

(案)

農薬評価書

フルトリアホール

(第2版)

2018年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

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.....	4
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ウシ.....	13
(3) ヤギ.....	15
(4) ニワトリ.....	17
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) 大麦及び小麦.....	19
(2) なたね.....	20
(3) てんさい.....	21
(4) りんご.....	21
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	21
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	22
(3) 土壌吸脱着性試験.....	22
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験.....	23
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	23
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24

(2) 畜産物残留試験	24
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験	28
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	29
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	30
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	33
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	34
(3) 発生毒性試験(ラット)①	35
(4) 発生毒性試験(ラット)②	35
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験	36
III. 食品健康影響評価	39
・別紙1: 代謝物/分解物略称	46
・別紙2: 検査値等略称	47
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・参照	64

<審議の経緯>

－第1版関係－

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2009年	11月	5日	インポートトレランス設定の要請（果実、豆等）
2010年	4月	16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0416第2号）、関係書類の接受（参照2～56）
2010年	4月	22日	第329回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	5月	11日	第6回農薬専門調査会評価第三部会
2012年	1月	13日	第79回農薬専門調査会幹事会
2012年	1月	19日	第415回食品安全委員会（報告）
2012年	1月	19日	から2月17日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	2月	27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	3月	1日	第421回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照57）
2013年	3月	12日	残留農薬基準告示（参照58）

－第2版関係－

2017年	10月	12日	インポートトレランス設定の要請（おうとう）
2017年	10月	26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（厚生労働省発生食1026第9号）、関係書類の接受（参照59～67）
2017年	10月	31日	第671回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年	2月	26日	第72回農薬専門調査会評価第二部会
2018年	3月	19日	第158回農薬専門調査会幹事会
2018年	3月	27日	第690回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2017年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	佐藤 洋（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	吉田 緑
野村一正	野村一正	山本茂貴
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：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
桑形麻樹子***	根岸友恵	義澤克彦
川口博明	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*

腰岡政二
杉原数美

中山真義
根岸友恵

美谷島克宏
義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）

加藤美紀

高橋祐次

長野嘉介（座長代理）

川口博明

塚原伸治

與語靖洋（座長代理）

久野壽也

中塚敏夫

石井雄二

篠原厚子

増村健一

太田敏博

代田眞理子

吉田 充

*：2017年9月30日まで

＜第72回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田 清

本間正充

松本清司

＜第158回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

本間正充

要 約

トリアゾール系殺菌剤「フルトリアホール」(CAS No.76674-21-0)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、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)及び作物残留試験(おうとう)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、ウシ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(大麦、小麦等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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、フルトリアホール投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大:ラット及びマウス、肝ヘモジデリン沈着等:イヌ)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において母体毒性の認められる用量で胎児に骨格異常の増加が認められたが、ウサギでは催奇形性は認められなかった。

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フルトリアホール(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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.05 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルトリアホールの単回経口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、ウサギを用いた発生毒性試験の7.5 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0.075 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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：フルトリアホール

英名：flutriafol (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2,4'-ジフルオロ- α - (1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンズヒドリルアルコール

英名：(RS)-2,4'-difluoro- α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzhydryl alcohol

CAS (No.76674-21-0)

和名： α -(2-フルオロフェニル)- α -(4-フルオロフェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名： α -(2-fluorophenyl)- α -(4-fluorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

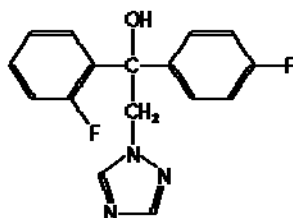
4. 分子式

C₁₆H₁₃F₂N₃O

5. 分子量

301.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルトリアホールは、英国 ICI 社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、病原菌類の主要な構成成分であるエルゴステロールの生合成において C14 位脱メチル化を阻害することにより殺菌効果を示す。本剤は、海外において 50 か国

以上で登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（おうとう）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フルトリアホールの分子内第 3 級炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]フルトリアホール」という。）並びにトリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]フルトリアホール」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比放射能（質量放射能）からフルトリアホールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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 吸収

Wistar ラットを用いた胆汁中排泄試験 [1. (1) ④ c] で得られた尿及び胆汁中排泄率から、投与後 72 時間の吸収率は 78.3%~97.1% と算出された。（参照 3、5）

② 分布

a. 低用量単回経口投与（Wistar ラット）

Wistar (Alpk:APfSD) ラット（分布試験：一群雌雄各 5 匹、オートラジオグラフィ試験：雌雄各 1 匹）に、[car- ^{14}C]フルトリアホールの 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の雄ラットの組織中残留放射能は全血中に 0.28%TAR、肝臓中に 0.1%TAR 及びカーカス¹中に 0.26%TAR 認められた。雌ラットでは全血中に 0.18%TAR、肝臓中に 0.05%TAR 及びカーカス中に 0.19%TAR 認められた。全血中で測定された放射能は、大部分が赤血球と結合しており、血漿中には認められなかった。他の組織では、0.01%TAR 以下であった。

投与 48 時間後の雌雄ラットの全身オートラジオグラフィでは、残留放射能の大半が胃から直腸にかけての消化管内容物として存在した。少量の残留放射能が肝臓中に分布し、雌では均一に分布したが雄では網状に広がり、小葉の特定領域での選択的吸収が示唆された。雌雄ラットの腎臓では残留放射能は皮髄境界部に認められた。雌の副腎にも痕跡量の残留放射能が認められた。その他の組織の残留放射能は低かった。（参照 3、5）

b. 高用量単回経口投与（SD ラット）

SD ラット（雌雄各 4 匹）に [car- ^{14}C]フルトリアホールの 250 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、体内分布試験

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。）。

が実施された。

投与 168 時間後における主要臓器及び組織中残留放射能は表 1 に示されている。
(参照 3、4)

表 1 投与 168 時間後における主要臓器及び組織中残留放射能

投与量	投与方法	性別	µg/g	%TAR
250 mg/kg 体重	単回経口	雄	全血(8.04)、肝臓(1.82)、脾臓(1.64)、腎臓(1.54)、心臓(1.23)、肺(1.07)、副腎(0.932)、下垂体(0.893)、脂肪(0.541)、筋肉(0.343)、脳(0.235)、精巣(0.178)、血漿(0.0886)	全血(0.28)、筋肉(0.08)、肝臓(0.05)、脂肪(0.02)、腎臓(0.01)、その他(0.01未満)
		雌	全血(6.74)、副腎(3.20)、腎臓(2.21)、肝臓(1.20)、肺(1.08)、脾臓(1.06)、心臓(0.829)、脂肪(0.438)、卵巣(0.379)、筋肉(0.321)、脳(0.133)、血漿(0.0857)	全血(0.21)、筋肉(0.06)、肝臓(0.03)、脂肪(0.01)、腎臓(0.01)、その他(0.01未満)

c. 低用量反復経口投与 (SD ラット)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [car-¹⁴C] フルトリアホールを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

最終投与 168 時間後における主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 2 に示されている。(参照 3、4)

表 2 最終投与 168 時間後における主要臓器及び組織中残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	投与方法	性別	投与 168 時間後
5 mg/kg 体重/日	反復経口	雄	血球(3.49)、全血(1.45)、肝臓(0.724)、脾臓(0.673)、下垂体(0.521)、腎臓(0.447)、肺(0.439)、心臓(0.312)、副腎(0.191)、筋肉(0.148)、その他(0.1以下)
		雌	血球(1.29)、腎臓(0.861)、脾臓(0.579)、全血(0.519)、肺(0.315)、肝臓(0.310)、副腎(0.221)、心臓(0.185)、下垂体(0.116)、筋肉(0.114)、その他(0.1以下)

③ 代謝

SD ラットを用いた尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ b] で得られた投与後 24~96 時間の尿及び糞、同試験における低用量反復経口投与による投与 1、5、10 及び 14 日目の投与後 24 時間の尿及び糞並びに Wistar ラットを用いた胆汁中排泄試験 [1. (1) ④ c] で得られた投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

a. 単回経口投与 (Wistar ラット)

尿中における代謝物プロファイルは低用量及び高用量投与群で差がなく、未変化のフルトリアホールは痕跡程度であった。尿中の主要代謝物は[6] (11%TAR) 及び[2] (10%TAR) であり、ほかに代謝物[3]、[5]及び[10]がそれぞれ 8%TAR 認められた。両投与群の糞中における代謝物プロファイルは尿中と同様であった。両投与群の胆汁中の 95%TRR 以上は極性代謝物 (抱合体) であり、酸処理により尿中と同様な代謝物が認められた。

フルトリアホールの単回経口投与においては、性別、標識位置及び投与量による代謝プロファイルの差は認められなかった (参照 3、6)

b. 高用量単回経口投与 (SD ラット)

雄の尿中主要代謝物は[5]/[6] (15.2%TAR) であり、雌の尿中には 10%TAR を超えるものはなかった。

雌の糞中主要代謝物は[2] (15.9%TAR) であり、雄の糞中には 10%TAR を超えるものはなかった。

未変化のフルトリアホールは尿及び糞中で痕跡程度であった。 (参照 3、4)

c. 低用量反復経口投与 (SD ラット)

