B6C3F1 マウス (対照群: 雄 8 匹、投与群: 一群雄 6 匹) に 14 日間強制経口 (原体: 0、20、80、160 及び 320 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 溶液) 投与して、最終投与後に肝臓を採取して薬物代謝酵素系への影響等が検討された。

試験結果概要は、表 62 に示されている。

本試験において、雄ラット及び雄マウスでプロピコナゾール投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導された。雄ラットの肝臓を用いた *in vitro* での ECOD の酵素阻害試験が検討され、PB 投与で誘導される P450 アイソザイム阻害剤のメチラポンによって阻害が認められた。(参照 3、13)

表 62 試験結果概要

投与量\動物種	ラット	マウス
320 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • DNA 含量増加[#] • GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> • DNA 含量増加[#]
160 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • GST 増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝ミクロソーム画分タンパク及びリン脂質増加 • ECOD、EH 及び UDP-GT 増加
80 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝ミクロソーム画分タンパク及びリン脂質増加 • P450、ECOD、EH 及び UDP-GT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> • P450 及び GST 増加
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝比重量増加 • 滑面小胞体増殖[§]、自己貪食液胞数増加[§]、ライソゾーム増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝比重量増加 • 滑面小胞体増殖[§]、自己貪食液胞数増加[§]、脂肪滴[§]

: 対照群及び 320 mg/kg 体重/日投与群のみ測定された。

§ : 統計処理の有無は不明

(5) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討①

雄マウスにおける肝臓の細胞増殖能に対するプロピコナゾールの影響を検討する目的で、18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] における投与 9 週後の対照群及び 850 ppm 投与群（一群 10 匹）の肝臓を用いて増殖性細胞核抗原（PCNA）の免疫組織学的検索等による肝臓の細胞増殖能が検討された。

PCNA 陽性肝細胞標識率¹⁰は、対照群及び 850 ppm 投与群の間で差は認められなかった。（参照 3、13）

(6) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②

雄マウスの肝細胞増殖能に対するプロピコナゾールの影響を検討する目的で、ICR マウス（一群雄 5 匹）に最大 60 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与を実施し、経時的に肝細胞増殖への影響等を検討した。なお、陽性対照として PB を混餌（850 ppm）投与し比較した。

表 63 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②の平均検体摂取量

投与群	850 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	127	353

試験結果概要は、表 64 に示されている。

肝細胞肥大はプロピコナゾール投与群では小葉中心部において顕著であった

¹⁰ 単位面積当たりの肝細胞核数に対する PCNA 陽性細胞核数

が、PB 投与群では小葉中心部から中間帯で認められた。肝細胞分裂像は、プロピコナゾール投与群及び PB 投与群で投与開始後の早い時期に主に小葉中心部及び中間帯に認められ、BrdU 標識率増加が観察され、肝細胞の増殖活性亢進が示唆された。これらの変化は時間の経過とともに対照群と同等までに減少した。

本試験において、プロピコナゾール投与によって PB に類似した肝臓への影響が認められた。（参照 3、13）

表 64 試験結果概要

プロピコナゾール		PB
850 ppm	2,500 ppm	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 (投与 2～60 日後) ・ BrdU 標識率増加 (投与 1～4 日後) ・ 肝細胞肥大 (投与 1～60 日後) ・ 肝細胞壊死 (軽度) (投与 1～60 日後の合計) ・ 肝細胞有糸分裂増加 (投与 2～3 日後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 (投与 2～60 日後) ・ BrdU 標識率増加 (投与 1～7 日後) ・ 肝細胞肥大 (投与 1～60 日後) ・ 肝細胞壊死 (中等度) (投与 3～28 日後及び投与 1～60 日後の合計) ・ 肝細胞有糸分裂増加 (投与 2 日後) ・ 小葉中心性肝細胞空胞化 (投与 7～60 日後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 (投与 1～60 日後) ・ BrdU 標識率増加 (投与 1～7 日後) ・ 肝細胞肥大 (投与 1～60 日後) ・ 肝細胞壊死 (中等度) (投与 4～60 日後及び投与 1～60 日後の合計) ・ 肝細胞有糸分裂増加 (投与 2～4 日後)

(7) ラット中期肝発がん性試験

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用い、*N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) 15 mg/kg 体重を腹腔内投与し、投与 22 日後からプロピコナゾールの混餌 (原体: 0 及び 2,000 ppm) 又は PB の混餌 (500 ppm) 投与を 36、50 又は 78 日間実施し、肝臓切片の GGT 陽性病巣数の発生等を検討する中期肝発がん性試験が検討された。なお、陰性対照では DEN の代わりに生理食塩液が腹腔内投与された。

DEN 投与の有無にかかわらず、プロピコナゾール又は PB の投与によって肝絶対及び比重量増加 (有意差あり) 並びに肝臓切片の単位面積当たり及び個体当たりの GGT 陽性病巣数増加 (いずれも統計解析は実施されず) が認められた。プロピコナゾールの GGT 陽性病巣誘発能は PB よりも顕著であり、プロピコナゾールはプロモーション活性を有すると考えられた。（参照 3、13）

(8) エストロゲン受容体 (ER) への結合活性試験

2 年間発がん性試験 (マウス) [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験 (マウス) [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝発がんメ

カニズムを検討する目的で ER への結合活性が検討された。

①ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性

SD ラット（雌、匹数不明）の子宮の細胞質画分を調製し、³H 標識 17β-エストラジオール、プロピコナゾール 10^{-10} ~ 10^{-3} M を添加し、4°C で最長 20 時間競合反応させ、プロピコナゾールの ER への結合活性が検討された。

その結果、プロピコナゾールは 10^{-3} M の添加で 17β-エストラジオールと競合する可能性が示された。本試験条件下では陰性対照として用いたオクチルトリエトキシシラン 10^{-3} M の添加によっても 17β-エストラジオールと競合が認められたこともあり、プロピコナゾールの ER との結合活性の有無については、明確な結果が得られなかった。（参照 13）

②ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性（再評価）

SD ラット（雌、匹数不明）の子宮の細胞質画分を調製し、³H 標識 17β-エストラジオール、プロピコナゾール 6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} 及び 2.4×10^{-3} M を添加し、4°C で最長 20 時間競合反応させ、プロピコナゾールの ER への結合活性が再検討された。

1.2×10^{-3} M 以上では、検体の沈殿、浸透圧及び pH 変化並びにタンパクの凝集や受容体の不溶化等によって ER の性質が変化し、ER への結合性を評価できていないと考えられた。（参照 13）

ER への結合活性試験 [14. (8)①②] より、プロピコナゾールの ER との結合については、明確な結果が得られなかった。

(9) 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝発がんメカニズムを検討する目的で内分泌系への影響が検討された。卵巣摘出 SD ラット（一群雌 6 匹）を用い、3 日間連続経口（原体：0、175 及び 500 mg/kg 体重/日並びに 0 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：いずれも 0.5% Tween80-3% コーンスターチ溶液）投与して *in vivo* でのエストロゲン様作用の有無が検討された。陽性対照では 17α-エチニルエストラジオール 0.3 mg/kg 体重/日が投与された。

