

（案）

農薬評価書

プロチオコナゾール （第3版）

2015年10月22日

食品安全委員会農薬専門調査会

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」（CAS No. 178928-70-6）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（うり科果菜類等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、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（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（腎炎等）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物 M17 投与による影響は主に肝臓に認められ、次世代への影響がプロチオコナゾールよりも明らかに認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール及び代謝物 M17 と設定した。

無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低く、最も低い無毒性量は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方がプロチオコナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らかに認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝比重量増加	・肝細胞肥大（12 か月時のみ）
50 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化	・小葉中心性肝細胞脂肪化
12.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1
2 **(5) 生殖発生毒性試験（代謝物 M17）**

3 **① 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）**

4 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び
5 640 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施され
6 た。

7
8 **表 50 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）の平均検体摂取量**

投与群			40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	10.4	42.6
		雌	3.0	12.0	49.5
	F ₁ 世代	雄	2.5	10.0	41.2
		雌	4.8	18.6	72.6

9
10 各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

11 親動物では 640 ppm 投与群において難産が認められた（P 世代で 4 例、F₁ 世
12 代で 3 例）。

13 児動物では、640 ppm 投与群の F₁ 動物において、剖検所見で腎盂拡張、尿管
14 拡張及び肝肥大の発生頻度が出生 0～4 日後の児動物で増加したが、哺乳 21 日後
15 の児動物及び F₂ 動物には認められなかったので、検体投与の影響ではないと考
16 えられた。

17 本試験において、親動物では 160 ppm 以上投与群の雄で肝細胞空胞化（小葉
18 中心性肝細胞脂肪化）、640 ppm 投与群の雌で難産、肝細胞空胞化（小葉中心性
19 肝細胞脂肪化）等、児動物では 640 ppm 投与群の雌雄で同腹児数減少、体重増
20 加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm（P 雄：2.7 mg/kg
21 体重/日、F₁ 雄：2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 160 ppm（P 雌：12.0 mg/kg 体重/
22 日、F₁ 雌：18.6 mg/kg 体重/日）、児動物は雌雄とも 160 ppm（P 雄：10.4 mg/kg
23 体重/日、F₁ 雄：10.0 mg/kg 体重/日、P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.6 mg/kg
24 体重/日）であると考えられた。（参照 1、62、90、95）

25
26 **表 51 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）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	640 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・難産、切迫と殺（4 例）（妊娠 23～24	・体重増加抑制	・難産、切迫と殺（3 例）

物			日) ・摂餌量減少（哺育期間） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死		・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死
	160 ppm 以上	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下 毒性所見なし
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	640 ppm	・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制		・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制	
	160 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

② 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（i）

Wistar ラット（妊娠 21 日帝王切開群：一群雌 25 匹、妊娠 16 日帝王切開群：一群雌 10 匹）の妊娠 6～15 日に経口（代謝物 M17：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する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 52 に示されている。

妊娠 16 日で帝王切開した母動物について、肝機能検査（ALT 及び AST 測定）及び肝の病理組織学的検査を実施した結果、ALT 及び AST 活性に影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で第 14 肋骨の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 1、63、90、95）

表 52 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（i）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・摂餌量減少^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・肝絶対及び比重量増加^a ・肝炎症巣程度増加^a、小葉中心性肝細胞肥大^a、小葉中心性肝細胞脂肪化^a ・着床後死胚数及び率増加^b、生存胎児数減少^b 	

30 mg/kg 体重/日 以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・胸骨体、第 1 頸椎体、四肢の基 節骨の不完全骨化又は未骨
10 mg/kg 体重/日 以上		・第 14 肋骨増加

1 a: 妊娠 16 日帝王切開群

2 b: 妊娠 21 日帝王切開群

3 ③ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（ii）

4 Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に経口（代謝物 M17：0、1 及
5 び 3 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験
6 が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験（i）[8. (5) ②]で 10
7 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において第 14 肋骨増加が認められ、胎児の無毒
8 性量が設定できなかつたので、無毒性量を得るために、さらに低用量が設定され
9 た。

10 母動物においては、検体投与の影響は認められなかつた。

11 胎児における骨格検査で、3 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生頻度が増
12 加した（左側 25%、右側 26%）。しかし、この発生頻度は背景データ（左：5～
13 32%、右：3～27%）の範囲内にあること、この変化を有する胎児をもつ母動物
14 数に有意差はなかつたことから、この発生頻度増加は検体投与に関連しない偶発
15 的な所見と考えられた。