低用量反復経口投与群の雄の尿中主要代謝物は[11] (7.6%日投与量~10.4%日投与量) であった。尿のβ-グルクロニダーゼ処理により代謝物[11]は消失し、酵素処理後の主要代謝物として [5]/[6]が 22.1%日投与量~25.2%日投与量認められた。

雌の尿中主要代謝物は [3] (11.9%日投与量~13.4%日投与量) 及び[11] (9.5%日投与量~12.7%日投与量) であった。尿のβ-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ処理により、代謝物[5]/[6] (15.6%日投与量~21.4%日投与量) 及び[3]が認められた。また、未同定代謝物 M14 及び代謝物[7]も酵素処理により増加が認められ、M14 (未同定)、代謝物[5]/[6]及び[7]がグルクロン酸抱合体のアグリコンであると考えられた。

雌雄の糞中では 10%日投与量を超える代謝物はなかった。

未変化のフルトリアホールは、投与 1 及び 10 日の雄の尿中に 0.2%日投与量及び 0.1%日投与量認められたが、雌の尿中では 0.1%日投与量未満であった。糞中では、0.2%日投与量~0.4%日投与量の未変化のフルトリアホールが認められた。 (参照 3、4)

ラットにおけるフルトリアホールの代謝プロファイルは、投与量、投与期間及び性別にかかわらずほぼ類似のパターンを示し、高い代謝分解性が認められた。主な代謝経路は、2-フルオロフェニル環の水酸化及びその抱合体であり、他の

経路としてトリアゾール環の脱離が考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄（低用量単回経口投与、Wistar ラット）

Wistar (Alpk:APfSD) ラット（一群雌雄各 5 匹）に[car-¹⁴C]フルトリアホールを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間以内に 43.5%TAR～50.8%TAR が尿中に排泄され、44.4%TAR～47.9%TAR が糞中に排泄された。（参照 3、5）

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別 試料		雄		雌	
		尿	糞	尿	糞
投与後時間 (時間)	24	37.8	33.4	47.5	37.5
	48	43.5	47.9	50.8	44.4
	168	45.4	50.9	51.7	45.2

b. 尿及び糞中排泄（高用量単回及び低用量反復経口投与、SD ラット）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[car-¹⁴C]フルトリアホールを高用量で単回経口投与又は低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に、14 日間反復経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。排泄に性差は認められず、各測定時点の排泄は類似した。雌の方が雄より僅かに高かったが、ほぼ一定の速度で排泄された。蓄積性は認められなかった。（参照 3、4）

表 4 単回投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	250 mg/kg 体重	
	雄	雌
尿	60.6	67.5
糞	33.1	26.9
ケージ洗浄液	2.79	4.29
組織	0.77	0.42
カーカス	0.25	0.23
合計	97.5	99.3

表 5 14日間反復経口投与による尿及び糞中排泄率 (%日投与量)

投与量	5 mg/kg 体重/日			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与 1 日 ^a	50.2	29.5	53.9	33.1
投与 5 日 ^a	49.8	36.4	54.9	36.7
投与 10 日 ^a	50.8	31.4	57.1	39.8
最終投与後 168 時間	64.2	54.7	68.2	40.8
カーカス ^b	2.99		3.03	
ケージ洗浄 ^b	3.41		2.92	
合計 ^b	125		115	

^a: 各投与日の投与後 24 時間における排泄率

^b: 最終投与後 168 時間の残留量

c. 胆汁中排泄 (低用量及び高用量単回経口投与、Wistar ラット)

Wistar (Alpk:APfSD) ラット (一群雌 6 匹又は胆管カニューレを挿入した一群雌雄各 2 匹) に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 72 時間に 46.9%TAR~79.3%TAR が胆汁中に排泄され、胆汁中排泄はフルトリアホールの主要な排泄経路であると考えられた。

胆汁中放射能の約半分が直接糞から排泄されたが、残りは腸肝循環していると考えられた。性別、標識位置及び投与量による代謝プロファイルの差は認められなかった。(参照 3、6)

表 6 投与後 72 時間の尿中、糞中及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[car- ¹⁴ C] フルトリアホール		[tri- ¹⁴ C] フルトリアホール		[car- ¹⁴ C] フルトリアホール	[car- ¹⁴ C] フルトリアホール	
	5 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雌 ^a	雄	雌
尿	11.9	25.0	22.0	24.1	60.9	18.8	31.4
胆汁	79.3	58.3	62.7	73.0	na	71.0	46.9
糞	0.84	3.89	10.4	1.8	21.8		
合計	92.0	87.2	95.1	98.9	82.7	89.8	78.3

^a: 胆管カニューレなし、/: 測定されず、na: 該当なし

(2) ウシ

乳牛 (ホルスタイン・フリージアン種、雌 1 頭) に、[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 40 mg/2 回/日 (2 mg/kg 飼料相当量) の用量で毎日 2 回の搾乳後に 7 日間、計 14 回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は 12 時間ごと、最終投与 32 時間前からは 4 時間ごとに採取した。最終投与 4 時間後

にと殺して、筋肉、心臓、皮下脂肪、大網脂肪及び腎周囲脂肪を採取した。

乳汁中の残留放射能濃度は表 7、最終投与 4 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は表 8、各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

最終投与 4 時間後のと殺時まで、尿中に 45.2%TAR、糞中に 33.4%TAR 排泄され、乳汁への移行は 0.144%TAR であった。

乳汁中の残留放射能濃度は投与 4 日に 0.007 µg/mL で定常状態となり、その後最終投与までほぼ同等であった。各臓器及び組織中の主要な放射性成分は、肝臓では未変化のフルトリアホルル (29%TRR)、乳汁、腎臓及び尿中では代謝物[6]で、それぞれ 3%TRR、23%TRR 及び 23%TRR 認められた。

乳牛におけるフルトリアホルルの生体内変化は、ラットと同様に 2-フルオロフェニル環の酸化及びそれに続く抱合化と考えられた。(参照 3、7)

表 7 乳汁中の残留放射能濃度 (µg/mL)

投与開始後日数 (日)	乳量 (L)		残留放射能濃度	
	午後	午前	午後	午前
1	1.74	6.78	NA	0.002
2	3.54	6.59	0.004	0.005
3	3.29	6.30	0.006	0.006
4	3.54	5.77	0.007	0.007
5	3.49	6.44	0.007	0.007
6	3.78	6.10	0.008	0.007
7	4.07	6.83	0.008	0.007

NA : 分析せず

表 8 最終投与 4 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度 (µg/g)

臓器及び組織	残留放射能濃度 (µg/g)
筋肉	0.008
肝臓	0.291
腎臓	0.061
心臓	0.011
脂肪 (皮下)	0.002
脂肪 (大網)	<0.001
脂肪 (腎周囲)	0.003

表 9 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	尿	乳汁	肝臓	腎臓
フルトリアホール ^a	ND	1	29	7
代謝物[3]	trace	ND	ND	ND
代謝物[5] ^a	ND	ND	2	ND
代謝物[6] ^a	23	3	1	23
CompoundY ^b	7	ND	ND	ND

ND：検出されず、^a：抱合体を含む、^b：代謝物[6]と同様にシリル化される物質

(3) ヤギ

泌乳ヤギ（雑種、雌 2 匹）に、[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 19.8 mg/日（10.5 mg/kg 飼料相当量）又は[car-¹⁴C]フルトリアホールを 17.4 mg/日（10.4 mg/kg 飼料相当量）で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。尿、糞及び乳汁試料は投与期間中経時的に採取し、最終投与 20～22 時間後にと殺して、臓器及び組織試料を採取した。

各試料中の残留放射能は表 10、各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

と殺時までの糞中排泄率は 62.0%**TAR**～69.0%**TAR**、尿中排泄率は 31.5%**TAR**～40.7%**TAR** であり、乳汁への移行は 0.05%**TAR**～0.06%**TAR** であった。乳汁中放射能は、定常状態に達することなく、最大で 0.046 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能は 0.27%**TAR**～0.34%**TAR** で、残留放射能濃度は胆汁及び肝臓で高かった。

臓器及び組織並びに乳汁中において 10%**TRR** を超えて認められた代謝物は[4]、[5]、[16]、[17]及び[20]であり、未変化のフルトリアホールの残留は僅かであった。（参照 60、61）

表 10 各試料中の残留放射能

試料		[tri- ¹⁴ C]フルトリアール		[car- ¹⁴ C]フルトリアール		
		%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	
乳汁	試験 1 日	午前	ND	ND	ND	
		午後	<0.01	0.025	<0.01	0.036
	試験 2 日	午前	<0.01	0.013	<0.01	0.006
		午後	<0.01	0.033	0.01	0.040
	試験 3 日	午前	<0.01	0.013	<0.01	0.008
		午後	0.01	0.032	0.01	0.040
	試験 4 日	午前	0.01	0.013	<0.01	0.008
		午後	0.01	0.034	0.01	0.037
	試験 5 日	午前	<0.01	0.012	<0.01	0.006
		午後	<0.01	0.023	0.01	0.046
試験 6 日	午前	<0.01	0.015	0.01	0.011	
合計		0.05	-	0.06	-	
肝臓		0.34	0.305	0.27	0.264	
腎臓		0.01	0.061	<0.01	0.035	
筋肉 (脇腹)		<0.01	0.010	<0.01	0.004	
筋肉 (腰部)		0.01	0.010	<0.01	0.004	
脂肪 (大網)		<0.01	0.004	<0.01	0.002	
脂肪 (皮下)		<0.01	0.005	<0.01	0.003	
脂肪 (腎周囲)		<0.01	0.004	<0.01	0.002	
胆汁		0.04	1.330	0.02	0.687	
血液		-	0.022	-	0.009	
尿 ^a		40.7	-	31.5	-	
糞 ^a		62.0	-	69.0	-	

