

（案）

トリアゾール 共通代謝物

（改訂版）

本資料はトリアゾール系農薬の評価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。

本資料は2012年にその時点で得られていた海外評価書の情報等からとりまとめられたものです。今回、JMPRの最新（2015年）の評価結果に基づき以下の試験の追記を行いました。ご検討下さい。なお、審議済の部分については、最近の評価書の記載ぶりに合わせた記載整備を行いました。

- ・1,2,4-トリアゾールの12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）
- ・トリアゾール酢酸の29日間亜急性毒性試験（ラット）
- ・トリアゾール酢酸の28日間亜急性毒性試験（マウス）
- ・トリアゾール酢酸の13週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）
- ・トリアゾール酢酸の1世代繁殖試験（ラット）
- ・トリアゾール酢酸の発生毒性試験（ラット、予備試験）
- ・トリアゾール酢酸の発生毒性試験（ラット）
- ・トリアゾール酢酸の発生毒性試験（ウサギ）
- ・トリアゾールアラニンの12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）
- ・トリアゾールアラニンの発生毒性試験（ウサギ）

2018年2月22日

目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
6	○ 要約.....	7
7		
8	I. 検討対象物質の概要.....	8
9	1. 一般名.....	8
10	2. 化学名.....	8
11	3. 分子式.....	8
12	4. 分子量.....	8
13	5. 構造式.....	9
14	6. 経緯.....	9
15		
16	II. 安全性に係る試験の概要.....	10
17	II-1. 【1,2,4-トリアゾール】.....	10
18	1. 動物体内運命試験.....	10
19	(1) ラット① [1984年、非GLP]	10
20	(2) ラット② [1978年、非GLP]	10
21	(3) ラット③ [1980年、非GLP]	11
22	2. 急性毒性試験.....	11
23	3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1992年、1998年、GLP]	13
24	4. 亜急性毒性試験.....	13
25	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット） [1979年、非GLP]	13
26	(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2004年、GLP]	13
27	(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス） [2004年、GLP]	14
28	(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス） [2004年、GLP]	15
29	5. 慢性毒性試験.....	16
30	(1) 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2010年、GLP] 今回追記した試	
31	験	16
32	6. 生殖発生毒性試験.....	16
33	(1) 2世代繁殖試験（ラット） [2006年、GLP]	16
34	(2) 発生毒性試験（ラット）① [1987年、非GLP]	18
35	(3) 発生毒性試験（ラット）② [1988年、非GLP]	18
36	(4) 発生毒性試験（ラット）③ [1988年、非GLP]	18
37	(5) 発生毒性試験（ウサギ） [2004年、GLP]	19

1	7. 遺伝毒性試験	19
2	8. その他の試験	20
3	(1) エストロゲン生合成 [2004年、非GLP]	20
4	(2) ラット培養胚を用いた <i>in vitro</i> 試験 [2001年、非GLP]	20
5	II-2. 【トリアゾール酢酸】	21
6	1. 動物体内運命試験	21
7	(1) ラット① [1986年、非GLP]	21
8	(2) ラット② [1986年、非GLP]	21
9	2. 急性毒性試験	21
10	3. 亜急性毒性試験	21
11	(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット） [1986年、GLP]	21
12	(2) 29日間亜急性毒性試験（ラット） [2010年、GLP] 今回追記した試験	22
13	(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス） [2011年、GLP] 今回追記した試験	22
14	(4) 13週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2010年、GLP] 今回追記した	
15	試験	23
16	4. 生殖発生毒性試験	23
17	(1) 1世代繁殖試験（ラット） [2010年、GLP] 今回追記した試験	23
18	(2) 発生毒性試験（ラット） <参考資料> [2011年、GLP 不明] 今回追記した試験	
19	24
20	(3) 発生毒性試験（ラット） [2011年、GLP] 今回追記した試験	24
21	(4) 発生毒性試験（ウサギ） [2010年、GLP] 今回追記した試験	25
22	5. 遺伝毒性試験	26
23	II-3. 【トリアゾールアラニン】	26
24	1. 動物体内運命試験	26
25	(1) ラット① [1984年、非GLP]	26
26	(2) ラット② [1986年、非GLP]	27
27	2. 急性毒性試験	27
28	3. 亜急性毒性試験	28
29	(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット） [1983年、非GLP]	28
30	(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット） [1984年、GLP]	28
31	(3) 2週間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料> [1982年、非GLP]	29
32	(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ） [1984年、GLP]	29
33	4. 慢性毒性試験	29
34	(1) 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2012年] 今回追記した試験	29
35	5. 生殖発生毒性試験	30
36	(1) 1世代繁殖試験（ラット） <参考資料> [1983年、非GLP]	30
37	(2) 2世代繁殖試験（ラット） [1986年、GLP]	30

1	(3) 発生毒性試験（ラット） [1983年、GLP]	31
2	(4) 発生毒性試験（ウサギ） [2010年、GLP] 今回追記した試験	31
3	6. 遺伝毒性試験	32
4		
5	Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】	34
6	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>)	
7	34
8	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	34
9	3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用	35
10	4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	35
11		
12	Ⅳ. まとめ	36
13		
14	・別紙1：検査値等略称	46
15	・参照	47
16		
17		

1 <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）
 2018年 2月 22日 第157回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月7日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	吉田 緑
野村一正	三森国敏（委員長代理）	山本茂貴
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

4

5 <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
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

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

1

(2014年3月31日まで)

・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

(2016年4月1日から)

1 要 約

2
3 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.
4 288-88-01）、トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）及び トリアゾールアラ
5 ニン（CAS No. 10109-05-4）について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検
6 討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会農薬専門調査会では、参照した資料
7 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
8 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
9 判断した。