陽性対照では、子宮重量（湿重量及び正味重量）に増加が認められたが、プロピコナゾールを投与したラットには検体投与による影響は認められず、*in vivo* でエストロゲン様の作用は示さないと考えられた。（参照 13）

プロピコナゾールは、レポーター遺伝子試験により、ラット、マウス及びヒト CAR 結合能が示され、マウス及びヒトの初代培養肝細胞において、CAR で

制御される *Cyp2b10*、*Cyp3a11*、*CYP2B6* 及び *CYP3A4* の転写レベルでの発現上昇が認められた。プロピコナゾールは、雄のラット及びマウスにおいて PB で誘導される肝薬物代謝酵素の誘導作用が認められた。雄マウスの肝細胞増殖能については、PCNA 標識率は対照と投与群の間で差は認められなかったが、BrdU 標識率、肝細胞の有糸分裂の増加等が認められ、プロピコナゾール投与により肝細胞増殖能が亢進していると考えられた。ラットを用いた中期肝発がん性試験では、ラット肝に対してプロモーション活性を有することが示された一方で、遺伝毒性は陰性であった。これらを総合的に考えると、雄マウスで観察された肝腫瘍は、肝薬物代謝酵素の誘導及び細胞増殖能の亢進に関連していることが示唆された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロピコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたプロピ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、尿及び胆汁排泄率並びにカーカス中の残留放射能から推定された経口からの吸収率は、雄で約 86%であった。投与後 48 時間で 80%TRR 以上が尿及び糞中に速やかに排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。¹⁴C で標識したプロピコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、組織中ではプロピコナゾールのほかに、代謝物 B、J、K 及び W が 10%TRR を超えて認められ、それぞれ最大値は、B が 52.5%TRR（ニワトリ、卵白）、J が 16.0%TRR（ヤギ、肝臓）、K が 85.0%TRR（ニワトリ、筋肉）及び W が 65.8%TRR（ヤギ、乳汁）であった。代謝物 CGA-104284 はヤギのみで検出され、乳汁中で 5.6%TRR 及び肝臓で 3.0%TRR 認められた。

¹⁴C で標識されたプロピコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はプロピコナゾールであり、そのほか 10%TRR を超える代謝物として B、B の配糖体、J、K、K の配糖体、V、W 及び Y が認められた。代謝物 V 及び Y はラットの動物体内運命試験では生成せず、V は水稻の玄米中で 35.3%TRR、Y は小麦の種子中で 53.8%TRR (0.210 mg/kg) 認められた。後作物の残留放射能中には B 及び K に由来すると考えられる未同定代謝物が 10%TRR 以上認められた。

プロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施され、プロピコナゾールの国内ほ場の最大残留値は大麦の種子の 0.5 mg/kg、海外ほ場の最大残留値はパセリ（乾燥）の 21 mg/kg であった。

プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は、プロピコナゾールではホルスタイン種泌乳牛の肝臓の 0.66 µg/g、プロピコナゾール及び代謝物の合計では腎臓の 6.5 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、プロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、空胞化及び壊死：ラット及びマウス）及び消化管（十二指腸粘膜うっ血等：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に口蓋裂等が認められた。

植物体内運命試験（後作物を含む。）の結果、植物固有の代謝物 V 及び Y が 10%TRR を超えて認められ、これらはラットを用いた動物体内運命試験において

認められなかったが、代謝物 V 及び Y の急性毒性は弱い（参照 15）と考えられた。

家畜を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、J、K 及び W が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であった。

以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 65 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.9 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 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 65 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験	0、240、1,200、 6,000 ppm ----- 雄：0、15.9、 76.1、462 雌：0、16.8、 77.6、481	雌雄：76 雌雄：体重増加抑 制等	/	/	/	雄：76.1 雌：16.8 雌雄：体重増加抑 制等	雄：76.1 雌：16.8 雌雄：体重増加抑 制等
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 2,500 ppm ----- 雄：0、3.60、 18.1、96.5 雌：0、4.57、 23.3、131	雌雄：18 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	/	雌雄：3.6 雌雄：詳細不明	/	雄：3.60 雌：4.57 雄：肝細胞脂質沈 着 雌：Glu 減少等 (発がん性は認め られない)	雄：3.60 雌：4.57 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)
	2 世代繁 殖試験	0、100、500、 2,500 ppm ----- P 雄：0、8.01、 41.8、194 P 雌：0、9.36、 46.8、224 F ₁ 雄：0、9.20、 45.7、238 F ₁ 雌：0、10.1、 51.7、264	親動物及び児動物 雌雄：7 児動物：親動物に 影響のある用量で 体重増加抑制 繁殖性：35 繁殖性：生存率低 下	/	親動物及び児動物 雌雄：8 児動物：親動物に 影響のある用量で 体重増加抑制等	/	親動物 P 雄：8.01 P 雌：9.36 F ₁ 雄：9.20 F ₁ 雌：10.1 児動物 P 雄：41.8 P 雌：46.8 F ₁ 雄：45.7 F ₁ 雌：51.7	親動物 P 雄：8.01 P 雌：9.36 F ₁ 雄：9.20 F ₁ 雌：10.1 児動物 P 雄：8.01 P 雌：9.36 F ₁ 雄：9.20 F ₁ 雌：10.1