ND：検出されず、-：該当せず、^a：試験 1 日からと殺時までの総排泄率

表 11 各試料中の代謝物^a

試料		肝臓		腎臓		乳汁 (スキムミルク)		乳汁 (脂肪)		筋肉 ^b	
		µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
[tri- ¹⁴ C] フル トリア ホール	総残留放射能濃度	0.274	100	0.059	100	0.034	100	0.029	100	0.010	100
	フルトリアホール	0.004	1.5	ND	ND	<0.001	<2.9	0.001	3.4	ND	ND
	代謝物[4]	0.007	2.6	0.018	30.5	0.008	23.5	ND	ND	0.001	10.0
	代謝物[5]	0.013	4.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA	NA
	代謝物[16]	0.008	2.9	0.006	10.2	0.009	26.5	0.004	13.8	0.004	40.0
	代謝物[17]	0.004	1.5	0.006	10.2	0.001	2.9	ND	ND	0.001	10.0
	代謝物[20]	0.005	1.8	0.002	3.4	0.006	17.6	0.011	37.9	ND	ND
[car- ¹⁴ C] フル トリア ホール	総残留放射能濃度	0.234	100	0.031	100	0.037	100	0.026	100		
	フルトリアホール	0.002	0.9	ND	ND	<0.001	<2.7	0.001	3.8		
	代謝物[4]	0.010	4.3	0.007	22.6	0.010	27.0	ND	ND		
	代謝物[5]	0.026	11.1	0.001	3.2	0.001	2.7	ND	ND		
	代謝物[17]	0.004	1.7	0.003	9.7	0.004	10.8	ND	ND		
	代謝物[20]	0.002	0.9	0.002	6.5	0.011	29.7	0.011	42.3		
	代謝物[21]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.001	3.8		

ND：検出されず、NA：分析せず

^a：脂肪（大網、皮下及び腎周囲）については、残留放射能濃度が低く代謝物の検討は実施されなかった。

^b：[tri-¹⁴C]標識体投与群では、脇腹及び腰部を合わせた値を示し、[car-¹⁴C]標識体投与群では残留放射能濃度が低く代謝物の検討は実施されなかった。

(4) ニワトリ

単冠褐色産卵鶏（品種不明、対照群：雌 4 羽、[tri-¹⁴C]標識体投与群：雌 12 羽、[car-¹⁴C]標識体投与群：雌 6 羽）に[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1.93 mg/日（13.9 mg/kg 飼料相当量）又は雌 6 羽に[car-¹⁴C]フルトリアホールを 1.91 mg/日（11.6 mg/kg 飼料相当量）で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物試料を投与期間中経時的に採取し、最終投与約 24 時間後にと殺して臓器及び組織試料を採取した。

各試料中の残留放射能濃度は表 12、各試料中の代謝物は表 13 に示されている。

と殺時まで、[tri-¹⁴C]標識体投与群で 89.7%TAR、[car-¹⁴C]標識体投与群で 91.2%TAR が排泄物中に排泄された。全卵中の放射能濃度は投与開始時から徐々に増加し、投与 6 日に最高濃度に達し（0.160 及び 0.206 µg/g）、その後徐々に減少した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高かった。

全卵及び脂肪中残留放射能の主要成分は未変化のフルトリアホールであった。臓器及び組織並びに全卵中において 10%TRR を超えて認められた代謝物は[4]及

び[16]であった。(参照 60、62)

表 12 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料		[tri- ¹⁴ C] フルトリアホール	[car- ¹⁴ C] フルトリアホール	
全卵	試験 1 日	午前(投与前)	0.0005	0.0000
		午後	0.0010	NA
	試験 2 日	午前	0.041	0.032
		午後	0.089	0.016
	試験 3 日	午前	0.088	0.051
		午後	0.135	NA
	試験 4 日	午前	0.129	0.079
		午後	NA	0.116
	試験 5 日	午前	0.145	0.101
		午後	0.184	NA
	試験 6 日	午前	0.167	0.117
		午後	0.206	0.160
	試験 7 日	午前	0.190	0.126
		午後	0.204	0.121
試験 8 日	午前(と殺日)	0.184	0.133	
肝臓		0.411	0.359	
筋肉		0.064	0.011	
脂肪		0.035	0.016	

NA：分析せず（産卵がなかったため）

表 13 各試料中の代謝物

試料		肝臓		筋肉		脂肪		全卵			
		μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	試験 6 日(午後)		試験 8 日	
								μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
[tri- ¹⁴ C] フル トリア ホール	フルトリ アホール	0.013	3.2	0.000	0.0	0.028	80.0	0.099	48.3	0.103	50.5
	代謝物[4]	0.027	6.6	0.006	9.4	0.001	2.9	0.018	8.8	0.023	11.3
	代謝物[16]	0.057	13.9	0.048	75.0	0.004	11.4	0.060	29.3	0.056	27.5
	代謝物[18]	0.024	5.8	0.000	0.0	0.000	0.0	0.003	1.5	0.006	2.9
	代謝物[22]	0.006	1.5	0.001	1.6	0.001	2.9	0.009	4.4	0.009	4.4
[car- ¹⁴ C] フル トリア ホール	フルトリ アホール	0.007	1.9	0.000	0.0	0.012	75.0	0.119	74.8	0.088	65.7
	代謝物[4]	0.025	7.0	0.005	45.5	0.001	6.3	0.021	13.2	0.017	12.7
	代謝物[16]	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0	0.000	0.0
	代謝物[18]	0.025	7.0	0.000	0.0	0.000	0.0	0.005	3.1	0.005	3.7
	代謝物[22]	0.007	1.9	0.001	9.1	0.000	0.0	0.009	5.7	0.010	7.5

2. 植物体内運命試験

(1) 大麦及び小麦

栽培箱で栽培した大麦（春播品種：Golden Promise）及び小麦（春播品種：Timmo）に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 81 又は 90 g ai/ha の用量で播種 64 日後（大麦収穫 94 日前及び小麦収穫 56 日前）に茎葉散布して、屋内における植物体内運命試験が実施された。

また、大麦（春播品種：Athene）及び小麦（春播品種：Vulgare）を露地に播種し、大麦には[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 90.0 又は 84.2 g ai/ha の用量で収穫 44～62 日前に散布し、小麦には[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 88.6 又は 105.0 g ai/ha の用量で収穫 45～74 日前に散布して、屋外における植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は、[car-¹⁴C]フルトリアホール処理区では穀粒及びわらに最高で 0.007 及び 0.72 mg/kg、[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理区では穀粒及びわらに最高で 0.41 及び 2.1 mg/kg 認められた。

大麦及び小麦の残留放射能分布は表 14 に示されている。

[car-¹⁴C]フルトリアホール処理区の大麦の穀粒及び麦わらの主要放射性成分は未変化のフルトリアホール（36%TRR 及び 38%TRR）であった。[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理区においても大麦の穀粒及び麦わらの主要放射性成分は未変化のフルトリアホール（24%TRR 及び 63%TRR）であり、大麦の穀粒中に代謝物[14]が 26%TRR 検出された。

[tri-¹⁴C]フルトリアホール処理区の小麦の穀粒では、未変化のフルトリアホールは検出限界値(0.0002 mg/kg)以下であり、代謝物[13]が 48%TRR～58%TRR、代謝物[14]が 8%TRR～26%TRR 検出された。小麦の麦わら中のフルトリアホールは 57%TRR であった。（参照 3、8）

表 14 大麦及び小麦の残留放射能分布

標識体	作物	散布時 成長 段階	試料	総残留 放射能 ¹⁾ (mg/kg)	フルトリアホール		代謝物[13]		代謝物[14]		残渣 %TRR	その他 ²⁾ %TRR
					mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR		
[car- ¹⁴ C] フル トリア ホール ⁴⁾	屋外 大麦	出穂 13 日前	穀粒	0.007	0.002	36	ND	ND	ND	ND	26	38
			わら	0.72	0.27	38	ND	ND	ND	ND	40	22
[tri- ¹⁴ C] フル トリア ホール	室内 大麦	出穂 26 日前	穀粒	0.41	ND	≤1	0.08	40	0.04	26	7	21
			わら	2.1	1.32	63	ND	ND	ND	ND	16	5
	屋外 大麦	出穂後	穀粒	0.10	0.02	24	0.004	8	0.002	5	35	28
			わら ³⁾	0.12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	室内 小麦	出穂 4 日前	穀粒	0.18	ND	ND	0.04	48	0.006	8	5	34
	屋外 小麦	出穂 20 日前	穀粒	0.05	ND	ND	0.015	58	0.005	26	5	11
わら			0.65	0.37	57	ND	ND	ND	ND	23	20	