16 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 3 mg/kg 体重
17 /日と考えられた。（参照 1、64、90、95）

18 ラットを用いた発生毒性試験（i）及び（ii）の総合評価として、胎児に対す
19 る無毒性量は 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

20 ④ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）＜第 14 肋骨の再評価＞

21 ラットを用いた発生毒性試験（i）[8. (5) ②]及び（ii）[8. (5) ③]において、
22 第 14 肋骨の発生頻度増加が認められたが、その程度については検査されていな
23 かつた。したがって、この第 14 肋骨の程度を骨格標本から再度精査した。

24 過剰肋骨の長さから、正常肋骨の半分以上の長さのものを過剰肋骨、それに満
25 たない長さの点状あるいはコマ状のものを痕跡とした。

26 第 14 肋骨の再評価の結果は表 53 に示されている。

27 表に示されているように、第 14 肋骨は各群ともほとんどが痕跡に分類された。
28 過剰肋骨に分類されたのは、各群で 0～2 例であり、低頻度であった。この発生
29 頻度に用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかつた。また、痕
30 跡については 3 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が増加したが、本試験の対照群
31 の発生頻度と同等であること、及び背景データ（左側：5～32%、右側：3～27%）
32 の範囲内であること、さらに第 14 肋骨を有する胎児をもつ母動物数に有意差は
33
34
35

ないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。（参照 1、65、90、95）

表 53 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）における第 14 肋骨の再評価

試験	本試験	追加試験		
		0	1	3
投与群（mg/kg 体重/日）	0	0	1	3
各試験における検査胎児数	156	146	133	155
第 14 肋骨を有した胎児数	38	17	19	43
痕跡	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43*(27.7%)
過剰肋骨	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.75%)	2 (1.3%)
計	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43*(27.7%)

* : p<0.001（カイ二乗検定）

⑤ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)

Wistar ラット（群構成は表 54 参照）の妊娠 6～15 日に経口（代謝物 M17 : 0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験（i） [8. (5) ②] において 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた第 14 肋骨が、出生後の発育過程でどのように推移するかを調べる目的で実施された。このため、妊娠 20 日の胎児（帝王切開群）と生後 6 週児（生育群）について、第 14 肋骨の発現が精査された。

表 54 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)における群構成

投与量（mg/kg 体重/日）	0	30*
帝王切開群（匹）	15	16
生育群（匹）	15	23

* : 当初、各群 30 匹で開始したが死亡や十分な児動物が得られなかったことから 9 匹を追加した。

母動物においては、帝王切開群及び生育群ともに一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎率及び妊娠率に検体投与の影響は認められなかった。帝王切開群、生育群ともに哺育率が減少した。これは、生後 6 日以内に 21 匹中 5 匹の雌の同腹児が全て死亡したことによるものであった。そのほかに、帝王切開群では胎盤重量増加、数例に胎盤のうっ血及び壊死状の辺縁部、また、生育群では同腹児減少がみられ、その後も児動物の死亡が認められ、これらの児動物ではミルクスポットがみられなかったことから、母動物の哺育能への影響が示唆された。

生育群の哺育 21 日の児動物の生存率が 30 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

骨格検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で、全ての胎児に第 14 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった（痕跡: 対照群 50.0%、投与群 57.1%、過剰肋骨: 対照群 7.1%、投与群 42.9%）。

1 また、第 15 及び 16 位においても 30 mg/kg 体重/日投与群では低頻度に肋骨（痕
2 跡）が認められた。第 14 肋骨の発生頻度増加以外にも、口蓋裂、前肢の骨異形
3 成、胸骨や舌骨等での骨化遅延が認められた。

4 生育群において、第 14 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その
5 発生頻度は 30 mg/kg 体重/日投与群で有意に高かった（痕跡：対照群 15.4%、投
6 与群 18.8%、過剰肋骨：対照群 0%、投与群 56.3%）。また、第 15 及び 16 位に
7 は肋骨（痕跡）はなかった。