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			JMPR	米国	EU	豪州			
								親動物 雌雄：肝細胞肥大等 児動物 雌雄：肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：肝細胞肥大等 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
発生毒性試験①	0、30、90、360/300	母動物：90 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異 (口蓋裂が認められた)	母動物及び胎児：30 母動物：詳細不明 胎児：骨化遅延 (口蓋裂が認められた)	母動物及び胎児：30 母動物：詳細不明 胎児：骨化遅延 (口蓋裂が認められた)			母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨の未骨化等 (口蓋裂が認められた)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨の未骨化等	
発生毒性試験②	0、300	(口蓋裂が認められた)					(口蓋裂が認められた)	(催奇形性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
	発生毒性 試験③	0、30、100、300					母動物及び胎児： 100 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 100 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
マウス	17週間 亜急性毒 性試験	雄：0、20、500、 850、1,450、 2,500 ppm 雌：0、20、500、 2,500 ppm ----- 雄：0、2.7、65、 112、194、352 雌：0、3.4、85、 434			雌雄：2.7 雌雄：詳細不明		雄：2.7 雌：85 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：2.7 雌：85 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	90日間 亜急性毒 性試験	0、20、500、 850、1,450、 2,500 ppm 雄：0、2.8、71、 121、199、360					雄：2.8 雄：肝細胞肥大等	雄：2.8 雄：肝細胞肥大等
	2年間発 がん性試 験	0、100、500、 2,500 ppm 雄：0、10.0、 49.4、344 雌：0、10.8、	雌雄：11 雌雄：体重増加抑 制	雌雄：10 雄：肝臓の腫脹等	雌雄：詳細不明 (雄の肝臓で良性		雄：10.0 雌：55.6 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：10.0 雌：55.6 雄：肝腫大等 雌：肝細胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					農薬抄録 (参考)
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	
		55.6、340	発がん性 雌雄：59 (雄で肝細胞癌が 増加)		及び悪性腫瘍増 加)		(雄の肝で多発性 肝細胞腫瘍及び多 発性肝細胞癌が増 加) 雄：11.0	発がん性 雄：49.4 雌：340
	18 か月 間発がん 性試験	0、100、500、 850 ppm ----- 雄：0、11.0、 59.0、108				雄：肝細胞肥大 (肝細胞腺腫が増 加)	雄：11.0 雄：肝細胞肥大等 (肝細胞腺腫が増 加)	
ウサギ	発生毒性 試験①	0、100、250、 400	母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加 抑制等 胎児：過剰肋骨 (催奇形性は認め られない)				母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加 抑制等 胎児：第13肋骨 完全形成 (催奇形性は認め られない)	母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加 抑制等 胎児：口唇裂等 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、30、90、180				母動物及び胎児： 90 母動物：鎮静 胎児：口蓋裂	母動物：30 胎児：180 母動物：摂餌量減 少 胎児：毒性所見な し	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 (口蓋裂が認められた)	農薬抄録 (参考) (催奇形性は認められない)
			JMPR	米国	EU	豪州			
イヌ	90日間 亜急性毒 性試験	0、50、250、 1,250 ppm ----- 雄：0、1.34、 6.89、35.3 雌：0、1.65、 7.56、35.7	雌雄：6.9 雌雄：胃腸管への 刺激					雄：6.89 雌：35.7 雄：胃幽門部の粘 膜面リンパ球増 加 雌：毒性所見なし	雄：6.89 雌：7.56 雄：胃幽門部粘膜 面顆粒状変化等 雌：摂餌量減少
	1年間慢 性毒性試 験	0、5、50、250 ppm ----- 雄：0、0.17、 1.9、8.4 雌：0、0.19、 1.9、8.9	雌雄：1.9 雌雄：胃腸管への 刺激					雌雄：1.9 雌雄：十二指腸粘 膜うっ血等	雌雄：1.9 雌雄：胃粘膜うっ 血等
ADI (cRfD)			NOAEL：7 SF：100 ADI：0.07	NOAEL：10 UF：100 cRfD：0.1	NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019	NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019	
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2世代繁殖 試験	マウス2年間発が ん性試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	詳細不明	イヌ1年間慢性毒 性試験	イヌ1年間慢性 毒性試験	

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 /：記載なし

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
A'	1-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
B	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
C	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(1-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
D	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
E	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(1,2-ジヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
F	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-カルボキシエタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
G	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
H	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(カルボキシメタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
I	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-カルボキシ-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
J	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアルデヒド
K	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M	1-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
P	1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
Q	1-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
R	1-(モノクロロ,モノヒドロキシ-5-メチルチオフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
V	1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
W	1,2,4-トリアゾール
X	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール

記号	化学名
Y	1,2,4-トリアゾール-3-アラニン
Z	2,4-ジクロロ安息香酸
CGA-104284	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチレン

<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 (active ingredient)
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)]
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
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DEN	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドロラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
ER	エストロゲン受容体
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)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ラウリン酸 11-水酸化酵素及びラウリン酸 12-水酸化酵素
MCHC	平均赤血球血色素濃度
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数

PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TESH	テストステロン水酸化
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDP-GT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [分析部位] 年 度	試験 ほ場 数	使 用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロピコナゾール			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 [玄麦] 昭和62年度	1	333 ^{EC}	2	260	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	375 ^{EC}	2	204	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	333 ^{EC} 2回+250 ^{EC} 3回	5*	13	0.04	0.04	0.05	0.04
			5*	20	0.02	0.02	0.02	0.02
5*			27	0.01	0.01	0.01	0.01	
1	375 ^{EC} 5回	5*	14	0.01	0.01	0.02	0.02	
		5*	21	0.01	0.01	0.02	0.02	
		5*	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
大麦 [種子] 平成3年度	1	250~300 ^{EC}	1	45	<0.02	<0.02	0.01	0.01
			1	60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	1	375 ^{EC}	1	44	<0.02	<0.02	0.02	0.02
			1	60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
小麦 [玄麦] 平成11年度	1	333 ^{EC}	2	272	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	375 ^{EC}	5*	14	0.02	0.02	0.02	0.02
			5*	21	0.11	0.11	0.11	0.11
5*			28	0.03	0.03	0.04	0.04	
小麦 [玄麦] 平成15年度	1	333 ^{EC} 2回+375 ^{EC} 3回	5*	3	0.30	0.29	0.3	0.3
			5*	7	0.18	0.18	0.2	0.2
			5*	14	0.08	0.08	<0.1	<0.1
	1	500 ^{EC} 2回+375 ^{EC} 3回	5*	3	0.31	0.30	0.4	0.4
			5*	7	0.20	0.20	0.2	0.2
			5*	14	0.14	0.14	0.1	0.1
小麦 [玄麦] 平成15年度	1	256~313 ^{EC}	5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	22	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	250 ^{EC}	5*	7	0.1	0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
大麦 [種子] 平成15年度	1	375 ^{EC}	1	14*	0.4	0.4	0.6	0.6
			1	21	0.4	0.4	0.5	0.5
			1	28	0.2	0.2	0.3	0.3
	1	375 ^{EC}	1	14*	1.9	1.9	1.9	1.8
			1	21	0.5	0.4	0.5	0.5
			1	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
大麦 [種子] 平成16年度	1	250 ^{EC}	1	14*	0.1	0.1	<0.1	<0.1
			1	20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	29	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	250 ^{EC}	1	14*	0.2	0.2	0.2	0.2
			1	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

小麦 [玄麦] 平成15年度	1	333 ^{EC2} 回+250 ^{EC3} 回	5*	3	0.09	0.08	<0.1	<0.1
			5*	7	0.07	0.07	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成15年度	1	333 ^{EC2} 回+250 ^{EC3} 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成17年度	1	417 ^{EC2} 回+250 ^{EC3} 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成17年度	1	417 ^{EC2} 回+250 ^{EC3} 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