NA：分析せず、ND：検出されず

¹⁾：フルトリアホール換算濃度

²⁾：数%の未同定代謝物及び分析中の消失を含む。

³⁾：散布直後に降雨のため分析せず。

⁴⁾：[car-¹⁴C]フルトリアホール処理区では、屋外栽培の大麦試料についてのみ分析された。

(2) なたね

屋外栽培されたなたね（品種：Heros）に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は [tri-¹⁴C]フルトリアホールを 125 g ai/ha の用量でさやの初期成長段階（BBCH 71）に茎葉散布し、処理直後に植物全体、処理 14 日後にさや及び植物残部、処理 42 日後に種子及び植物残部を試料として採取して、植物体内運命試験が実施された。

抽出放射能として処理直後には、97.9%TRR～98.3%TRR、処理 42 日後には 79.9%TRR～95.8%TRR が得られた。

標識位置にかかわらず、各試料の各採取時期における残留放射能の主要成分は未変化のフルトリアホールであり、処理 42 日後の種子で 54.6%TRR～61.3%TRR（0.398～0.807 mg/kg）、植物残部で 47.6%TRR～52.4%TRR（0.129～0.169 mg/kg）であった。

処理 14 日後のさやで、代謝物[15]が 12.1%TRR～14.9%TRR、（ヘミ）セルロース結合体（推定）が 16.3%TRR～17.1%TRR 認められた。処理 42 日後の種子では、代謝物[12]が 3.8%TRR、代謝物[15]が 2.9%TRR～3.0%TRR、2 種の未同定代謝物が 3.5%TRR～3.8%TRR 認められた。ほかにも少量の未同定代謝物が複数認められた。（参照 3、9）

(3) てんさい

コンテナにより屋外で栽培されたてんさい（品種：Roberta）に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 125 g ai/ha の用量で収穫 21 日前に茎葉散布し、処理直後、16 及び 21 日後（収穫期）に植物体を採取し、根部、根幹部及び茎葉部を分離して試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理直後には、根部における有意な残留放射能は認められなかった。処理 21 日後には、茎葉で 0.596～0.747 mg/kg、根部では 0.005～0.009 mg/kg であった。

茎葉の残留放射能の主要成分は未変化のフルトリアホールで、処理 21 日後に 69.1%TRR～70.8%TRR (0.412～0.529 mg/kg) であった。処理 21 日後において少なくとも 7 種類の代謝物が認められ、このうち 1 つはフルトリアホールのヘキソース配糖体（代謝物[12]、3.9%TRR～5.1%TRR）と同定された。

各標識体処理抽出試料のクロマトグラム比較によりフルトリアホールの開裂は認められなかった。（参照 3、10）

(4) りんご

りんご（品種：Gala）に[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 0.118 kg/ha の用量で果実肥大期（BBCH 74）に茎葉塗布し、処理 64 日後に収穫して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実の抽出物中の残留放射能は 77.0%TRR～82.2%TRR (0.032～0.053 mg/kg) で、残渣中では 17.8% TRR～23.0%TRR であった。

りんご果実中の主要な残留放射能成分は、未変化のフルトリアホールであり、49.9 %TRR～56.2%TRR (0.023～0.032 mg/kg) 認められた。10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、痕跡程度の代謝物[13]の存在 (0.001 mg/kg 未満) が示唆された。代謝物[14]及び[16]は果実中には認められなかった。

フルトリアホールのりんご中における代謝分解速度は小さいと考えられた。（参照 3、11）

植物体におけるフルトリアホールの主要代謝経路は、メチレン及びカルビノール炭素の間で起こるフルトリアホールの開裂及びそれに続いて起こる代謝物[13]及び[14]の生成、又は、脱フッ素化及びヘキソース抱合、さらに高分子成分との結合と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/kg (1 kg/ha 相当) の用量で処理し、好氣的条件下（土壌水分をほ場容水量の 75%に調整）、25°Cの暗所で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壌

中運命試験が実施された。

試験開始時に[tri-¹⁴C]フルトリアホールは 98.1%TAR 存在し、52 週後においても 93.6%TAR の残留放射能が認められた。水酸化ナトリウム及びエチレンジグリコールトラップには 0.2%TAR の残留放射能が認められた。[tri-¹⁴C]フルトリアホールの分解が認められなかったため、[car-¹⁴C]フルトリアホールの分析は実施されなかった。

好氣的条件下におけるフルトリアホールの推定半減期は 25°C で 365 日以上と考えられた。(参照 3、12)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

砂質埴壤土(米国)及び湖水(米国、pH 7.9)を混合して、嫌氣的条件下、25°C の暗所で 14 日間以上のプレインキュベーションの後、[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/kg (1 kg/ha 相当)の用量で処理し、25°C の暗所で最長 365 日間インキュベートして、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

残留放射能は、水層では、処理 0 日後に 8.4%TAR、処理 365 日後に 6.1%TAR であり、土壌層では、処理 0 日後に 88.7%TAR、365 日後に 88.4%TAR であった。揮発性物質の発生は 1%TAR 未満であった。

[tri-¹⁴C]フルトリアホールの分解が認められなかったため、[car-¹⁴C]フルトリアホールの分析は実施されなかった。

土壌中非抽出残留放射能は処理直後及び処理 272 日後には 9.4%TAR に増加したが、処理 365 日後には 2.9%TAR に低下した。土壌中非抽出残留放射能は、フミン酸及びフルボ酸画分にそれぞれ 1%TAR 以下、フミン画分に 8%TAR 認められた。

フルトリアホールの嫌氣的条件下での水/土壌層における分解は極めて緩やかで、推定半減期は 365 日以上と考えられた。(参照 3、13)

(3) 土壌吸脱着試験

[tri-¹⁴C]フルトリアホールを用いた 3 種類の海外土壌 [砂土(英国)、シルト質埴壤土(仏国)及び埴壤土(英国)]を用いた土壌吸着試験並びに 2 種類の海外土壌 [埴質砂土(仏国)及び埴壤土(仏国)]及び国内土壌 [埴土(茨城)]を用いた土壌吸脱着試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 3、14、15、16)

表 15 土壌吸脱着試験結果概要

土壌	砂土 (英国)	シルト質壤土 (仏国)	壤土 (英国)	埴壤土 (仏国)	壤質砂土 (仏国)	壤土 (茨城)
K_F^{ads}	1.3	1.9	5.7	5.77	9.75	5.78
$K_F^{ads}_{oc}$	295	157	304	123	395	131
K_d^{des}	2.2~5.3	2.1~5.5	7.2~12.2	—	—	—
K^{des}_{oc}	499~1,170	178~459	360~656	—	—	—
K_F^{des}	—	—	—	7.28	13.6	6.99
$K_F^{des}_{oc}$	—	—	—	156	553	159

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

K_d^{des} : 土壌脱着係数 K^{des}_{oc} : 有機炭素含有率で補正した脱着係数

K_F^{des} : Freundlich の脱着係数 $K_F^{des}_{oc}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

— : データなし

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 0.96 mg/L の濃度となるように添加し、25°C の暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

処理 30 日後に全ての試料においてフルトリアホールは 96% TAR を超えて存在したことから、フルトリアホールは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 3、17)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1 mg/L の濃度となるように添加し、25±1°C で 8.8~9.6 日間キセノンアーク光 (光強度 : 1,800 W/m²、波長範囲 : 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射 (フロリダ夏の条件下で 66 日間に相当) して水中光分解試験が実施された。

照射終了後フルトリアホールは 92.4% TAR ~ 97.2% TAR 存在し、照射後に放射性分解物は認められなかった。

フルトリアホールは pH 7 の緩衝液中の光分解に対して安定であると考えられた。(参照 3、18)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌した池水 (スイス、pH 8.9) に、[car-¹⁴C]フルトリアホール又は[tri-¹⁴C]フルトリアホールを 1.0 mg/L の濃度となるように添加し、24.6±0.6°C で最長 15 日間キセノン光 (光強度 : 44.3 W/m²、波長範囲 : 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射 (東京春の太陽光の 86 日間に相当) して水中分解試験が実施された。

照射終了後、フルトリアホールは 96.4%TAR～96.7%TAR 認められた。また、暗所区ではフルトリアホールは 98.7%TAR 認められた。自然水中の光分解に対してフルトリアホールは安定であり、半減期は算定されなかった。（参照 3、19）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、りんご、ぶどう等を用いて、フルトリアホールを分析対象化合物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。フルトリアホールの最大残留量は、散布 8 日後のらっかせい（乾燥茎葉）における 10.2 mg/kg であった。可食部では最終散布 28 日後の稲（穀粒）における 1.51 mg/kg であった。（参照 3、20、60、63）