8 生育群及び帝王切開群の結果を比較すると、第 14 位の過剰肋骨の頻度に差は
9 みられなかったが、肋骨（痕跡）については、対照群及び検体投与群ともに生後
10 6 週時において発生頻度が減少した。また、帝王切開時に検体投与群で低頻度な
11 がら発現していた第 15 及び 16 位の肋骨（痕跡）も生後 6 週時には認められな
12 かった。

13 本試験において、妊娠 20 日にみられる肋骨の痕跡（コンマ状及び点状）は生
14 後の発育過程でその多くが消失することが示唆された。また、過剰肋骨は発育過
15 程でほとんど消失しないと考えられた。（参照 1、66、90、95）

16 17 ⑥ 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 M17）

18 ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に経口（代謝物 M17：0、2、
19 10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒
20 性試験が実施された。

21 母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で血液様排泄物（3 例：全吸収胚
22 あるいはほとんどが吸収胚であったことに関連）、体重増加抑制（妊娠 0～29 日）、
23 肝細胞肥大、受胎率減少、着床後死胚数及び死胚率増加及び生存胎児数の減少が
24 認められた。

25 10 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓のクッパー細胞集簇、円形細胞浸潤
26 （限局性）及び肝細胞細胞質の好酸性化が認められた。

27 2 及び 10 mg/kg 体重/日投与群においては、着床後死胚数（2 mg/kg 体重/日：
28 1.7、10 mg/kg 体重/日：1.2）及び死胚率の増加が認められたが、用量相関性が
29 ないこと及び背景データ（0.3～2.2）の範囲内であることから、これらの変化に
30 ついては検体投与の影響とは考えられなかった。

31 胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で 5 例（2 腹）に口蓋裂、10 mg/kg
32 体重/日投与群で 2 例に重複奇形（2 腹）及び 5 例（3 腹）に関節弯曲が認められ、
33 10 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形を有する 1 腹当たりの胎児数が増加した（対
34 照群：0.13、10 mg/kg 体重/日投与群：0.54、50 mg/kg 体重/日投与群：0.70）。
35 関節弯曲については、10 mg/kg 体重/日投与群で 5 例、50 mg/kg 体重/日投与群
36 で 1 例の発生であり、用量相関性がないこと及び背景データとの比較により、胎
37 児単位では僅かに高値（背景データ最高値：5.6%、本試験：7.6%）を示したが、
38 腹単位では背景データ（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）以下であ

1 ったことから、検体投与との関連性は低いものと考えられた。口蓋裂については、
2 胎児単位及び腹単位とも背景データ（背景データ最高値（胎児単位）：1.5%、本
3 試験：13.5%）より高値を示した。口蓋裂の認められた 50 mg/kg 体重/日投与群
4 においては、母動物に体重増加抑制、肝細胞肥大等の母毒性が認められた。また、
5 口蓋裂は、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える
6 投与量でその発生が増加しやすい奇形の 1 つであると考えられている。したがっ
7 て、本試験で認められた口蓋裂の増加は、自然発生性の奇形が検体投与に起因し
8 た母毒性によって増幅されたものと考えられた。

9 その他の奇形及び変異の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

10 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考え
11 られた。（参照 1、67、90、95）

12 13 ⑦ 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）

14 Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～哺育 21 日に混餌（代謝物 M17：0、
15 40、160 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 55 を参照）投与する発達神経毒性
16 試験が実施された。

17
18 表 55 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）における平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	15.1	43.3
	哺乳期間	8.1	35.7	105

19
20 母動物において、500 ppm 投与群では、繁殖率の低下、妊娠期間の延長及び 3
21 例に難産（死亡胎児を有していた。妊娠 22 日にと殺。）が認められた。妊娠 13
22 及び 20 日に実施した FOB では検体投与の影響は認められなかった。

23 児動物において、500 ppm 投与群の 3 母動物で各 1 例の死産児が認められた。
24 160 ppm 以上投与群において不正咬合（腹側切歯）、500 ppm 投与群において
25 吻合部（鼻口部）の変位が認められた。しかし、これらの異常の発生頻度増加に
26 ついては、代謝物 M17[8. (5)①]及びプロチオコナゾール[7. (6)①]の 2 つの繁
27 殖試験において再現性がみられなかったこと及び認められた不正咬合の発生頻
28 度の状況から、遺伝的なバリエーションが原因で発現した可能性が高いことから、
29 これらの所見は検体投与に起因したものではないと考えられた。その他の検査項
30 目（体重変化、性成熟指標、FOB、自発運動量及び移動運動量、聴覚性驚愕反応、
31 受動的回避、水迷路、眼科学的検査、剖検、脳の肉眼的及び組織学的形態計測並
32 びに病理組織検査）に検体投与の影響は認められなかった。