注) EC: 乳剤・粉剤及びくん煙剤は登録製剤ではない。

- ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >
米国

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*		
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数			
水稻 (玄米)	16	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 127 g ai/A [0.28 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	14	ほ場 A: 1.8, 2.1		
				21	ほ場 A: 1.4, 1.4		
				27	ほ場 A: 1.7, 2.1		
				34	ほ場 A: 1.1, 1.7		
				42	ほ場 A: 1.8, 2.1		
				36	ほ場 B: 3.9, 3.3		
				35	ほ場 C: 2.6, 1.5		
				14	ほ場 D: 1.1, 0.78		
				21	ほ場 D: 0.17, 0.76		
				28	ほ場 D: 0.57, 0.086		
				35	ほ場 D: 0.90, 0.85		
				45	ほ場 D: 0.35, 0.62		
				35	ほ場 E: 0.11, 0.77		
				34	ほ場 F: 5.0, 5.0		
				35	ほ場 G: 6.1, 6.5		
				35	ほ場 H: 0.14, 0.13		
				40	ほ場 I: 0.31, 0.64		
				37	ほ場 J: 0.13, 0.15		
				35	ほ場 K: 0.68, 0.81		
				35	ほ場 L: 1.0, 0.88		
		35	ほ場 M: 1.0, 1.0				
		49	ほ場 N: 0.13, <0.05				
		35	ほ場 O: 3.5, 4.3				
		35	ほ場 P: 1.5, 0.8				
				総使用量 635 g ai/A [1.4 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	35	ほ場 K: 3.9, 3.5	
				プロピコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	~70 g ai/A [~0.154 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~140 g ai/ha [~0.31 lb.ai/A])	36	ほ場 B: 2.4, 2.5
						35	ほ場 H: 0.13, 0.093
				40	ほ場 I: 0.53, 0.36		
				35	ほ場 P: 0.85, 2.5		

* 代謝物を含む総残留値 EC : 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
とうもろこし (子実)	24	プロピコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量 : ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	29	ほ場 A:<0.05, <0.05
				28	ほ場 B:<0.05, <0.05
				34	ほ場 C:0.057, 0.052
				32	ほ場 D:0.17, 0.061
				29	ほ場 E:<0.05, <0.05
				30	ほ場 F: <0.05, <0.05
				30	ほ場 G:0.066, 0.092
				30	ほ場 H: <0.05, <0.05
				9	ほ場 I:<0.05, <0.05
				16	ほ場 I:<0.05, <0.05
				23	ほ場 I:<0.05, <0.05
				30	ほ場 I:0.10, 0.078
				36	ほ場 I:<0.05, <0.05
				29	ほ場 J:<0.05, <0.05
				30	ほ場 K:0.068, <0.05
				30	ほ場 L:<0.05, <0.05
				30	ほ場 M:<0.05, 0.05
				30	ほ場 N:<0.05, <0.05
				9	ほ場 O:<0.05, <0.05
				16	ほ場 O:<0.05, <0.05
				23	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 O:<0.05, <0.05
				37	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 P:<0.05, <0.05
				30	ほ場 Q:<0.05, <0.05
				30	ほ場 R:<0.05, <0.05
				30	ほ場 S:<0.05, <0.05
				30	ほ場 T:0.06, <0.05
				30	ほ場 U:<0.05, 0.076
				29	ほ場 W:<0.05, 0.058
				30	ほ場 X:<0.05, <0.05
			~250 g ai/A [~0.56 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量 : ~ 1000 g ai/ha [~2.24 lb.ai/A])	29	ほ場 A:0.069, 0.062
				30	ほ場 F:0.061, 0.079
とうもろこし	2	プロピコナゾール 11.5%EC 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A]	30	ほ場 A:0.05, 0.05

(子実)		(1.04 lb/gal EC)	茎葉散布 4 回 (総使用量 : ~ 200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	29	ほ場 B:<0.05, <0.05
------	--	---------------------	--	----	-------------------

* 代謝物を含む総残留値 EC : 乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
とうもろこし (子実)	2	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A]	85	ほ場 A:<0.05, <0.05
				60	ほ場 B:<0.05, <0.05
			～50 g ai/A [～0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3回 (総使用量: ～150 g ai/ha [～0.33 lb.ai/A])	85	ほ場 A: <0.05
				60	ほ場 B:<0.05, <0.05
				85	ほ場 A: <0.05
				60	ほ場 B:0.07, 0.08
ソルガム (穀粒)	12	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 200 -225g ai/A [0.44 - 0.495lb.ai/A] 茎葉散布 1回	22	ほ場 A:1.0, 1.0
				20	ほ場 B:0.63, 0.79
				22	ほ場 C:1.0, 1.9
				21	ほ場 D:1.8, 2.3
				21	ほ場 E:1.2, 1.1
				21	ほ場 F:1.1, 0.91
				21	ほ場 G:0.91, 0.84
				21	ほ場 H:1.0, 0.86
				0	ほ場 I:2.3, 2.0
				7	ほ場 I:3.4, 2.4
				14	ほ場 I:2.8, 3.2
				21	ほ場 I:2.0, 2.1
				28	ほ場 I:2.0, 2.3
				0	ほ場 J:4.9, 4.2
				7	ほ場 J:3.3, 2.1
				14	ほ場 J:2.0, 1.3
				21	ほ場 J:1.6, 1.5
				28	ほ場 J:2.5, 2.0
				20	ほ場 K:0.56, 0.58
			18	ほ場 L:1.3, 1.3	
		～200 g ai/A [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 5回 (総使用量: ～1000 g ai/ha [～2.2 lb.ai/A])	20	ほ場 K:2.4, 2.1	
			18	ほ場 L:7.0, 7.1	

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	21	ほ場 A: 0.07, 0.08
				28	ほ場 A: 0.06, 0.06
				63	ほ場 A: <0.05, <0.05
				70	ほ場 A: 0.05, 0.05
				40	ほ場 B: <0.05, 0.07
				43	ほ場 C: 0.06, 0.07
				34	ほ場 D: 0.09, 0.10
				34	ほ場 E: 0.12, 0.14
				38	ほ場 E: 0.07, 0.10
				44	ほ場 E: <0.05, <0.05
				51	ほ場 E: <0.05, 0.05
				47	ほ場 F: <0.05, 0.12
				27	ほ場 G: <0.05, <0.05
				32	ほ場 H: <0.05, <0.05
				36	ほ場 I: <0.05, <0.05
				43	ほ場 J: 0.06, 0.084
				57	ほ場 K: <0.05, <0.05
				44	ほ場 L: <0.05, <0.05
				40	ほ場 M: 0.05, 0.17
				31	ほ場 N: 0.05, 0.10
				53	ほ場 O: <0.05, <0.05
43	ほ場 P: <0.05, <0.05				
49	ほ場 Q: <0.05, <0.05				
36	ほ場 R: <0.05, <0.05				
35	ほ場 S: <0.05, 0.07				
38	ほ場 T: <0.05, <0.05				
33	ほ場 U: <0.05, <0.05				