(2) 畜産物残留試験

① ウシ

乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭、対照群 1 頭）に 29 日間カプセル経口 [原体：0、0.5、1.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日（飼料中濃度の 0、1、3 及び 10 倍相当量）] 投与し、分析対象化合物をフルトリアホールとした畜産物残留試験が実施された。1 日 2 回の搾乳並びに投与終了後 24 時間以内に筋肉（腰肉/もも肉）、肝臓、腎臓及び脂肪（腎臓周囲、腸間膜及び末梢脂肪沈着）が採取され試料とされた。

フルトリアホールの残留は肝臓にのみ認められ、5.0 mg/kg 体重/日投与群で 0.23～0.39 µg/g、1.5 mg/kg 体重/日投与群で 0.09～0.10 µg/g 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群で定量限界（0.01 µg/g）未満～0.04 µg/g であった。牛乳並びに腎臓など他の臓器及び組織における残留値は定量限界未満であった。参考としてトリアゾール代謝物（[13]、[14]及び[16]）についても分析されたが、全ての試料で定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 3、22）

② ニワトリ

産卵鶏（ハイライン 36、一群 10 羽）に 29 日間カプセル経口 [原体：0、0.5、1.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日（飼料中濃度の 0、1、3 及び 10 倍相当量）] 投与し、フルトリアホールを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。1 日 2 回の採卵並びに投与終了後 24 時間以内の筋肉（胸肉/もも肉）、肝臓及び腹部脂肪の採取が行われ試料とされた。

フルトリアホールの残留値は 5.0 mg/kg 体重/日投与群の卵で 0.02～0.04 µg/g、肝臓で 0.03～0.10 µg/g、脂肪で 0.05～0.07 µg/g であり、筋肉で定量限界（0.01

μg/g) 未満であった。0.5 mg/kg 体重/日投与群の卵、筋肉、肝臓及び脂肪におけるフルトリアホルの残留値はいずれも定量限界未満であった。参考としてトリアゾール代謝物 ([13]、[14]及び[16]) についても分析されたが、全ての試料で定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。(参照 3、21)

7. 一般薬理試験

フルトリアホルを用い、ラット及びマウスにおける一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 3、23)

表 16 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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)	SD ラット	雄 5	0、80、250、 750 (経口)	80	250	750 mg/kg 体重：腹臥位、眼瞼下垂(投与 180 分後以降)、側臥位、歩行失調、散瞳、筋力低下(投与 360 分後以降)、流涎、呼吸困難、眼分泌物、被毛の汚れ(投与 24 時間後以降) 250 mg/kg 体重：眼瞼下垂、被毛の汚れ(投与 24 時間後以降) 750 mg/kg 体重で死亡例
	自発運動量	ICR マウス	雌 6	0、30、120、 500 (経口)	>500	—	影響なし
	痙攣誘発 作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雌 6	0、30、120、 500 (経口)	30	120	120 mg/kg 体重以上：強直性屈曲痙攣及び強直性伸展痙攣発現数減少
	体温	SD ラット	雄 5	0、80、250、 750 (経口)	80	250	250 mg/kg 体重以上：体温低下 250 mg/kg 体重以上で死亡例
自律 神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、80、250、 750 (経口)	250	750	750 mg/kg 体重：散瞳 750 mg/kg 体重で死亡例
循環 器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5	0、80、250、 750 (経口)	80	250	250 mg/kg 体重以上：心拍数減少 750 mg/kg 体重で死亡例
腎機能	尿量・尿中 電解質及び 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0、80、250、 750 (経口)	250	750	750 mg/kg 体重：カリウム排泄量減少

注) 溶媒は全て 0.5w/v%メチルセルロース水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルトリアホール原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3、24~31)

表 17 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 ¹⁾	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹	1,140	1,480	投与量: 750、1,000、1,500、2,000、2,500 mg/kg 体重 2,500 mg/kg 体重雄: 赤色肺 (2 例) 雄: 750 mg/kg 体重以上、 雌: 1,000 mg/kg 体重以上で活動低下、腹筋緊張度低下、脱水症状、立毛、脇腹陥凹、反弓姿勢 (投与当日以降) 雌雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌 4~5 匹	/	200~400*	投与量: 100、200、300、400、500 mg/kg 体重 200 mg/kg 体重以上で活動低下、情緒不安、流涎、下痢 (投与当日以降) 300 mg/kg 体重以上で死亡例
	Hartley モルモット 雄 5 匹	200~400*	/	投与量: 100、200、300、400、500 mg/kg 体重 200 mg/kg 体重以上で活動低下、腹筋緊張度低下、情緒不安、流涎、正向反射消失 (投与当日以降) 200 及び 300 mg/kg 体重で赤色肺、胆のう膨張、肝の退色化 (1 例) 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ²⁾	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	脱水症状、尿失禁、反弓姿勢 死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	下痢兆候 死亡例なし

腹腔内	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 雄 5 匹	243		活動低下、腹筋緊張度低下、 脱水症状、尿失禁、立毛、反 弓姿勢 200 mg/kg 体重以上で死亡 例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数増加、円背位、立毛、 被毛湿潤、眼又は鼻部周囲赤 色/茶色汚染、頭部汚染 5.20 mg/L で死亡例
		>5.20	>5.20	

1: 実施せず

*: LD₅₀ を計算できない (死亡率ゼロを与える最大投与量と 100%死亡率を与える最小投与量の幅を示す。)

1): 経口投与及び腹腔内投与試験の溶媒は 0.5%LISSATAN AC 水溶液を用いた。

2): 経皮投与試験の溶媒は PEG300 を用いた。

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、125、250 及び 750 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与 16 日後までの観察において、250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で、体重増加抑制 (投与当日~1 日後) 及び摂餌量減少 (投与当日~1 日後) が認められた。

750 mg/kg 体重投与群では、雄で死亡率の有意な増加 (40%) が認められ、瀕死動物では脱水症状、紅鼻汁、腹部被毛の尿汚染、被毛粗剛、運動活性低下、紅涙、眼瞼下垂、立ち直り反射消失、少量糞、口周囲の紅色又は黄褐色付着物の所見が認められた。同群の雌の死亡率は 20% であり、瀕死動物では脱水症状が認められた。

FOB では、投与 8 時間後の検査において、750 mg/kg 体重投与群の雌雄に異常姿勢 (円背位) 及び雄に異常歩行増加が観察された。自発運動量の測定では、750 mg/kg 体重投与群で、投与 8 時間後 (雌雄) 及び投与 7 日後 (雄のみ) に活動量の減少が認められた。これらの行動的变化は、投与 14 日後には対照群と同等となった。250 mg/kg 体重以下投与群では、FOB 及び運動活性に影響は認められなかった。また、神経組織病理学的検査においては、いずれの投与群でも検体投与に関連した病変は認められなかったため、FOB 及び運動活性への影響は一時的な全身毒性を反映していると考えられた。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 3、32)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験並びに Wistar (Alpk:APfSD) ラット及び NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法及び Buehler 法のいずれにおいても感作性試験の結果は陰性であった。（参照 3、33～35）

10. 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 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	13.3	149
	雌	1.6	16.9	148

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄で、肝 APDM 活性増加等が認められたが、薬物代謝酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、200 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（13.3 mg/kg 体重/日）で、雌で 20 ppm（1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、38）

表 19 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ Hb、Ht、RBC 及び MCHC 減少 ・ TG 減少、TP 及び Alb 増加 ・ 尿比重増加、尿 pH 低下、尿蛋白値低下、尿ケトン体増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎、精巣及び脾比重量増加 ・ 肝細胞空胞化（脂肪化） ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ Hb、Ht、MCH、MCHC 及び MCV 減少 ・ T.Chol、TP 及び Alb 増加 ・ 尿比重増加 ・ 肺及び脾絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	200 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加
20 ppm	毒性所見なし	

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び15 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表20に示されている。

5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝APDM活性の有意な増加が認められたが、薬物代謝酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着、ALP増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照3、39）

表20 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与1週以降） ・ALP増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた、混餌（原体：0、500、1,500及び3,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表21 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.9	84.3	172
	雌	32.6	97.6	185

1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制（1,500 ppm 投与群の雄で投与1～8日、雌で投与1～92日の累積体重増加量減少、3,000 ppm 投与群の雌雄で投与1～8日及び投与1～92日の累積体重増加量減少）及び摂餌量減少（1,500 ppm 投与群の雌雄で投与1～8日、3,000 ppm 投与群の雄で投与1～8日及び1～92日並びに雌で投与1～92日）が認められた。FOBでは、3,000 ppm 投与群の雄で投与2週に平均後肢握力の有意な減少が認められたが、中枢、末梢及び自律神経系の組織において関連した病理組織学的変化が認められず、他のパラメータにも影響がなかったことから、これは体重減少に起因する二次的な一過性の変化であり、神経毒性の影響ではないと考えられた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少

が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm（雄：28.9 mg/kg 体重/日、雌：32.6 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 3、40）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 20 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性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 22 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、赤血球に及ぼす影響等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、41）

表 22 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
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ Hb、Ht 及び RBC[§] 減少 ・ Alb 減少、ALP 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・ 肝血管周囲性結合組織増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着 ・ 副腎皮質束状帯空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ Alb 減少、ALP 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎絶対重量増加 ・ 肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・ 肝細胞脂質増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着 ・ 副腎皮質束状帯空胞化
5 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体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）