33 本試験において、母動物では 500 ppm 投与群で繁殖率の低下及び難産動物が
34 認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動
35 物で 160 ppm (15.1 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 500 ppm (43.3

1 mg/kg 体重/日) と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 1、68、
2 90、95)

4 (6) 遺伝毒性試験 (代謝物 M17)

5 代謝物 M17 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由来
6 卵巣細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来
7 培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた
8 *in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

9 試験結果は表 56 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、69～
10 73、90、95)

11 表 56 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M17)

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)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9) 150~2,400 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	5~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 由来卵巣細胞 (CHO)	4 時間処理： 5~125 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	5 時間処理： 12.5~250 µg/mL (-S9) 50~500 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	350 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与後 16、24、48 時間後	陰性

13 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14 9. 代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験

15 (1) 急性毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)

16 代謝物 M07 カリウム塩の Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた強制経口
17 (代謝物 M07 カリウム塩、雄：200 mg/kg 体重、雌：200 及び 2,000 mg/kg 体
18 重) 投与による急性毒性試験が実施された。代謝物 M07 カリウム塩の LD₅₀ は雄
19 で 200 mg/kg 体重超、雌で 200~2,000 mg/kg 体重であった。2,000 mg/kg 体重
20 投与群の雌で不調歩行、努力性呼吸、活動性及び反応性低下が認められ、3 例
21 全例が投与翌日までに死亡した。200 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例は認
22 められなかった。(参照 1、74、90、95)

23 (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩)

24 Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 M07 カリウム塩：0、
25 30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照) 投与による 90 日
26 27

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロチオコナゾール」の食品健康影響評価を
3 実施した。なお、今回、作物残留試験（うり科果菜類等）の成績等が新たに提出さ
4 れた。

5 ¹⁴C で標識したプロチオコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、
6 経口投与されたプロチオコナゾールの吸収及び排泄は速やかであり、吸収率は少な
7 くとも 93%と算出された。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。臓器・組織への
8 蓄積性は認められなかった。主要代謝物は M03、M04（胆汁中）及び M17（糞中）
9 であった。

10 ¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、
11 投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁中では僅かに認められた。可食部の残留放
12 射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かったが、脂肪及び筋肉では低かった。乳汁中の主
13 要成分は M03、可食部における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03
14 であった。

15 ¹⁴C で標識したプロチオコナゾールの植物体内運命試験の結果、いずれの植物に
16 おいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、可食部又は飼料として利
17 用される部位において単一の成分として 10%TRR を超えて認められた代謝物は、
18 M17、M37、M41、M42 及び M43 であった。

19 海外においてプロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物
20 残留試験が実施された結果、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 含量の最大残留
21 値は、ブルーベリー（果実）の 1.07 mg/kg であった。

22 プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした畜産物残留
23 試験の結果、プロチオコナゾールが腎臓で最大 0.790 µg/g、代謝物 M09 及び M17
24 がそれぞれ肝臓で最大 0.518 µg/g 及び 0.0297 µg/g 検出され、代謝物 M17、M20
25 及び M21 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、M17 投与では、M17 が
26 肝臓で最大 1.19 µg/g、代謝物 M20 及び M21 がそれぞれ腎臓で最大 0.477 µg/g 及
27 び 0.383 µg/g 検出された。いずれの成分も乳汁中の残留量は 0.007 µg/g 以下であ
28 った。

29 各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与（原体）による影響は、主に肝
30 臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（腎炎等）に認められた。神経毒性、発がん性及び生
31 体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラッ
32 トでは小眼球症及び第 14 肋骨の増加が認められた。小眼球症は母体毒性の発現す
33 る用量での発生であり、第 14 肋骨の増加は、そのほとんどが痕跡に分類され、発
34 生頻度は背景データの範囲を僅かに上回る程度であった。また、ウサギでは胎児に
35 影響は認められなかった。これらのことから、プロチオコナゾールに催奇形性はな
36 いと考えられた。

37 プロチオコナゾールの代謝物 M17 においても、各種毒性試験が実施され、M17
38 投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、発達神経毒