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	21	ほ場 A: <0.05, <0.05
				28	ほ場 A: <0.05, <0.05
				63	ほ場 A: <0.05, <0.05
				70	ほ場 A: <0.05, <0.05
				40	ほ場 B: <0.05, <0.05
				43	ほ場 C: <0.05, <0.05
				34	ほ場 D: <0.05, <0.05
				34	ほ場 E: <0.05, <0.05
				38	ほ場 E: <0.05, <0.05
				44	ほ場 E: <0.05, <0.05
				51	ほ場 E: <0.05, <0.05
				47	ほ場 F: <0.05, <0.05
				27	ほ場 G: <0.05, <0.05
				32	ほ場 H: <0.05, <0.05
				36	ほ場 I: <0.05, <0.05
				43	ほ場 J: <0.05, <0.05
				57	ほ場 K: <0.05, <0.05
				44	ほ場 L: <0.05, <0.05
				40	ほ場 M: <0.05, <0.05
				31	ほ場 N: <0.05, <0.05
				53	ほ場 O: <0.05, <0.05
43	ほ場 P: <0.05, <0.05				
49	ほ場 Q: <0.05, <0.05				
36	ほ場 R: <0.05, <0.05				
35	ほ場 S: <0.05, <0.05				
38	ほ場 T: <0.05, <0.05				
33	ほ場 U: <0.05, <0.05				

* 親化合物の残留値 EC : 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	21	ほ場 A:0.06, 0.12
				28	ほ場 A:0.07, 0.08
				63	ほ場 A:0.06, 0.07
				70	ほ場 A:<0.05, 0.05
				40	ほ場 B:0.07, 0.08
				43	ほ場 C:0.07, 0.07
				34	ほ場 D:0.19, 0.23
				34	ほ場 E:0.09, 0.10
				38	ほ場 E:0.29, 0.30
				44	ほ場 E:0.10, 0.15
				51	ほ場 E:0.10, 0.11
				47	ほ場 F:0.07, 0.07
				27	ほ場 G:0.13, 0.13
				32	ほ場 H:<0.05, <0.05
				36	ほ場 I:0.08, 0.13
				43	ほ場 J:0.16, 0.24
				57	ほ場 K:<0.05, <0.05
				44	ほ場 L:<0.05, <0.05
				40	ほ場 M:<0.05, 0.07
				31	ほ場 N:0.06, 0.07
				53	ほ場 O:<0.05, 0.06
43	ほ場 P:<0.05, <0.05				
49	ほ場 Q:0.05, 0.07				
36	ほ場 R:0.10, 0.15				
35	ほ場 S:0.09, 0.14				
38	ほ場 T:<0.05, 0.06				
33	ほ場 U:<0.05, <0.05				

* 代謝物を含む総残留値 EC : 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	21	ほ場 A: 0.08, 0.08
				28	ほ場 A: <0.05, <0.05
				63	ほ場 A: <0.05, <0.05
				70	ほ場 A: <0.05, <0.05
				40	ほ場 B: <0.05, <0.05
				43	ほ場 C: <0.05, <0.05
				34	ほ場 D: <0.05, <0.05
				34	ほ場 E: <0.05, <0.05
				38	ほ場 E: <0.05, <0.05
				44	ほ場 E: <0.05, <0.05
				51	ほ場 E: <0.05, <0.05
				47	ほ場 F: <0.05, <0.05
				27	ほ場 G: <0.05, <0.05
				32	ほ場 H: <0.05, <0.05
				36	ほ場 I: <0.05, <0.05
				43	ほ場 J: <0.05, <0.05
				57	ほ場 K: <0.05, <0.05
				44	ほ場 L: <0.05, <0.05
				40	ほ場 M: <0.05, <0.05
				31	ほ場 N: <0.05, <0.05
				53	ほ場 O: <0.05, <0.05
43	ほ場 P: <0.05, <0.05				
49	ほ場 Q: <0.05, <0.05				
36	ほ場 R: <0.05, <0.05				
35	ほ場 S: <0.05, <0.05				
38	ほ場 T: <0.05, <0.05				
33	ほ場 U: <0.05, <0.05				

* 親化合物の残留値 EC : 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	13	プロトコナル 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A])	91	ほ場 A:0.07, 0.08
				81	ほ場 B: 0.08, <0.05, <0.05, <0.05
				75	ほ場 C:<0.05, <0.05
				78	ほ場 D:<0.05, <0.05
				86	ほ場 E:<0.05, <0.05
				82	ほ場 F:<0.05, <0.05
				74	ほ場 G:<0.05, <0.05
				64	ほ場 H: <0.05, <0.05
				74	ほ場 I:<0.05, <0.05
				69	ほ場 J:<0.05, <0.05
				54	ほ場 K:<0.05, <0.05
				78	ほ場 L:<0.05, <0.05
				85	ほ場 M:0.06, 0.07
				75	ほ場 C:<0.05
			64	ほ場 H:<0.05	
			54	ほ場 K:<0.05, <0.05	
			85	ほ場 M:0.18, 0.08	
			54	ほ場 K:0.06, <0.05, 0.13, <0.05	
			85	ほ場 M:0.19, 0.26	
			70	ほ場 B:0.11, 0.11, 0.10, 0.13	
			74	ほ場 G:<0.05, <0.05	
54	ほ場 K:0.10, 0.05				
85	ほ場 M:0.55, 0.32				
		～100 g ai/A [0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A])			
		～150 g ai/A [0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～300 g ai/ha [～0.67 lb.ai/A])			
		～250 g ai/A [0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回			
		～250 g ai/A [0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～ 500 g ai/ha [～1.1 lb.ai/A])			

* 代謝物を含む総残留値 EC：乳剤

米国 (続き)

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
だいず (子実)	14	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~75 g ai/A [~0.17 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A])	56	ほ場 A:0.37, 0.23
				52	ほ場 B:0.11, 0.13
				67	ほ場 C:0.10, 0.14
				59	ほ場 D:0.18, 0.34
				60	ほ場 E:0.16, 0.19
				73	ほ場 F:0.31, 0.32
				69	ほ場 G:0.14, 0.21
				50	ほ場 H:0.25, 0.20
				51	ほ場 I:0.13, 0.11
				41	ほ場 J:0.31, 0.28
				99	ほ場 K:0.12, 0.06
				79	ほ場 L:0.14, 0.19
				49	ほ場 M:0.16, 0.15
			52	ほ場 N:0.08, 0.14	
			~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~300 g ai/A [~0.66 lb.ai/A])	56	ほ場 A:0.36
				67	ほ場 C:0.25
73	ほ場 F:0.25, 0.24				
69	ほ場 G:0.34				
99	ほ場 K:0.14				
49	ほ場 M:0.36				
52	ほ場 N:0.21				
~225 g ai/A [~0.51 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~450 g ai/A [~1.02 lb.ai/A])	51	ほ場 I:0.12, 0.12			
だいず (子実)	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~75 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~104 g ai/A [~0.23 lb.ai/A])	45	ほ場 A:0.27, 0.28
				56	ほ場 B:0.20, 0.19
だいず (子実)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~104 g ai/A [~0.23 lb.ai/A])	30	ほ場 A:0.15, 0.14
					ほ場 B:0.12, 0.10
					ほ場 C:0.59, 0.67
					ほ場 D:0.17, 0.18
			~78 g ai/A [~0.172 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])	30	ほ場 A:0.19, 0.21
					ほ場 B:0.17, 0.23
					ほ場 C:0.86, 0.94
					ほ場 D:0.23, 0.26