10 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
11 及びウサギ）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性毒性/神経毒性併合
12 （ラット）、慢性毒性/神経毒性併合（ラット）、1世代及び2世代繁殖（ラット）、
13 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。

14 試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響は、主に精巣（アポトーシス
15 様小体、絶対重量減少）及び体重（増加抑制）に認められた。ラットを用いた 90
16 日間亜急性毒性/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
17 /壊死、末梢神経線維変性等が、ラットを用いた繁殖試験において受胎率低下、異常
18 精子数増加等が、ラットを用いた発生毒性試験において母動物に体重増加抑制が認
19 められた用量において口蓋裂等の発生頻度増加及び骨格変異の増加が認められた。
20 遺伝毒性は認められなかった。

21 トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン投与による影響は、体重（増加抑制）
22 に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められ
23 なかった。

24 ~~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。~~
25

1 **I. 検討対象物質の概要**

2 **1. 一般名**

3 和名：1,2,4-トリアゾール

4 英名：1,2,4-triazole

5

6 和名：トリアゾール酢酸

7 英名：triazole acetic acid

8

9 和名：トリアゾールアラニン

10 英名：triazole alanine

11

12 **2. 化学名**

13 1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

14 IUPAC

15 和名：1*H*1,2,4-トリアゾール

16 英名：1*H*1,2,4-triazole

17

18 トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

19 IUPAC

20 和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸

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

22

23 トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

24 IUPAC

25 和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

26 英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

27

28 **3. 分子式**

29 1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

30 トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

31 トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

32

33 **4. 分子量**

34 1,2,4-トリアゾール：69.07

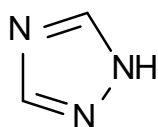
35 トリアゾール酢酸：127.10

36 トリアゾールアラニン：172.14

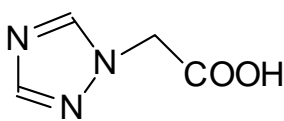
37

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

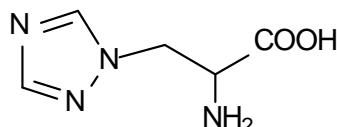
5. 構造式



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、食品安全委員会農薬専門調査会では、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及び2015年にJMPRで評価され、ADI及びARfDが設定されたため、トリアゾール系農薬の評価の参考資料として利用するため、とりまとめを行ったものである。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 海外評価機関の評価結果を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参
3 照 1、2、8）

4 1,2,4-トリアゾールを用いた各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及
5 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
6 て実施された。

7 トリアゾール酢酸を用いた各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で
8 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。

9 トリアゾールアラニンを用いた各種運命試験 [II-3.] は、トリアゾール環の 3
10 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾールアラニン」とい
11 う。）を用いて実施された。

12 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
13 ら 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濃度 (mg/kg
14 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

15 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。

17 II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】

18 1. 動物体内運命試験

19 (1) ラット① [1984 年、非 GLP]

20 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 及び 866 mg/kg
21 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

22 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。

23 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。
24 吸収率は、尿中排泄率及び組織中放射能の合計から少なくとも 80.8%と算出され
25 た。（参照 1）

26 (JMPR 2008 : 440~441 頁)

28 表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.4 mg/kg 体重		48.8 mg/kg 体重		866 mg/kg 体重	
	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

30 (2) ラット② [1978 年、非 GLP]

31 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

1 投与又は0.1、1、10若しくは100 mg/kg体重で静脈内投与して、動物体内運命
2 試験が実施された。

3 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。

4 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。いずれ
5 の投与群においても、投与放射能は主に要排泄経路は尿中に排泄された。~~であつ~~
6 ~~た。~~

7 体内残留放射能は、静脈内投与8時間後に55%TARに、3日後に1.9%TARに
8 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
9 く（1.2 µg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 µg/g）。

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

12
13 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¹⁴C-トリアゾ
14 ールを1.0 mg/kg体重で静脈又は十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施さ
15 れた。

16 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%TAR
17 ~65%TAR及び糞中に3.5%TAR~4%TARが排泄された。また組織に14%TAR
18 ~18%TAR、消化管に6%TAR~9%TARの残留が認められた。（参照1）

19 (JMPR 2008 : 441~442 頁)

21 (3) ラット③ [1980年、非GLP]

22 SDラット（一群雄10匹）に¹⁴C-トリアゾールを10 mg/kg体重で単回経口投
23 与し、尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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

25 (JMPR 2008 : 442~443 頁)

27 2. 急性毒性試験

28 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。

29 結果は表3に示されている。（参照1、2）

30 (JMPR 2008 : 443~445 頁)

(US EPA : 15、87～91 頁)

1
2
3

表3 急性毒性試験概要

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 雄 3 匹 [1992年、GLP]	500<LD ₅₀ <5,000		症状なし 5,000 mg/kg 体重で全例死亡
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹 [1976年、GLP]	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 体重以上で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明) [1991年、GLP]	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明) [1991年、GLP]	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5～20 匹 [1976年、GLP]	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 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 2 匹 [1992年、GLP]	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 体重以上で全例死亡
吸入	Wistar ラット 性別及び引数不明 [1991年、GLP 不明]	LC ₅₀ (mg/L)		参照した資料に記載なし
		2.05mg/L		
	NMRI マウス 性別及び引数不明	2.20mg/L		参照した資料に記載なし

	[1991年 GLP 不明]	
--	-------------------	--

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1992年、1998年、GLP]

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（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

(JMPR 2008 : 445~446 頁)

4. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット） [1979年、非 GLP]

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：平均検体摂取量は表 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）

(JMPR 2008 : 449~450 頁)

(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2004年、GLP]

Wistar Hannover 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：平均検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 5 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4,000 ppm
平均検体摂取量	雄	16	33	183	210