1 性及び遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、母動物に難産及び死産児
2 数増加が、発生毒性試験において、ラットでは第 14 肋骨の増加、ウサギでは口蓋
3 裂の増加が認められた。ラットの第 14 肋骨の増加については、そのほとんどが痕
4 跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲内であった。

5 植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M17、M37、M41、
6 M42 及び M43 が認められ、このうち代謝物 M37、M41、M42 及び M43 はラット
7 において検出されなかった。このうち、代謝物 M37 は代謝物 M17 を経由して生成
8 する抱合体であり、仮に生体内で脱抱合され腸管で吸収されても、速やかに抱合体
9 となるため毒性は低いと考えられること、代謝物 M41 及び M43 の急性経口毒性は
10 プロチオコナゾールと同等であり、遺伝毒性の結果が陰性であったこと（参照 102）、
11 代謝物 M42 は M40（1,2,4-トリアゾール）及び代謝物 M41 から生成する化合物で
12 あり、その毒性は代謝物 M41 及び M43 と同等であると考えられること、代謝物
13 M17 はラットにおいても検出されるもののプロチオコナゾールに比べて毒性が強
14 く、作物への残留も多いと考えられたこと等から、農産物中の暴露評価対象物質を
15 プロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定した。

16 各試験における原体の無毒性量等は表 61、代謝物 M17 の無毒性量等は表 62、原
17 体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 カリウム塩の無毒性量の比較は表 63、原体及び
18 代謝物 M17 の単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 64-1
19 及び表 64-2 にそれぞれ示されている。

20 表 61～64-2 に示されているように、無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体
21 に比べて概して低く、最も低い無毒性量は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄
22 ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方がプロチオ
23 コナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らか
24 に認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）
25 及び急性参照用量（ARfD）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

26 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が代
27 謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/
28 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 0.011 mg/kg 体重
29 /日を ADI と設定した。

30 また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性の
31 ある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発
32 生毒性試験の無毒性量である 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に
33 重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦
34 又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根
35 拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団
36 に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量で
37 ある 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD
38 と設定した。

ADI 0.011 mg/kg 体重/日
 (ADI 設定根拠資料) 代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
 (動物種) ラット
 (期間) 2 年間
 (投与方法) 混餌
 (無毒性量) 1.1 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

1

ARfD (1) 1 mg/kg 体重
 ※一般の集団
 (ARfD 設定根拠資料) 代謝物 M17 の急性毒性試験
 (動物種) マウス及びラット
 (投与方法) 強制経口
 (無毒性量) 100 mg/kg 体重
 (安全係数) 100

ARfD (2) 0.02 mg/kg 体重
 ※妊婦又は妊娠している可能性のある女性
 (ARfD 設定根拠資料) 代謝物 M17 の発生毒性試験
 (動物種) ウサギ
 (投与方法) 強制経口
 (無毒性量) 2 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

2

3 参考

4 <JMPR (プロチオコナゾール) (2008 年) >

ADI 0.05 mg/kg 体重/日
 (ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
 (動物種) イヌ、ラット
 (期間) 1、2 年間
 (投与方法) 強制経口、混餌
 (無毒性量) 5.0 mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100

5

ARfD 0.8 mg/kg 体重
 ※妊婦又は妊娠している可能性のある女性
 (ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	80 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1

ARfD (一般集団) 設定の必要なし

2

3 <JMPR (代謝物 M17) (2008 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

4

ARfD	0.01 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

5

ARfD	1 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	急性毒性試験
(動物種)	ラット、マウス
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

6

7 <EU (プロチオコナゾール) (2007 年) >

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	イヌ、ラット
(期間)	1、2 年間
(投与方法)	強制経口、混餌
(無毒性量)	5.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

8

	ARfD	0.2 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(最小毒性量)	20 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
1		
2	<EU (代謝物 M17) (2007 年) >	
	ADI	0.01 mg/kg 体重/日
	(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	2 年間
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
3		
	ARfD	0.01 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(投与方法)	強制経口
	(最小毒性量)	1 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
4	<米国 (2010 年) >	
	cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
	(cRfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	2 年間
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
	(不確定係数)	100
5		
	ARfD	0.02 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の発生毒性試験
	(動物種)	ウサギ
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
	(不確定係数)	100
6		(参照 99、100、101)
7		