			<p>~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])</p>	30	ほ場 A:0.75, 0.78
					ほ場 B:0.64, 0.68
					ほ場 C:1.4, 1.4
					ほ場 D:0.64, 0.56

* 代謝物を含む総残留値 EC : 乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
ラッカセイ (仁)	8	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～50 g ai/A [～0.11 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量：～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A]) 再処理期間14日	7	ほ場 A:0.06, 0.07
				13	ほ場 A:0.05, 0.10
				20	ほ場 A:0.06, 0.08
				7	ほ場 B:<0.05, <0.05
				14	ほ場 B: <0.05, <0.05
				22	ほ場 B: 0.07, <0.05
				5	ほ場 C:<0.05, 0.06
				13	ほ場 C:0.05, <0.05
				21	ほ場 C:<0.05, 0.06
				7	ほ場 D:<0.05, <0.05
				14	ほ場 D: <0.05, <0.05
				21	ほ場 D: <0.05, <0.05
				7	ほ場 E:0.05, 0.06
				14	ほ場 E: 0.07, 0.06
				21	ほ場 E:0.07, 0.08
				7	ほ場 F:<0.05, 0.06
				14	ほ場 F:0.06, <0.05
				21	ほ場 F:0.06, 0.07
		7	ほ場 G: <0.05, <0.05		
		15	ほ場 G: <0.05, <0.05		
		21	ほ場 G: <0.05, <0.05		
		7	ほ場 A:0.15		
		13	ほ場 A:0.10		
		20	ほ場 A:0.12		
		7	ほ場 B:0.05		
		14	ほ場 B: 0.08		
		22	ほ場 B: 0.07		
5	ほ場 C:0.05				
13	ほ場 C:0.06				
20	ほ場 C:<0.05				
7	ほ場 F:0.08				
14	ほ場 F:0.08				
21	ほ場 F:0.12				
7	ほ場 G: 0.07				
14	ほ場 G: 0.10				
21	ほ場 G: 0.06				
		総使用量：～563 g ai/A [～ 1.30 lb.ai/A] 茎葉散布	14	ほ場 H: 0.06	

* 代謝物を含む総残留値 EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*		
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数			
てんさい (根部)	11	プロピコナゾール 45.1%WP 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A: <0.05, 0.22		
				23	ほ場 A: <0.05, 0.09		
				0	ほ場 B: 0.11, <0.05		
				7	ほ場 B: <0.05, 0.09		
				14	ほ場 B: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 B: 0.07, <0.05		
				28	ほ場 B: <0.05, 0.17		
				0	ほ場 C: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 C: 0.08, <0.05		
				0	ほ場 D: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 D: <0.05, <0.05		
				0	ほ場 E: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 E: <0.05, <0.05		
				0	ほ場 F: <0.75, 0.88		
				21	ほ場 F: <0.05, 0.12		
				0	ほ場 G: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 G: <0.05, <0.05		
				0	ほ場 H: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 H: <0.05, <0.05		
				0	ほ場 I: <0.05, <0.05		
				21	ほ場 I: <0.05, <0.05		
			0	ほ場 J: <0.05, <0.05			
			21	ほ場 J: <0.05, <0.05			
			0	ほ場 K: <0.05, 0.09			
			7	ほ場 K: <0.05, <0.05			
			14	ほ場 K: 0.11, 0.13			
			21	ほ場 K: <0.05, <0.05			
			28	ほ場 K: <0.05, <0.05			
					~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~ 450 g ai/ha [~0.99 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A: 0.15
					~250 g ai/A [~0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~ 750 g ai/ha [~1.65 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A: 0.53
						23	ほ場 A: <0.05
						23	ほ場 A: 0.13

* 代謝物を含む総残留値 WP : 水和剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
てんさい (根部)	8	プロピコナゾール 45.1%WP 剤	～50 g ai/A [～0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量：～150 g ai/ha [～0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:<0.05, <0.05
				21	ほ場 A: <0.05, 0.11
				0	ほ場 B:0.27, 0.46
				21	ほ場 B:0.10, 0.19
				0	ほ場 C:0.18, 0.13
				21	ほ場 C:0.12, 0.26
				0	ほ場 D:0.11, 0.10
				21	ほ場 D:0.16, 0.12
	8	プロピコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	～50 g ai/A [～0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量：～150 g ai/ha [～0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:0.09, 0.05
				21	ほ場 A:0.06, 0.09
				0	ほ場 B:0.40, 0.60
				21	ほ場 B:0.18, 0.15
				0	ほ場 C:0.13, 0.24
				21	ほ場 C:0.20, 0.21
				0	ほ場 D:0.09, 0.11
				21	ほ場 D:0.25, 0.10
たまねぎ (鱗茎・生 鮮)	7	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/A [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	14	ほ場 A:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 B:<0.05, <0.05, 0.16, 0.06
					ほ場 C:0.07, <0.05, <0.05, 0.06
					ほ場 D:0.06, <0.05, 0.15, 0.07
					ほ場 E:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 F: 0.11, <0.05, 0.06, 0.07
					ほ場 G: 0.14, 0.13, 0.23, 0.22
		～200 g ai/A [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量：～ 400 g ai/ha [～0.88 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	14	ほ場 A:<0.05	
				ほ場 G: 0.51	

* 代謝物を含む総残留値 WP：水和剤

米国 (続き)

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
にんじん	7	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	14	ほ場 A: <0.05, <0.05
				14	ほ場 B: 0.06, 0.08
				13	ほ場 C: 0.14, 0.17
				14	ほ場 D: 0.12, 0.12
				14	ほ場 E: 0.10, 0.14
				14	ほ場 F: 0.10, 0.16
				14	ほ場 G: <0.05, 0.07
			14	~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~400 g ai/ha [~0.88 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	ほ場 B: 0.10
				ほ場 D: 0.17	
				ほ場 G: 0.11	
パセリ (生鮮)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A) 再処理期間 7 日	13	ほ場 A: 6.1, 6.5
				14	ほ場 B: 3.8, 3.0
				13	ほ場 C: 1.8, 1.2
				15	ほ場 D: 3.1, 3.7 0.08, 0.09
パセリ (乾燥)	3	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A) 再処理期間 7 日	13	ほ場 A: 8.7, 7.5
				14	ほ場 B: 21
				15	ほ場 C: 16, 17
イチゴ	8	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	0	ほ場 A: 0.22, 0.20
				3	ほ場 A: 0.15, 0.19
				0	ほ場 B: 0.49, 0.72
				0	ほ場 C: 0.50, 0.91
				0	ほ場 D: 0.73, 0.76
				0	ほ場 E: 0.28, 0.26
				0	ほ場 F: 0.10, 0.31
				0	ほ場 G: 0.27, 0.28
				0	ほ場 H: 0.53, 0.55
				8	ほ場 H: 0.13, 0.13
クランベリー	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A)	43	ほ場 A: 0.59, 0.46