Wistar (Alpk:APfSD) ラット（主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 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 23 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		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.05	10.2	103
	雌	1.3	12.7	129

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24 に示されている。

非腫瘍性病変として 200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で肝細胞の脂肪化が顕著であった。全投与群の雄の肝臓において、投与 52 週以降に

海綿状変性 (spongiosis hepatitis) が認められたが、それぞれの発生頻度に用量相関性は認められなかった。また、200 ppm 以上投与群の雄で肝臓の変異細胞巢合計が有意に増加していた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加し (20、200 及び 2,000 ppm 投与群でそれぞれ 4/64、3/64 及び 7/64)、2,000 ppm 投与群では有意差が認められた。しかし、この有意差は対照群の発生頻度が 0 であったことによるものであり、いずれの投与群の発生頻度も背景データ (2/72~7/64) の範囲内であったことから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (1.05 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (12.7 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、42)

表 24 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 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ 食餌効率増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ TP 増加、TG 減少 ・ 尿量減少、尿比重増加、尿 pH 低下、尿ケトン体濃度増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ 食餌効率増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ 総鉄結合能増加 ・ Alb、TP 及び T.Chol 増加 ・ 尿量減少、尿比重増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝脂肪化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 肝クッパー細胞内へモジデリン沈着 ・ 脾へモジデリン沈着
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 肝脂肪化 ・ 変異肝細胞巢 (明細胞巢 + 好酸性/好塩基性細胞巢) 増加 	200 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

C57BL/10J マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.21	6.01	24.9
	雌	1.52	7.42	30.4

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 26 に示されている。
 検体投与により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、50 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 ppm（雄：1.21 mg/kg 体重/日、雌：1.52 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、43）

表 26 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
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 食餌効率低下 ・ PLT 及び WBC 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化[§] ・ WBC 増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（早期一過性）¹⁾
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

1)：50 ppm 投与群では投与 5 週以降、200 ppm 投与群では投与 2 週以降

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

Wistar (Alpk:APfSD) ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、240 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	240 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	13.5	56.0
	雌	3.75	14.4	57.9

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では 240 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 60 ppm（3.5 mg/kg

体重/日)、雌で 240 ppm (14.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 240 ppm (雄: 13.5 mg/kg 体重/日、雌: 14.4 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、44)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) ①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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・肝絶対及び補正重量³増加 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 7 週以降) ・摂餌量減少 (投与 6 週以降) ・肝補正重量増加 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞脂肪化
	240 ppm 以上	240 ppm 以下 毒性所見なし	240 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞脂肪化	240 ppm 以下 毒性所見なし
	60 ppm			毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 (F_{1b}) ・肝細胞脂肪化 ・出生児数減少 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 (F_{2a}) ・肝細胞脂肪化 (雄のみ) ・出生児数減少 	
	240 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、80、150 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	80 ppm	150 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.0	5.5	10.2	20.8
		雌	2.3	6.2	11.6	23.9
	F ₁ 世代	雄	2.2	5.7	10.8	22.1
		雌	2.4	6.3	14.8	24.5

本試験において、親動物では 300 ppm 投与群の P 世代の雌雄で肝比重量増加が、P 及び F₁ 世代の雌雄 (P 雄: 5 例、F₁ 雄: 9 例、F₁ 雌: 1 例) で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、児動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められな

³ 体重を共変量として調整した値を補正重量という (以下同じ。)

ったので、無毒性量は、親動物の雌雄で 150 ppm (P 雄 : 10.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 11.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 10.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 14.8 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 300 ppm (P 雄 : 20.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 23.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 22.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 24.5 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、45)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar (Alpk:APfSD) ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 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 30 に示されている。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異 (頸肋、第 14 肋骨) 増加が認められたので、無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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、46)

表 30 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
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器、下腹部被毛汚れ (妊娠 7 日以降) ・体重増加抑制 (妊娠 7 日以降) ・摂餌量減少 (妊娠 6-15 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・着床後胚死亡率増加 ・生存胎児数減少 ・骨化遅延 (頭蓋骨部分骨化、胸骨分節未骨化) 増加
50 mg/kg 体重/日以上	50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨格変異 (頸肋、第 14 肋骨) 増加
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、2、5、10 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 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 31 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で骨格奇形 (舌骨奇形) 増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、47)

表 31 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 7 日以降） ・摂餌量減少（妊娠 6-9 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床後胚死亡率増加 ・骨格奇形（舌骨弓形態異常、舌骨体欠損、舌骨体離断、舌骨体屈曲）増加 ・骨格変異（舌骨体彎曲、側頭鱗骨又は頬骨の上顎骨突起過剰骨化、頬骨弓癒合、過長頸肋、痕跡状頸肋、下肢帯位置異常、過剰肋骨）増加 ・骨化遅延（胸骨分節不完全骨化、後肢趾骨未骨化）増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）発生毒性試験（ウサギ）

Dutch ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、2.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日）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 32 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で着床後胚死亡率増加、頭蓋骨骨化遅延増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 7.5 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、48）

表 32 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
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（妊娠 7 日以降）[§] ・摂餌量減少傾向（投与期間中） 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床後胚死亡率増加 ・全胚吸収腹数増加 ・頭蓋骨骨化遅延増加[§]
7.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

フルトリアホール（原体）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遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験及びマウスを用いた *in vivo* 優性致死試験が実施された。

結果は表 33 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルトリアホールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 49～56）

表 33 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、TA1538 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①3~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②33~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	①25~300 µg/mL(-S9) 25~400 µg/mL(+S9) (4 時間処理) ②25~300 µg/mL(-S9) (24 時間処理) ③200~375 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	実験 I ①495~1,514 µg/mL(-S9) (4 時間処理、18 時間回復) ②100~1,250 µg/mL(-S9) (4 時間処理、18 時間回復) ③92.3~283 µg/mL (22 時間処理、no recovery)(-S9) ④283~865 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間回復) 実験 II ①91.4~280 µg/mL (46 時間処理、no recovery)(-S9) ②850~1,200 µg/mL(+S9) (4 時間処理、42 時間回復)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 C57BL/6J マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	93.8 及び 150 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24、 48 及び 72 時間後に採取)	陰性
	染色体異常試験 Wistar(Alpk:APfSD) ラット (骨髓細胞) (一群雄 8 匹)	①15、70、150 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、6 時間 及び 24 時間後に採取) ②15、70、150 mg/kg 体重/ 日 (5 日間強制経口投与、 6 時間後に採取)	陰性
	UDS 試験 Wistar(Alpk:APfSD) ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、4 時間及 び 12 時間後に採取)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
優性致死試験	ICR マウス (雄生殖細胞) (一群雄 20 匹)	25、50、100 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルトリアホール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）及び作物残留試験（おうとう）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたフルトリアホールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルトリアホールの吸収率は 78.3%～97.1%と算出された。代謝は速やかで、尿及び糞中に多くの代謝物（[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[10]及び[11]）が認められ、未変化のフルトリアホールは微量であった。吸収されたフルトリアホールは胆汁から腸管に排泄され、その一部は再吸収され尿中に排泄されると考えられた。畜産動物（ウシ、ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は[4]、[5]、[6]、[16]、[17]及び[20]であった。

¹⁴C で標識されたフルトリアホールを用いた植物体内運命試験の結果、大麦の穀粒、なたね種子、りんご果実及びてんさい茎葉部における残留放射能の主要成分は未変化のフルトリアホールであったが、小麦の穀粒ではフルトリアホールは検出限界以下であった。10%TRR 以上認められた代謝物は[13]、[14]及び[15]であった。

フルトリアホールを分析対象化合物とした作物残留試験において、最大残留値は、らっかせいの乾燥茎葉の 10.2 mg/kg であった。可食部では稲の穀粒における 1.51 mg/kg であった。

フルトリアホールを分析対象化合物とした畜産物残留試験において、飼料中濃度相当での投与ではいずれも定量限界未満であった。参考としてトリアゾール代謝物（[13]、[14]及び[16]）についても分析されたが、いずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フルトリアホール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞脂肪化及び小葉中心性肝細胞肥大：ラット及びマウス、肝ヘモジデリン沈着等：イヌ）及び血液（貧血）に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において母体毒性の認められる用量で胎児に骨格異常の増加が認められたが、ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部又は家畜用の飼料として利用される部位において、10%TRR を超える代謝物として、植物では[13]及び[14]、畜産動物では[4]、[5]、[6]、[16]、[17]及び[20]が認められた。代謝物[13]、[14]、[16]、[17]及び[20]はラットにおいて認められなかったが、代謝物[13]、[14]及び[16]の急性毒性はフルトリアホールより弱く、遺伝毒性の結果は陰性であった（参照 68）。また、代謝物[16]は、畜産物残留試験では全ての試料において定量限界未満であった。代謝物[17]はフルトリアホールの抱合体と推定される化合物であり、代謝物[20]は畜産動物を用いた動物体内運命試験において残留値が低かった（0.011 µg/g 以下）。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価