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

(mg/kg 体重/日)	雌	19	41	234	275
--------------	---	----	----	-----	-----

1
2 各投与群で認められた毒性所見は表6に示されている。
3 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
4 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
5 とから、毒性学的意義は低いと考えられた。
6 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
7 減少、網膜変性、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
8 毒性量は雌雄とも500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41 mg/kg 体重/日）で
9 あると考えられた。（参照1）

(JMPR 2008 : 450~453 頁)

12 表6 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（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

13 ^{§1} : 有意差はないが投与の影響と判断した。

14 ^{§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。

16 (3) 28日間亜急性毒性試験（マウス） [2004年、GLP]

17 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、
18 250、500及び2,000 ppm：平均検体摂取量は表7参照）投与による28日間亜
19 急性毒性試験が実施された。

21 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

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で精巣変性、精細管萎縮等が認められ、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったため、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)

(JMPR 2008 : 446~447 頁)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [2004 年、GLP]

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 : 平均検体摂取量は表 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、精上皮細胞における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ため、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)

(JMPR 2008 : 447~449 頁)

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 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・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 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし

	胞変性/枯渇、精細管萎縮	
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2010年、GLP] **今回追記した試験**

Wistar Hannover ラット（一般毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、125、375、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 10 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	375 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	21	58	113
	雌	8.3	26	71	136

2,000 ppm 投与群の雌雄で小脳虫部のプルキンエ細胞減少（軽度～重度）、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

FOB 及び自発運動量の測定では、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響は認められなかった。2,000 ppm 投与群の雌において、投与 3、6 及び 9 か月に後肢着地開脚幅減少が認められたが、その程度は僅かで統計学的有意差はなかったこと及び投与 12 か月では認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 375 ppm（雄：21 mg/kg 体重/日、雌：26 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

(JMPR 2015 : 535~537 頁)

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット） [2006年、GLP]

Wistar Hannover 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：平均検体摂取量は表 11 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 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。

1

表11 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
		雌	17.5	36.2
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0
		雌	18.9	37.5

2

3 各投与群で認められた毒性所見は表12に示されている。

4

5 本試験において、親動物では250 ppm以上投与群のF₁雄で体重増加抑制が、
6 3,000 ppm投与群のP雌で体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等が認められた
7 ので、一般毒性に対する無毒性量は雄で250 ppm未満（P雄：15.4 mg/kg 体重/
8 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：
9 18.9 mg/kg 体重/日未満）、雌で500 ppm（P雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁雌：
10 37.5 mg/kg 体重/日）、児動物ではいずれの世代においても500 ppm以下投与群
11 では検体投与に関連した影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高
12 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、
13 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。

13

14 また、500 ppm以上投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少及び膈開口の
15 遅延が認められたため、繁殖能に対する無毒性量は250 ppm（P雄：15.4 mg/kg
16 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
17 体重/日）であると考えられた。（参照1）代田専門委員コメントに基づき事務局
18 修正

18

(JMPR 2008 : 454~459 頁)

19

【代田専門委員より】

(網掛け部分) この文の冒頭に「繁殖能については」を入れると、前の文からの文脈が
わかりやすくなるのではありませんか？

20

21

表12 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	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膈開口の遅延
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・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。

【事務局より】

一般毒性に対する NOAEL について、250 ppm 以上投与群の F₁雄の体重増加抑制を根拠に、NOAEL は雌雄とも 250 ppm 未満と記載されていましたが、評価書案では雌雄別に無毒性量を記載しているため、修正しました。

【代田専門委員より】

了解しました。

(2) 発生毒性試験（ラット）① [1987年、非 GLP]

Wistar (Alpk:AP) 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、溶媒不明）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影響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）

(JMPR 2008 : 459 頁)

(3) 発生毒性試験（ラット）② [1988年、非 GLP]

Wistar (Bor:WISW) 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、溶媒：0.5%クレモホール EL）投与して、発生毒性試験が実施された。

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、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とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

(JMPR 2008 : 459~460 頁)

(4) 発生毒性試験（ラット）③ [1988年、非 GLP]

Wistar (Bor:WISW) ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-

1 トリアゾール：0、100及び200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホール EL)
 2 投与して、発生毒性試験が実施された。

3 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/
 4 日では有意差なし）が認められた。

5 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
 6 体重/日以上投与群で低体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg
 7 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
 8 変異の増加が認められた。

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

11 (JMPR 2008 : 461 頁)

12
 13 **(5) 発生毒性試験（ウサギ） [2004 年、GLP]**

14 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：
 15 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発
 16 生毒性試験が実施された。

17 母動物では、45 mg/kg 体重/日投与群の 5 例で妊娠 7 日から摂餌量減少及び体
 18 重増加抑制が認められ、これらの動物は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、
 19 同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、
 20 液状便、鼻汁、流涎等が認められた。

21 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
 22 及び輸尿管欠損）が認められた。

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

25 (JMPR 2008 : 462~463 頁)

26
 27 **7. 遺伝毒性試験**

28 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
 29 卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgpert* 遺伝子）及びラットリンパ球細
 30 胞を用いた染色体異常試験が実施された。

31 結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

32 (JMPR 2008 : 453~454 頁)

33
 34 **表 13 遺伝毒性試験概要**

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
----	----	----------	----

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 [1989年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [1982年、GLP]	<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 [2007年、GLP]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 [2007年、GLP]	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

8. その他の試験

(1) エストロゲン生合成 [2004年、非GLP]

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トラーゼ活性阻害を示さなかった。(参照1)

(JMPR 2008 : 463~464 頁)

(2) ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験 [2001年、非GLP]