			再処理期間 14-56 日	43	ほ場 B:0.18, 0.22
クランベリー	1	プロトコナル 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A) 再処理期間 14-56 日	44	ほ場 A: 0.23, 0.23

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
バナナ (果肉)	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回 (空中)	0	ほ場 A:<0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04
バナナ (果肉)	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 6 回 (空中) (総使 用量: ～600 g ai/ha [～1.32 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21 日	0	ほ場 A:0.042, 0.042, 0.045
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042, 0.046
				9	ほ場 A:0.043, 0.043, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042
バナナ (果肉)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 8 回 (空中) (総使 用量: ～800 g ai/ha [～1.76 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:<0.02
				12	ほ場 B**:<0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:<0.02
12	ほ場 D**:0.02				
バナナ (果肉)	8	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 13 回 (土壌) (総 使用量: ～1300 g ai/ha [～ 2.86 lb.ai/A]) 再処理期間 6-14 日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.029
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.025
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				3	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				9	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 C: <0.042
				9	ほ場 C:<0.042
				0	ほ場 D:0.06
				9	ほ場 D:0.18
				0	ほ場 E**:<0.02
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.044
9	ほ場 F:0.042				

* 代謝物を含む総残留値 ** プロピコナゾール本体の残留値 EC: 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
バナナ (果肉)	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 7回 (土壌) (総使 用量：～1400 g ai/ha [～	0	ほ場 A:0.052
				9	ほ場 A:<0.042
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:<0.042
バナナ (果肉)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 8回 (土壌) (総使 用量：～1600 g ai/ha [～ 3.52 lb.ai/A)) 再処理期間 12-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.027
				12	ほ場 B**:0.026
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:0.034
				12	ほ場 D**:0.026
バナナ (外皮：果 肉 1：1)	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 1回 (空中)	0	ほ場 A:<0.04, <0.04,
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04,
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, <0.04
				1	ほ場 B:<0.04
バナナ (外皮：果 肉 1：1)	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 9回 (空中) (総使 用量：～900 g ai/ha [～1.98 lb.ai/A)) 再処理期間 7-15 日	0	ほ場 A:<0.04, <0.04, <0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, 0.04
バナナ (外皮)	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 1回 (空中)	0	ほ場 A:<0.04, 0.04
				3	ほ場 A:0.04
バナナ (外皮)	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 6回 (空中) (総使 用量：～600 g ai/ha [～1.32 lb.ai/A)) 再処理期間 14-21 日	0	ほ場 A:<0.042, <0.042, <0.042
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042
				9	ほ場 A:<0.042, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042

* 代謝物を含む総残留値 ** プロピコナゾール本体の残留値 EC：乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
バナナ (外皮)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 8 回 (空中) (総使 用量: ～800 g ai/ha [～1.76 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.02
				12	ほ場 B**:0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:0.021
				12	ほ場 D**:0.02
バナナ (外皮)	6	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 13 回 (土壌) (総 使用量: ～1300 g ai/ha [～ 2.86 lb.ai/A]) 再処理期間 6-14 日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.026, 0.07
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.046, <0.02
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.075, 0.026
				0	ほ場 B**:0.02, <0.02, 0.044, 0.044
				3	ほ場 B**:<0.02, 0.072, 0.032, 0.02
				9	ほ場 B**:0.03, <0.02, 0.021, <0.02
				0	ほ場 C:0.043
				9	ほ場 C:0.19
				0	ほ場 D:0.044
				9	ほ場 D:0.12
				0	ほ場 E**:0.046
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.21
				9	ほ場 F:0.10
バナナ (外皮)	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 7 回 (土壌) (総使 用量: ～1400 g ai/ha [～ 3.08 lb.ai/A]) 再処理期間 21 日	0	ほ場 A:0.12
				9	ほ場 A:0.13
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:0.21
バナナ (外皮)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 8 回 (土壌) (総使 用量: ～1600 g ai/ha [～ 3.52 lb.ai/A]) 再処理期間 12-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.071
				12	ほ場 B**:0.092
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**: 0.02

				5	ほ場 D ^{**} :0.14
				12	ほ場 D ^{**} :0.16

* 代謝物を含む総残留値 ** プロピコナゾール本体の残留値 EC : 乳剤

英国 (EU)

農作物	試験 ほ場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
リーキ	4	プロピコナゾール 25.0%EC 剤	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 20-29 日	20	ほ場 A:<0.01, <0.01
				37	ほ場 A:<0.01, <0.01
				20	ほ場 B: <0.01, <0.01
				37	ほ場 B:<0.01, 0.04
				20	ほ場 C:0.03, 0.02
				37	ほ場 C:0.03, 0.03
				20	ほ場 D:0.03, 0.03
				41	ほ場 D:0.02, 0.03
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剤	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 9-18 日	35	ほ場 A:0.04, 0.03
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剤	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 14 日	35	ほ場 A:0.04, 0.03, 0.07, 0.04
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剤	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 12-15 日	35	ほ場 A:<0.02, <0.02
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剤	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 12-15 日	35	ほ場 A:0.02, 0.02

* プロピコナゾール本体の残留値 EC : 乳剤

<別紙 5 : 畜産物残留試験>

乳汁中及び組織中残留量

(3 連の最高値)

試料	投与後日数	15 mg/kg 飼料		75 mg/kg 飼料		150 mg/kg 飼料	
		プロピコナゾール(μg/g)	総残留量*(μg/g)	プロピコナゾール(μg/g)	総残留量*(μg/g)	プロピコナゾール(μg/g)	総残留量*(μg/g)
乳汁**	0	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01
		—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	—	—	<0.01	0.01	<0.01	0.02
		—	—	<0.01	0.03	<0.01	0.04
		—	—	<0.01	0.03	<0.01	0.10
	7	—	—	<0.01	0.07	<0.01	0.09
		—	—	<0.01	0.08	<0.01	0.09
		—	—	<0.01	0.03	<0.01	0.07
	14	—	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	0.11
		—	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	0.10
		—	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	0.10
21	—	—	—	—	—	—	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	0.08	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	<0.01	0.10	
28	—	—	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	0.10	
テンドーロイン	14	—	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
	21	—	<0.05	<0.05	0.06	<0.05	0.09
	28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12
ラウンド肉	14	—	<0.05	<0.05	0.11	<0.05	0.18
	21	—	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.11
腎臓	14	<0.05	0.61	<0.05	3.0	<0.05	6.5
	21	<0.05	0.56	<0.05	4.7	<0.05	5.0
	28	<0.05	0.63	<0.05	3.7	<0.05	5.5
肝臓	14	<0.05	0.50	0.34	4.0	0.23	4.6
	21	0.14	0.81	0.22	4.3	0.36	5.3
	28	<0.05	0.57	0.10	2.7	0.66	5.6
大網脂肪	14	—	<0.05	<0.05	0.17	<0.05	0.20
	21	—	<0.05	<0.05	0.14	0.05	0.15
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
脂肪 (腎周囲)	14	—	<0.05	<0.05	0.23	0.08	0.26
	21	—	<0.05	<0.05	0.15	<0.05	0.19
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.17
血液***	13	—	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.44 0.51
	20	—	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.13 0.18