対象物質をフルトリアホール（親化合物のみ）と設定した。

フルトリアホールを用いた各試験における無毒性量等は表 34、フルトリアホール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 35 に示されている。

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はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.05 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フルトリアホールの単回経口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、ウサギを用いた発生毒性試験の 7.5 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 0.075 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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)	1.05 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.075 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 6～18 日
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	7.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR : 2011 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)	1.0 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ARfD 0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①) 亜急性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 90 日間
(投与方法) カプセル経口

(ARfD 設定根拠資料②) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) カプセル経口

(無毒性量) 5 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

<EFSA : 2010 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) 1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①) 亜急性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 90 日間
(投与方法) カプセル経口

(ARfD 設定根拠資料②) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) カプセル経口

(無毒性量) 5 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

<US EPA : 2014 年>

cRfD 0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 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) カプセル経口
(無毒性量) 5 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

aRfD (1) 2.5 mg/kg 体重
※一般の集団
(aRfD 設定根拠資料) 急性神経毒性試験
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 250 mg/kg 体重
(不確実係数) 100

aRfD (2) 0.075 mg/kg 体重
※13~49 歳の女性
(aRfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ウサギ
(期間) 妊娠 6~18 日
(投与方法) カプセル経口
(無毒性量) 7.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

(参照 64~67)

表 34 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、200、2,000 ppm	雄：13.3 雌：1.6	雄：149 雌：16.9	雄：体重増加抑制等 雌：肝絶対及び比重量 増加
		雄：0、1.4、13.3、 149 雌：0、1.6、16.9、 148			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,500、 3,000 ppm	雄：28.9 雌：32.6	雄：84.3 雌：97.6	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 (亜急性神経毒性は 認められない)
		雄：0、28.9、 84.3、172 雌：0、32.6、 97.6、185			
	2 年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、20、200、2,000 ppm	雄：1.05 雌：12.7	雄：10.2 雌：129	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 (発がん性は認めら れない)
雄：0、1.05、 10.2、103 雌：0、1.3、12.7、 129					
2 世代 繁殖試験 ①	0、60、240、1,000 ppm	親動物 雄：3.5 雌：14.4 児動物 雄：13.5 雌：14.4	親動物 雄：13.5 雌：57.9 児動物 雄：56.0 雌：57.9	親動物 雄：肝細胞脂肪化 雌：体重増加抑制等 児動物：生存率低下等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	
	0、30、80、150、 300 ppm	親動物 P 雄：10.2 P 雌：11.6 F ₁ 雄：10.8 F ₁ 雌：14.8 児動物 P 雄：20.8 P 雌：23.9 F ₁ 雄：22.1 F ₁ 雌：24.5	親動物 P 雄：20.8 P 雌：23.9 F ₁ 雄：22.1 F ₁ 雌：24.5 児動物 P 雄：— P 雌：— F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物 雌雄：肝比重量増加、 小葉中心性肝細胞肥 大 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響は認められない)	
2 世代 繁殖試験 ②	P 雄：0、2.0、5.5、 10.2、20.8 P 雌：0、2.3、6.2、 11.6、23.9 F ₁ 雄：0、2.2、5.7、 10.8、22.1 F ₁ 雌：0、2.4、6.3、 14.8、24.5				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	発生毒性 試験①	0、10、50、125	母動物：50 胎児：10	母動物：125 胎児：50	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異（頸肋、第14肋骨）増加 （催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験②	0、2、5、10、75	母動物：10 胎児：10	母動物：75 胎児：75	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格奇形（舌骨奇形）増加等
マウス	2年間 発がん性 試験	0、10、50、200 ppm ----- 雄：0、1.21、 6.01、24.9 雌：0、1.52、 7.42、30.4	雄：1.21 雌：1.52	雄：6.01 雌：7.42	雄：小葉中心性肝細胞脂肪化 雌：体重増加抑制 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験	0、2.5、7.5、15	母動物：7.5 胎児：7.5	母動物：15 胎児：15	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚死亡率増加、頭蓋骨骨化遅延増加等 （催奇形性は認められない）
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、5、15	雄：5 雌：5	雄：15 雌：15	雌雄：肝クッパー細胞へモジデリン沈着、ALP増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、5、20	雄：5 雌：5	雄：20 雌：20	雌雄：体重増加抑制、赤血球に及ぼす影響等
ADI			NOAEL：1.05 SF：100 ADI：0.01		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 —：最小毒性量は設定できず

表 35 フルトリアホールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	一般薬理試験 (一般症状)	雄：0、80、250、750	雄：80 雄：眼瞼下垂、被毛の汚れ
	急性毒性試験	750、1,000、1,500、2,000、 2,500	雄：－ 雌：750 雌雄：活動低下、腹筋緊張度低下、 脱水症状、立毛、脇腹陥凹、反弓姿 勢
	急性神経毒性 試験	0、125、250、750	雌雄：125 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験 ①	0、10、50、125	母動物：50 母動物：体重増加抑制
	発生毒性試験 ②	0、2、5、10、75	母動物：10 母動物：体重増加抑制
ウサギ	急性毒性試験	雌：100、200、300、400、 500	雌：100 雌：活動低下、情緒不安、流涎、下 痢
	発生毒性試験	0、1.5、7.5、15	母動物：7.5 母動物：体重増加抑制
モルモ ット	急性毒性試験	雄：100、200、300、400、 500	雄：100 雄：活動低下、情緒不安、流涎、正 向反射消失
ARfD			NOAEL：7.5 SF：100 ARfD：0.075
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できず

¹⁾：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[1]	M3	1-(2-フルオロ-4,5-(<i>cis</i>)-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-2-6-ジエン)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4 トリアゾール-1-イル) エタノール
[2]	M6 M2A	(<i>R, R</i>)-1-(2-フルオロ-4,5-(<i>trans</i>)-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-2-6-ジエン)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4 トリアゾール-1-イル) エタノール
[3]	M5 M2B	(<i>S, S</i>)-1-(2-フルオロ-4,5-(<i>trans</i>)-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-2-6-ジエン)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4 トリアゾール-1-イル) エタノール
[4]	M3 のマイナー コンポーネント	1-(2 フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) エタン-1,2-ジオール グルクロニド
[5]	M15* M1D	1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) エタノール
[6]	M15 M1B	1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) エタノール
[7]	M18	1-(2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) エタン-1,2-ジオール
[10]	M2C	1-(2-フルオロ-3,4-(<i>cis</i>)-ジヒドロキシ-シクロヘキサ-2-6-ジエン)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4 トリアゾール-1-イル) エタノール
[11]	M8	代謝物[5]及び[6]のグルクロン酸抱合体混合物
[12]	R5a	1-(2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル) エタノール グリコシド
[13]	TA	トリアゾールアラニン
[14]	TAA	トリアゾール酢酸
[15]	C6	フルトリアホール脱フッ素体
[16]	M1	1,2,4-トリアゾール
[17]	M2	フルトリアホールのアミノ酸抱合体と推定 (構造不明)
[18]	M4	フルトリアホールグルクロニド
[20]	M3e	ジヒドロキシフルトリアホール
[21]	M10	フルトリアホールスルフェート
[22]	M5	ヒドロキシフルトリアホール誘導体の 2 異性体、水酸基の位置は不定、ヤギの M5 (代謝物[5]) とは別の化合物

* : 4, 5 位は確定されず

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
APDM	アミノピリン-N-デメチラーゼ
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
りんご [果実] 2003年	31~35 ^{SC}	1	3	21	0.01
				28	0.02
				35	0.02
				42	0.01
りんご [果実] 2003年	29~31 ^{SC}	1	3	21	0.02
				28	<0.01
				35	<0.01
				42	<0.01
りんご [果実] 2003年	29~31 ^{SC}	1	3	21	0.02
				28	<0.01
				35	<0.01
				42	0.02
りんご [果実] 2003年	30~31 ^{SC}	1	3	21	0.02
				28	0.03
				35	0.02
				42	0.03
りんご [果実] 2004年	31~32 ^{SC}	1	3	21	0.01
りんご [果実] 2004年	31~32 ^{SC}	1	3	21	0.01
りんご [果実] 2004年	29~31 ^{SC}	1	3	21	0.01
りんご [果実] 2004年	30~31 ^{SC}	1	3	21	<0.01
りんご [果実] 2004年	30~31 ^{SC}	1	3	21	0.02
りんご [果実] 2003年	31~32 ^{SC}	1	3	21	0.01
				28	<0.01
				35	<0.01
				42	<0.01
りんご [果実] 2003年	31 ^{SC}	1	3	21	<0.01
				28	<0.01
				35	<0.01
				42	<0.01