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢、1~3 体節) 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、卵黄囊の直径、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、卵黄囊径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胚の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処理群で軽度な発育遅延が認められた。(参照1)

(JMPR 2008 : 459 頁)

1 II-2. 【トリアゾール酢酸】

2 1. 動物体内運命試験

3 (1) ラット① [1986年、非GLP]

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

6 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。
7 主要排泄経路は尿中で、投与後168時間で尿中に87.3%TAR～104%TAR、糞中
8 に1.2%TAR～7.4%TARが排泄され、主に尿中に排泄された。組織中には
9 0.8%TAR～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
10 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。
11 （参照1）

12 (JMPR 2008 : 464~465 頁)

14 (2) ラット② [1986年、非GLP]

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

17 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
18 ほとんどが尿中に排泄された。尿中放射能の主要成分は未変化のトリアゾール酢
19 酸であった。（参照1）

20 (JMPR 2008 : 465 頁)

22 2. 急性毒性試験

23 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。

24 結果は表14に示されている。（参照1）

25 (JMPR 2008 : 465 頁)

27 表14 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 (Tif:RAIf) ラット 雌雄各3匹 [1984年、非GLP]	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、粗毛、 背彎姿勢 死亡例なし

29 3. 亜急性毒性試験

30 (1) 14日間亜急性毒性試験（ラット） [1986年、GLP]

31 SD (Tif:RAIf) ラット（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：
32 0、100、1,000及び8,000 ppm：平均検体摂取量は表15参照）投与による14

1 日間亜急性毒性試験が実施された。

3 表15 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

4
5 本試験においていずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認めら
6 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
7 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

8 (JMPR 2008 : 466~467 頁)

10 (2) 29日間亜急性毒性試験（ラット） [2010年、GLP] **今回追記した試験**

11 Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢
12 酸：0、3,250、6,500 及び 13,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与によ
13 る 29 日間亜急性毒性試験が実施された。

15 表16 29日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3,250 ppm	6,500 ppm	13,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	243	483	993
	雌	260	519	940

16
17 6,500 及び 13,000 ppm 投与群において、尿 pH の軽度な低下が認められたが、
18 病理組織学的変化及び臨床的变化は認められず、検体が酸性であることに起因す
19 るもので、毒性学的関連性はないものと考えられた。

20 本試験において、いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認めら
21 れなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 13,000 ppm（雄：993
22 mg/kg 体重/日、雌：940 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

23 (JMPR 2015 : 538 頁)

25 (3) 28日間亜急性毒性試験（マウス） [2011年、GLP] **今回追記した試験**

26 ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、1,000、
27 3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 28 日間亜急性
28 毒性試験が実施された。

30 表17 28日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量	雄	159	483	1,070

(mg/kg 体重/日)	雌	183	542	1,360
--------------	---	-----	-----	-------

本試験において、いずれの投与群においても検体投与に関連した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 7,000 ppm（雄：1,070 mg/kg 体重/日、雌：1,360 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（JMPR 2015：537~538 頁）

（4）13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） [2010 年、GLP] **今回追記し**

た試験

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 18 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	94	495	1,000
	雌	119	627	1,180

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、白血球型別絶対数の増加を伴う WBC の僅かな増加が認められたが、その程度は背景データの範囲内であったこと、雄では相対数には対照群との間で差は認められなかったこと及び雌では血液学的パラメータに影響は認められなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。神経学的検査（FOB 及び自発運動量の測定）では、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した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 1,000 mg/kg 体重/日（雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：1,180 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 8）

（JMPR 2015：538 頁）

4. 生殖発生毒性試験

（1）1 世代繁殖試験（ラット） [2010 年、GLP] **今回追記した試験**

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 19 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	96	287	959
		雌	98	293	976
	F ₁ 世代	雄	93	280	926
		雌	78	246	770

1,000 mg/kg 体重/日投与群の P 雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、P 雌ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったため、親動物の無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日（P 雄：287 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：280 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雌：976 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雄：959 mg/kg 体重/日、P 雌：976 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：926 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：770 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 8）

（JMPR 2015：539~540 頁）

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料³＞ [2011 年、GLP 不明] **今回追記した試験**

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（トリアゾール酢酸：0、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して、発生毒性試験（予備試験）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影響は認められなかった。（参照 8）

（JMPR 2015：540 頁）

（3）発生毒性試験（ラット） [2011 年、GLP] **今回追記した試験**

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（トリアゾール酢酸：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、母動物 3 例に重篤な臨床症状（活動低下、喘鳴、呼吸困難、円背位、立毛及び半閉眼）が認められたため、これらの動物は妊娠 8~9 日にと殺され、同群の残りの動物への投与は中止された。と殺動物の剖検では消化管のガス性膨満がみられたが、胃又は腸における局所刺激の徴候は報告されていない。同群では、体重増加抑制（妊娠 8~10 日）及び摂餌量減少が認

³ 本試験は予備試験として実施されたため、参考資料とした。

められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で臨床症状、体重増加抑制等が認められ、300 mg/kg 体重/日以下投与群の胎児に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は、母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では投与初期に試験が中止されたため、当該用量における胚及び胎児に対する影響については評価できなかった。300 mg/kg 体重/日以下で催奇形性は認められなかった。（参照 8）

(JMPR 2015 : 540~541 頁)

(4) 発生毒性試験（ウサギ） [2010年、GLP] 今回追記した試験

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（トリアゾール酢酸：0、100、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒不明）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 20 に示されている。

100、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物のうち、それぞれ 1、6 及び 10 例が死亡又はと殺された。このうち、750 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 8 例の死亡は、本剤が強酸性（pH 1.9~2.0）であることによる局所性消化管障害によるもので、全身毒性によるものではないと考えられた。検体投与に関連した死亡は、妊娠 9 日から認められた。その他の死亡は検体とは関連のないもの（誤投与等）と考えられた。