	27	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 0.08
--	----	-------	-------	-------	-------	-------	---------------

— : 分析せず

* : 代謝物を含む総残留量

** : 4、12 日後は分析せず

*** : 150 mg/kg 飼料は 2 連

<参照>

1. 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 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 17 号）
3. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 22 年 6 月 7 日改訂）：シンジェンタジャパン、未公表
4. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.216-234 (2007)
5. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food- 2007 evaluations. Part I. Residues. p.787-918 (2007)
6. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.180-185 (2004)
7. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food-1987 evaluations. Part II. Toxicology. (1987)
8. US EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) for Propiconazole (2006)
9. EFSA: Review Report for the active substance propiconazole (2003)
10. 豪州 : Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. (2011)
11. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 6 号）
12. プロピコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範：シンジェンタジャパン、未公表
13. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 25 年 10 月 8 日改訂）：シンジェンタジャパン、一部公表予定
14. プロピコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン、未公表
15. 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年、未公表
16. 諮問書(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
17. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
18. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）

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

<審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会（報告）
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 11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
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
2013年 7月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

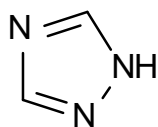
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

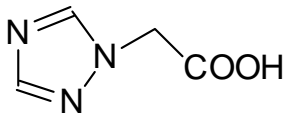
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

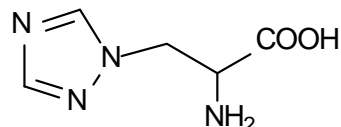
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 $\mu\text{g/g}$ ）、腎脂肪で最も低かつた（0.48 $\mu\text{g/g}$ ）。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表3 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/ m ³) 2,050 mg/m ³		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson&Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃ 及び T₄ に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TG 及び尿酸減少 ・ 網膜変性 ・ 脳絶対重量減少 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体のう胞^{§1} ・ 脳絶対重量減少^{§2} ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

表 9 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11 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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 受胎率低下 ・ 着床数減少 ・ 卵巣重量増加 ・ 黄体数増加 ・ 子宮拡張 		
	500 ppm 以上	・ 異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 異常精子増加 ・ 脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 黄体数減少 ・ 膈開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾール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を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgprt* 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 $\mu\text{g}/7^\circ$ レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	43.2~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、 37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7%TAR、糞中に 1.2~7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

(2) ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000及び8,000 ppm：検体摂取量は表14参照）投与による14日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 14日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表15に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照1）

表15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR資料（2008年）及び米国資料（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の3位及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット (一群雄 10 匹) を用いた飲水 (トリアゾールアラニン : 0、3,000 及び 10,000 ppm : それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン : 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm : 検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン : 0、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット (一群雄各 6 匹、雌 12 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日⁶)、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 1)

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ , pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 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

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

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 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢 ; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

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

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸酢酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日 ; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80% TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm ----- 雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制 等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ----- ppm 雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制 等
	2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm* ----- P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発 生 毒 性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)
	発 生 毒 性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間 重急性 毒 性 試 験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間 重急性 毒 性 試 験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発 生 毒 性 試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm ----- 雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm ----- F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	親動物：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	
	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
	イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm ----- 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm ----- 雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
 -：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- 1 Jmpr: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II . Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 Jmpr: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

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

<審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会（報告）
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012年 10月 11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
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
2013年 7月 25日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(イヌ、ラット及びマウス)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣(アポトーシス小体、絶対重量減少)、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

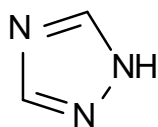
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

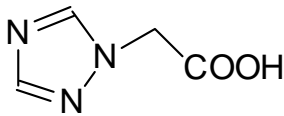
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

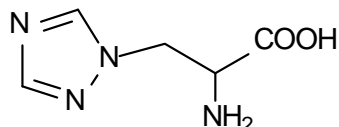
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80% と推定された。（参照 1）

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 $\mu\text{g/g}$ ）、腎脂肪で最も低かつた（0.48 $\mu\text{g/g}$ ）。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表3 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/ m ³) 2,050 mg/m ³		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson&Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃ 及び T₄ に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TG 及び尿酸減少 ・ 網膜変性 ・ 脳絶対重量減少 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体のう胞^{§1} ・ 脳絶対重量減少^{§2} ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

表 9 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11 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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張 		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子増加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膈開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾール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を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgprt* 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 µg/mL	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 µmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 µmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 µmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7%TAR、糞中に 1.2~7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

(2) ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000及び8,000 ppm：検体摂取量は表14参照）投与による14日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 14日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表15に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照1）

表15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR資料（2008年）及び米国資料（2006年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の3位及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニン を 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (トリアゾールアラニン : 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン : 0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm : 検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット (一群雄 10 匹) を用いた飲水 (トリアゾールアラニン : 0、3,000 及び 10,000 ppm : それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン : 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm : 検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン : 0、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット (一群雄各 6 匹、雌 12 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日⁶)、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 1)

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ , pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 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

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

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 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢 ; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

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

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸酢酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日 ; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について Jmpr 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80% TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm ----- 雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制 等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ----- ppm 雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制 等
	2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm* ----- P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発 生 毒 性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)
	発 生 毒 性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間 重急性 毒 性 試 験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間 重急性 毒 性 試 験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発 生 毒 性 試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm ----- 雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm ----- F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	親動物：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	
	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
	イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm ----- 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm ----- 雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- 1 Jmpr: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II . Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 Jmpr: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

**プロピコナゾールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年2月25日～平成26年3月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 資料は良く整理され理解しやすい資料です。以下の意見を述べさせていただきます</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI 値は妥当です。 2. 落花生の食可部分においてかなりの濃縮があることが問題ではないでしょうか 3. 人参でも同様な傾向があるの、落花生ともども、当該物質の散布回数を減らす、あるいは他剤との併用などで、薬効の相乗効果を上げ、残留量を減少させ、ヒトへの曝露リスクを減少するよう、行政指導をお願いします。 	<p>【回答1】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ～3. について 御意見ありがとうございました。 食品安全委員会としては、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理に係るものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。