本試験において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡、体重増加抑制等が、胎児で低体重が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 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 8）

(JMPR 2015 : 541~542 頁)

【代田専門委員より】

（網掛け部分）Casarett & Doull's Toxicology に示されているウサギの胃内容物の pH はラットやイヌより低く、この剤と変わらないレベルです。評価書評価なので、JMPR の考察を尊重しますが、pH だけで全身毒性を否定できるのか疑問です。

表 20 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日		
750 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 流産^a ・ 異常呼吸音（ラ音）^a ・ 少量糞 ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重

	・摂餌量減少 ・消化管病変	
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 750 mg/kg 体重/日投与群のみ

5. 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 21 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

（JMPR 2008 : 466、467 頁）

表 21 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 [1984年、非GLP]	<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 [2002年、GLP]	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 [2002年、GLP]	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】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット① [1986年、非GLP]

SD (Tif:RAIf) ラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-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て、動物体内運命試験が実施された。

投与後24時間で投与放射能のほとんど（雄：96.1%TAR~97.7%TAR、雌：92.0%TAR~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%TAR~7%TAR、呼気中への排泄は0.5%TAR未満であった。投与168時間後において、0.5 mg/kg 体重投与群では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 µg/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

1 ~~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。~~

2 最終パラグラフと重複するため事務局削除

3 また、本試験で得られた尿及び糞試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施
4 された。

5 尿中で69%TAR～86%TAR及び糞中で1%TAR～2%TARが未変化のトリアゾ
6 ールアラニンであり、尿中放射能の8%～19%及び糞中の1%TAR未満がアセチ
7 ル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照1）

8 (JMPR 2008 : 468～469 頁)

9
10 **(2) ラット② [1986年、非GLP]**

11 SDラット（一群雌雄各2匹）に¹⁴C-トリアゾールアラニンを0.56、54.4及び
12 994 mg/kg体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

13 投与後24時間で66.1%TAR～79.7%TAR、投与後48時間で87.4%TAR～
14 97.4%TARが尿中に排泄され、糞中には投与後168時間で6%TAR～18%TAR
15 が排泄された。投与168時間後の組織残留濃度は低かった。

16 また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

17 投与後24時間の尿中放射能の82%～93%が未変化のトリアゾールアラニンで
18 あり、13%～30%がアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。

19 (参照1)

20 (JMPR 2008 : 468～469 頁)

21
22 **2. 急性毒性試験**

23 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。

24 結果は表22に示されている。（参照1）

25 (JMPR 2008 : 469～470 頁)

26
27 **表22 急性毒性試験概要（トリアゾールアラニン）**

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(Bor:WISW) ラット 雌雄各10匹 [1982年、GLP]	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar(Alderly Park) ラット 雌雄各5匹 [1980年、GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

	雌雄各 5 匹 [1982 年、GLP]			
--	-------------------------	--	--	--

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット） [1983 年、非 GLP]

Wistar (Bor:WISW) 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⁴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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったので、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）

(JMPR 2008 : 471 頁)

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット） [1984 年、GLP]

Wistar (Bor:WISW) 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 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 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、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、一過性であったこと及び体重増加抑制に起因する可能性があることから、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、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (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

⁴ 体重比重量を比重量という。（以下同じ。）

1 /日) であると考えられた。(参照1)

2 (JMPR 2008 : 472~473 頁)

3
4 **(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料⁵> [1982年、非GLP]**

5 Wistar (Bor:WISW) ラット(一群雄10匹)を用いた飲水(トリアゾールア
6 ラニン:0、3,000及び10,000 ppm、平均検体摂取量:0、448及び1,490 mg/kg
7 体重/日)投与による2週間亜急性毒性試験が実施された。

8 検体投与に関連した影響は認められなかった。~~。ので、無毒性量は本試験の最高~~
9 ~~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)

10 (JMPR 2008 : 471 頁)

11
12 **(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) [1984年、GLP]**

13 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、
14 8,000及び20,000 ppm:検体摂取量は表24参照)投与による90日間亜急性毒
15 性試験が実施された。

16
17 **表24 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

18
19 本試験において20,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認め
20 られ、雄では検体投与に関連した影響は認められなかったので、無毒性量は雄で
21 本試験の最高用量20,000 ppm(850 mg/kg 体重/日)、雌で8,000 ppm(345 mg/kg
22 体重/日)であると考えられた。(参照1)

23 (JMPR 2008 : 473 頁)

24
25 **4. 慢性毒性試験**

26 **(1) 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験(ラット) [2012年] 今回追記した試験**

27 Wistar Hannover ラット(一般毒性試験群:一群雌雄各20匹、神経毒性試験
28 群:一群雌雄各10匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニン:0、600、2,000、
29 6,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表25参照)投与による12か月間慢
30 性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

31
32 **表25 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験(ラット)の平均検体摂取量**

⁵ 本試験は用量設定のための試験として実施されであり、投与期間も2週間と短いため、参考資料とした。

投与群		600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	93	278	916
	雌	36	120	375	1,270

2,000 ppm 以上投与群の雄で、投与 6 か月にカリウム減少及び Glu 増加が認められたが、投与 3 及び 12 か月には認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。また、20,000 ppm 投与群の雌雄で腸粘膜の石灰化が認められ、雄の結腸では統計学的に有意な増加がみられたが、腸全体の発生頻度（雄：17/20 例、雌：18/20 例）は対照群（雄：14/20 例、雌：18/20 例）と同等であったこと、腸の機能障害を示す臨床症状は認められなかったこと及びこの変化は老齢ラットにおける一般的な背景病変であることから、投与に関連したものではないと考えられた。

神経学的検査（FOB 及び自発運動量の測定）では、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した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 20,000 ppm（雄：916 mg/kg 体重/日、雌：1,270 mg/kg 体重/日）であると考えられた。慢性神経毒性は認められなかった。（参照 8）

（JMPR 2015：542~543 頁）

5. 生殖発生毒性試験

（1）1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁶＞ [1983 年、非 GLP]

Wistar (Alderley Park) ラット（一群雄 6 匹、雌 12 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 1 世代繁殖試験（予備試験）が実施された。

親動物では、検体投与に関連した影響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。~~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⁷）、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）

（JMPR 2008：474~475 頁）

（2）2 世代繁殖試験（ラット） [1986 年、GLP]

Wistar (Alpk:AP) ラット（一群雄 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、平均検体摂取量は表 26 参照）

⁶ 本試験は予備試験として実施された試験であり、動物数が少ないため、参考資料とした。

~~⁷ 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~~

1 投与による2世代繁殖試験が実施された。

3 表26 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	50	213	1,100
		雌	51	223	1,110
	F ₁ 世代	雄	47	192	929
		雌	49	199	988

4
5 親動物では、検体投与に関連した影響は認められなかった。児動物では、10,000
6 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少並びに F_{2b} で同腹児重量減
7 少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量 10,000
8 ppm (P 雄: 1,100 mg/kg 体重/日、P 雌: 1,110 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 929 mg/kg
9 体重/日、F₁ 雌: 988 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (P 雄: 213 mg/kg
10 体重/日、P 雌: 223 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 192 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 199 mg/kg
11 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
12 1)

13 (JMPR 2008 : 475~476 頁)

15 (3) 発生毒性試験（ラット） [1983年、GLP]

16 Wistar ラット (Alpk:AP) (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体 :
17 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。

18 母動物では、検体投与に関連した影響は認められなかった。胎児では、1,000
19 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
20 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。

21 本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、
22 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。
23 (参照 1)

24 (JMPR 2008 : 476 頁)

26 (4) 発生毒性試験（ウサギ） [2010年、GLP] **今回追記した試験**

27 NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (トリアゾールアラ
28 ニン : 0、30、100 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施され
29 た。

30 各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

31 250 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、角張った舌骨翼及び肋骨肥厚がそ
32 れぞれ 52%及び 12%の腹に認められた。これらの骨格変異の腹の発生頻度は背
33 景データの範囲 (それぞれ 0%~50%及び 0%~10%) を上回っていたため、検体

1 投与に関連したものと考えられた。

2 本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎
3 児で低体重及び骨格変異増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも
4 100 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 8）
5 (JMPR 2015 : 543 頁)
6

7 表 27 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 軟便又は液状便（妊娠 10 日以降） 体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6~29 日） 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重 骨格変異（角張った舌骨翼： <u>hyoid—angulated—ala</u> <u>Angulation of the hyoid</u> <u>ala</u>、肋骨肥厚）増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

8 【代田専門委員より】

（網掛け部分）原文は hyoid, angulated ala とカンマが入ります。Principles and Methods of Toxicology にある” Angulation of the hyoid ala” にしてはいかがでしょうか？

9 6. 遺伝毒性試験

10 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
11 ャイニーズハムスター細胞（V79 及び CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、マウ
12 ス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験並びにマウス及びチャイニ
13 ーズハムスターを用いた小核試験が実施された。
14

15 結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

16 (JMPR 2008 : 474 頁) (EPA : 53~55 頁)
17

18 表 28 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 [1983 年、非 GLP]	<i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺ , pol A ¹)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 [1993 年、GLP]	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
DNA 修復試験 [1986年、 GLP]	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
復帰突然 変異試験 [1986年、 非GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
復帰突然 変異試験 [1993年、 GLP]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
復帰突然 変異試験 [1983年、 GLP]	<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 [1986年、 GLP]	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 [年不明、 GLP 不明]	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 [1984年、 GLP]	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 [1983年、 GLP]	NMRI マウス (雌雄各 15 匹)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験 [1982年、 GLP]	CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
	小核試験 [1986年、 GLP]	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

1 注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

1 Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

2 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
3 整理した。（参照4～7）

5 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*）

7 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
8 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
9 トラールを併用で処理し、*in vitro*で催奇形性が検討された。

10 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
11 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。
12 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
13 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
14 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。

15 また、培養胚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
16 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
17 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
18 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
19 胚及び咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部及び心臓異常の発生率は変化しな
20 かった。

21 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
22 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
23 と同等であった。（参照4）

25 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

26 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
27 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
28 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*
29 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）
30 を用いた*CYP26a1*、*CYP26b1*及び*CYP26c1*の*in situ*ハイブリダイゼーション
31 分析においても、*Tbx1*欠損型の*CYP26a1*、*CYP26b1*及び*CYP26c1*の発現は野
32 生型に対して減少した。

33 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
34 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
35 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
36 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。

37 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

1 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*
2 の発現が誘発された。

3 *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
4 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
5 との仮説が支持された。（参照 5）

7 3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

8 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
9 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体
10 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、又は
11 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。

12 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
13 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
14 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%
15 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、
16 100 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
17 照 6）

19 4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

20 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
21 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、
22 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
23 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
24 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
25 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
26 れた。（参照 7）

1 **IV. まとめ**

2 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
3 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
4 米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、
5 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
6 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
7 可能であると判断した。

8 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
9 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、
10 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
11 ほとんどが排泄された。主に尿中に排泄され、吸収率は少なくとも 80.8%と算出さ
12 れた。

13 各種毒性試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響は、主に精巣（アポ
14 トーシス様小体、絶対重量減少）及び体重（増加抑制）に認められた。ラットを用
15 いた 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験において振戦、脳絶対重量減少、小脳組
16 織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が、ラットを用いた繁殖試験において受胎率低
17 下、異常精子数増加等が、ラットを用いた発生毒性試験において母動物に体重増加
18 抑制が認められた用量において口蓋裂等の発生頻度増加及び骨格変異の増加が認
19 められた。遺伝毒性は認められなかった。

20 トリアゾール酢酸及び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
21 制）が認められた。が、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は
22 認められなかった。

23 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
24 認められなかった。

25 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各試験にお
26 ける無毒性量等はそれぞれ表 29、30 及び 31 に示されている。

27

【事務局より】

JMPR、EPA では代謝物の ADI 及び ARfD を設定していますが、以下の理由から、前版と同様にこれらを設定せず、トリアゾール系の農薬の評価の際に代謝物の毒性プロファイル等を確認するための参考資料として整理しました。扱いについて御検討ください。

- ・代謝物の評価は、親化合物の評価の際に個別に親化合物との毒性プロファイル等の比較により行っている。
- ・試験結果が追加になったが、通常毒性試験成績のパッケージを満たしていない。

28

29

30

31

32

1	<参考>	
2	<JMPR、2015年>	
3	【1,2,4-トリアゾール】	
	ADI	0.2 mg/kg 体重/日
	(ADI 設定根拠資料)	2世代繁殖試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	2世代
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
4		
	ARfD	0.3 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ウサギ
	(期間)	妊娠6～28日
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
5		
6	【トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン】	
	ADI	1 mg/kg 体重/日
	(ADI 設定根拠資料①)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	妊娠7～16日
	(投与方法)	強制経口
	(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験
	(動物種)	ウサギ
	(期間)	妊娠6～28日
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
7		
	ARfD ⁸	3 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
	(動物種)	ラット

⁸ 2008年のJMPRの評価においては「ARfD設定の必要なし」

(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1

2

<EPA、2011年>

cRfD	0.005 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	2 世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	3000

3

aRfD (13～49 歳の女性)	0.03 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1000

4

aRfD (一般の集団)	0.03 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1000

5

6

7

1 表29 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	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
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 制等	38 雄: 体重増加抑制、 痙攣、肝臓の脂肪 浸潤	雄: 37.9 雌: 54.2 雌雄: 体重増加抑制 制等
	90日間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験	0, 250, 500, 3,000, 1,000/4,000 ppm ----- 雄: 0, 16, 33, 183, 210 雌: 0, 19, 41, 234, 276	33 体重増加抑制、 FOB変化等	16 雄: TSH減少	雄: 33 雌: 41 雌雄: 体重増加抑制 、振戦等
	<u>12か月間</u> <u>慢性毒性/</u> <u>神経毒性</u> <u>併合試験</u>	<u>0, 125, 375, 1,000,</u> <u>2,000 ppm</u> ----- <u>雄: 0, 6.9, 21, 58,</u> <u>113</u> <u>雌: 0, 8.3, 26, 71,</u> <u>136</u>	<u>21</u> <u>体重増加抑制</u>		<u>雄: 21</u> <u>雌: 26</u> <u>雌雄: 体重増加抑制</u>
	2世代 繁殖試験	0, 250, 500, 3,000 ppm ²⁾ ----- 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 [雄: 0, 15, 31, 189 雌: 0, 18, 36, 218] ³⁾	親動物 雄: - 雌: 36.2 児動物: 35.8 繁殖能 雄: 15.4-16.0 雌: 17.5-18.9	親動物: - 児動物: - 繁殖能: 15	親動物 P雄: - P雌: 36.2 F ₁ 雄: - F ₁ 雌: 37.5 児動物 P雄: 30.9 P雌: 36.2 F ₁ 雄: 32.0 F ₁ 雌: 37.5 繁殖能 P雄: 15.4 P雌: 17.5 F ₁ 雄: 16.0 F ₁ 雌: 18.9

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	食品安全委員会 農薬専門調査会
			親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死、黄体数増加、子宮角拡張 児動物：毒性所見なし 繁殖能：異常精子数増加、黄体数減少	親動物雄：体重増加抑制 雌：脾臓重量減少 児動物：体重増加抑制、脳重量減少、脾臓重量減少 繁殖能：異常精子	親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等 児動物：毒性所見なし 繁殖能：異常精子増加、黄体数減少及び膈開口の遅延
	発生毒性試験①	0、25、100	母動物：100 胎児：100 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	/	母動物：100 胎児：100 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、骨格変異、停留精巣	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重
	発生毒性試験③	0、100、200	母動物：－ 胎児：－ 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、胎盤重量減少、骨格変異増加 (口蓋裂、後肢奇形)	/	母動物：－ 胎児：－ 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 (口蓋裂、後肢奇形)
マウス	28日間 亜急性 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、精細管萎縮等 雌：毒性所見なし	90 雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性、精細管萎縮等 雌：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⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：663	80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、487、 988 雌：0、105、215、 663、1,350	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等	雄：精巣重量減少、 精巣の顕微鏡的変 化	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨 床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状、 妊娠子宮重量減少 胎児：低体重 (尿路奇形)

- 1 —：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。
 2 1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
 3 2)：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 世代は 250 及び 500 ppm 投
 4 与群のみ試験を実施した。
 5 3)：米国資料に記載されていた値。
 6

1

表30 各試験における無毒性量（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	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
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：704 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし
	<u>29日間 亜急性 毒性試験</u>	<u>0、3,250、6,500、 13,000 ppm</u> 雄：0、243、483、 993 雌：0、260、519、 940	<u>940</u> 雌雄：毒性所見なし		雄：993 雌：940 雌雄：毒性所見なし
	<u>13週間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験</u>	<u>0、100、300、1,000</u> 雄：0、94、495、1,000 雌：0、119、627、 1,180	<u>1,000</u> 雌雄：毒性所見なし <u>(亜急性神経毒性 は認められない)</u>		雄：1,000 雌：1,180 雌雄：毒性所見なし <u>(亜急性神経毒性 は認められない)</u>
	<u>1世代 繁殖試験</u>	<u>0、100、300、1,000</u> P雄：0、96、287、 959 P雌：0、98、293、 976 F ₁ 雄：0、93、280、 926 F ₁ 雌：0、78、246、 770	親動物：287 児動物：770 繁殖能：959 親動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少(雄) 児動物：毒性所見 なし <u>(繁殖能に対する 影響は認められな い)</u>		親動物 P雄：287 P雌：976 F ₁ 雄：280 F ₁ 雌：770 児動物 P雄：959 P雌：976 F ₁ 雄：926 F ₁ 雌：770 親動物 雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし 児動物：毒性所見 なし <u>(繁殖能に対する 影響は認められな い)</u>

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	食品安全委員会 農薬専門調査会
	<u>発生毒性試験</u>	<u>0、100、300、1,000</u>	<u>母動物：300</u> <u>胎児：300</u> <u>母動物：臨床症状、</u> <u>体重増加抑制及び</u> <u>摂餌量減少</u> <u>胎児：300 mg/kg</u> <u>体重/日以下で毒</u> <u>性所見なし</u> <u>(300 mg/kg 体重/</u> <u>日以下で催奇形性</u> <u>は認められない)</u>		<u>母動物：300</u> <u>胎児：300</u> <u>母動物：臨床症状、</u> <u>体重増加抑制等</u> <u>胎児：300 mg/kg</u> <u>体重/日以下で毒性</u> <u>所見なし</u> <u>(300 mg/kg 体重/</u> <u>日以下で催奇形性</u> <u>は認められない)</u>
<u>マウス</u>	<u>28日間</u> <u>亜急性</u> <u>毒性試験</u>	<u>0、1,000、3,000、</u> <u>7,000 ppm</u> ----- <u>雄：0、159、483、</u> <u>1,070</u> <u>雌：0、183、542、</u> <u>1,360</u>	<u>1,070</u> <u>雌雄：毒性所見な</u> <u>し</u>		<u>雄：1,070</u> <u>雌：1,360</u> <u>雌雄：毒性所見な</u> <u>し</u>
<u>ウサギ</u>	<u>発生毒性試験</u>	<u>0、100、750、1,000</u>	<u>母動物：100</u> <u>胎児：100</u> <u>母動物：死亡、臨</u> <u>床症状、体重増加</u> <u>抑制及び摂餌量減</u> <u>少</u> <u>胎児：低体重</u> <u>(催奇形性は認め</u> <u>られない)</u>		<u>母動物：100</u> <u>胎児：100</u> <u>母動物：死亡、体</u> <u>重増加抑制等</u> <u>胎児：低体重</u> <u>(催奇形性は認め</u> <u>られない)</u>

1 /: 資料に記載がなかった。
 2 1): 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
 3
 4

1
2

表 31 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン）

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	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、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	370 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
	<u>12か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験</u>	<u>0、600、2,000、 6,000、20,000 ppm</u> ----- <u>雄：0、28、93、278、 916</u> <u>雌：0、36、120、 375、1,270</u>	<u>916</u> <u>毒性所見なし</u> <u>(慢性神経毒性は 認められない)</u>	/	<u>雄：916</u> <u>雌：1,270</u> <u>雌雄：毒性所見なし</u> <u>(慢性神経毒性は 認められない)</u>
	2世代 繁殖試験	0、500、2,000、 10,000 ppm ----- P雄：0、50、213、 1,100 P雌：0、51、223、 1,110 F ₁ 雄：0、47、192、 929 F ₁ 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 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 繁殖能 雄：929 雌：988 親動物：毒性所見 なし 児動物：同腹児重 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 P雄：1,100 P雌：1,110 F ₁ 雄：929 F ₁ 雌：988 児動物 P雄：213 P雌：223 F ₁ 雄：192 F ₁ 雌：199 親動物：毒性所見 なし 児動物：同腹児重 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな 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	食品安全委員会 農薬専門調査会
	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)
<u>ウサギ</u>	<u>発生毒性 試験</u>	<u>0、30、100、250</u>	<u>母動物：100 胎児：100</u> <u>母動物：軟便又は 液状便、体重増加 抑制及び摂餌量減 少</u> <u>胎児：低体重、舌 骨の変異、肋骨肥 厚</u> <u>(催奇形性は認め られない)</u>	/	<u>母動物：100 胎児：100</u> <u>母動物：体重増加 抑制等</u> <u>胎児：低体重、骨 格変異増加</u> <u>(催奇形性は認め られない)</u>
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 及び摂餌量減少	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 及び摂餌量減少

1 -：無毒性量は設定できなかった。 1：資料に記載がなかった。

2 ¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

3

4

5

1 <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
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
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
Glu	グルコース（血糖）
P450	チトクローム P450
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
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

2

1 <参照>

- 2 1 JMPR: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008
3 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 4 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human
5 Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and
6 Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 7 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for
8 the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide
9 Residues (2000)
- 10 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of
11 retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial
12 arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat
13 embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 14 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1
15 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26
16 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick.
17 Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 18 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et
19 al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural
20 crest-derived structures:A neonatal and embryologic study. Teratology,
21 2000;62:214-226
- 22 7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated
23 pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects.
24 Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195
- 25 78 JMPR: “PENCONAZOLE” Pesticide Residues in food-2015 evaluations.
26 Part II. Toxicological. p501-558(2015)
- 27