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
りんご [果実] 2003年	29~31 ^{SC}	1	3	21	<0.01
				28	<0.01
				35	<0.01
				42	<0.01
りんご [果実] 2003年	30~32 ^{SC}	1	3	21	0.05
				28	0.02
				35	0.01
				42	0.03
りんご [果実] 2004年	29~30 ^{SC}	1	3	21	0.02
りんご [果実] 2004年	29~32 ^{SC}	1	3	21	0.01
りんご [果実] 2004年	27~32 ^{SC}	1	3	21	<0.01
りんご [果実] 2004年	31~35 ^{SC}	1	3	21	<0.01
りんご [果実] 2004年	29~30 ^{SC}	1	3	21	0.01
りんご [果実] 2005年	30~31 ^{SC}	1	3	21	0.01
				28	0.01
りんご [果実] 2006年	29~30 ^{SC}	1	3	21	0.02
りんご [果実] 2006年	48~49 ^{SC}	1	6	14	0.06
りんご [果実] 2006年	47~50 ^{SC}	1	6	14	0.08
りんご [果実] 2006年	48~50 ^{SC}	1	6	14	0.06
りんご [果実] 2006年	48~49 ^{SC}	1	6	14	0.10
りんご [果実] 2006年	48~49 ^{SC}	1	6	14	0.04
				21	0.04
				28	0.04
	48~49 ^{SC}	1	5	14	0.04
				21	0.04
				28	0.03

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
りんご [果実] 2006年	48~50 ^{SC}	1	6	14	0.04
りんご [果実、果汁、 搾りかす] 2006年	49~50 ^{SC}	1	6	14	果実：0.06 果実：0.08 果汁：0.04 搾りかす (wet)：0.15 搾りかす (dry)：0.80
	49~98 ^{SC}	1	6	14	果実：0.11 果実：0.11 果汁：0.05 搾りかす (wet)：0.21 搾りかす (dry)：0.93
りんご [果実] 2006年	49~50 ^{SC}	1	6	14	0.10
りんご [果実] 2006年	48~50 ^{SC}	1	6	14	0.05
りんご [果実] 2006年	49~50 ^{SC}	1	6	14	0.12
りんご [果実] 2006年	48~50 ^{SC}	1	6	14	0.05
				21	0.08
				28	0.06
	49~50 ^{SC}	1	5	14	0.06
				21	0.07
				28	0.07
りんご [果実] 2006年	49~51 ^{SC}	1	6	14	0.03
りんご [果実] 2006年	49~52 ^{SC}	1	6	14	0.05
りんご [果実] 2006年	47~48 ^{SC}	1	6	14	0.10
りんご [果実] 2006年	48~49 ^{SC}	1	6	14	0.11
				21	0.13
				28	0.09
	49 ^{SC}	1	5	14	0.13
				21	0.16
				28	0.13
りんご [果実] 2006年	48~49 ^{SC}	1	6	14	0.12
	48~99 ^{SC}	1	6	14	0.19

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
ぶどう [果実] 2003年	77~80 ^{SC}	1	2	21	0.01
				28	<0.01
				35	<0.01
ぶどう [果実] 2003年	75 ^{SC}	1	2	21	0.02
				28	0.01
				35	0.01
ぶどう [果実] 2003年	73~76 ^{SC}	1	2	21	0.08
				28	0.05
				35	0.05
ぶどう [果実] 2003年	72~75 ^{SC}	1	2	21	0.05
				28	0.04
				35	0.05
ぶどう [果実] 2004年	76~80 ^{SC}	1	2	21	0.03
ぶどう [果実] 2004年	79~83 ^{SC}	1	2	21	0.07
ぶどう [果実] 2004年	75~77 ^{SC}	1	2	21	<0.01
ぶどう [果実] 2004年	77~80 ^{SC}	1	2	21	0.02
ぶどう [果実] 2004年	74~75 ^{SC}	1	2	21	0.02
ぶどう [果実] 2003年	74~77 ^{SC}	1	2	21	0.04
				28	0.02
				35	0.02
ぶどう [果実] 2003年	73~76 ^{SC}	1	2	21	0.09
				28	0.06
				35	0.05
ぶどう [果実] 2003年	76~82 ^{SC}	1	2	21	0.03
				28	0.02
				35	0.01
ぶどう [果実] 2003年	72~75 ^{SC}	1	2	21	0.02
				28	<0.01
				35	<0.01
ぶどう [果実] 2004年	77~80 ^{SC}	1	2	21	0.04

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
ぶどう [果実] 2004年	72~75 ^{SC}	1	2	21	0.02
ぶどう [果実] 2004年	72~76 ^{SC}	1	2	21	0.04
ぶどう [果実] 2004年	73~74 ^{SC}	1	2	21	<0.01
ぶどう [果実] 2004年	75~79 ^{SC}	1	2	21	<0.01
ぶどう [果実] 2005年	74~77 ^{SC}	1	2	21	0.05
				28	0.04
ぶどう [果実] 2006年	71~75 ^{SC}	1	2	21	0.03
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.39、0.40
				21	0.45、0.41
				28	0.38、0.27
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.39、0.22
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.34、0.28
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.21、0.21
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.21、0.20
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.44、0.26
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.15、0.08
ぶどう [果実、干し ぶどう、レー ズン、果汁] 2007年	256 ^{SC}	1	7	14	果実：0.45、0.34 干しぶどう：1.42、0.79 レーズン：1.13、1.04 果汁：0.26、0.24
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.27、0.22
	256 ^{SC}	1	7	14	
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.33、0.27

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.41、0.33
				21	0.34、0.31
				28	0.36、0.32
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.89、0.84
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.61、0.60
ぶどう [果実] 2007年	128 ^{SC}	1	7	14	0.30、0.27
バナナ [全果、果肉] 2008年	122~127 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.10 果肉：0.05 <有袋>全果：0.04 果肉：0.06
バナナ [全果、果肉] 2008年	122~128 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.09 果肉：0.05 <有袋>全果：0.05 果肉：0.03
バナナ [全果、果肉] 2008年	126~127 ^{SC}	1	8	0	<無袋、全果> 0.17
				3	0.08
				5	0.08
				7	0.05
				10	0.05
				0	<無袋、果肉>0.07
				3	0.08
				5	0.04
				7	0.05
				10	0.06
				0	<有袋、全果> 0.05
				3	0.03
				5	0.02
				7	0.02
				10	0.03
				0	<有袋、果肉> 0.03
				3	0.03
5	0.04				
7	0.04				
10	0.05				

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
バナナ [全果、果肉] 2008年	122~127 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.17 果肉：0.05 <有袋>全果：0.02 果肉：0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	126~127 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.08 果肉：0.07 <有袋>全果：0.02 果肉：<0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	121~122 ^{SC}	1	8	0	<無袋、全果> 0.14
				3	0.08
				5	0.06
				7	0.07
				10	0.05
				0	<無袋、果肉> 0.03
				3	0.03
				5	0.04
				7	0.03
				10	<0.01
				0	<有袋、全果> <0.01
				3	<0.01
				5	0.02
				7	0.01
				10	0.01
				0	<有袋、果肉> <0.01
				3	<0.01
5	<0.01				
7	<0.01				
10	<0.01				
バナナ [全果、果肉] 2008年	122 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.07 果肉：0.05 <有袋>全果：<0.01 果肉：<0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	121~122 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.07 果肉：0.09 <有袋>全果：0.01 果肉：<0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	123~130 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果：0.10 果肉：0.08 <有袋>全果：0.04 果肉：0.04

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
バナナ [全果、果肉] 2008年	124~126 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果:0.01 果肉:<0.01 <有袋>全果:<0.01 果肉:<0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	124~126 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果:0.02 果肉:0.02 <有袋>全果:<0.01 果肉:<0.01
バナナ [全果、果肉] 2008年	124~126 ^{SC}	1	8	0	<無袋>全果:0.02 果肉:0.04 <有袋>全果:<0.01 果肉:<0.01
大豆 [乾燥子実] 2002年	125 ^{SC}	1	2	28	<0.05
	250 ^{SC}	1	2	28	0.16
大豆 [乾燥子実] 2002年	125 ^{SC}	1	2	28	<0.05
	250 ^{SC}	1	2	28	0.16
大豆 [乾燥子実] 2002年	125 ^{SC}	1	2	28	<0.05
	250 ^{SC}	1	2	28	0.13
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	27	0.05、0.04
	61.3~123 ^{SC}	1	2	27	
	61.3 ^{SC}	1	3	27	0.05、0.05
	61.3 ^{SC}	1	2	27	0.02、0.02
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	22	0.04、0.04
		1	2	22	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.06、0.05
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	23	0.19、0.14
		1	2	23	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	23	0.20、0.19
		1	2	23	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	22	0.01、0.01
		1	2	22	
	61.3 ^{SC}	1	3	22	0.02、0.02
		1	2	22	<0.01、<0.01
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.13、0.09
		1	2	21	

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	<0.01、nd <0.01、nd
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	22	0.02、0.03
		1	2	22	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	<0.01、0.02
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.04、0.05
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	20	0.06、<0.01
		1	2	20	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.02、0.02
		1	2	21	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	23	0.03、0.02
		1	2	23	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	22	0.07、0.07
		1	2	22	
	61.3 ^{SC}	1	3	22	0.06、0.08
		1	2	22	0.02、0.06
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	23	0.08、0.05
		1	2	23	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	22	0.08、0.09
		1	2	22	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	20	
		1	2	20	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	20	0.30、0.31
		1	2	20	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.07、0.07
				28	0.08、0.08
		1	2	21~ 28	
大豆 [乾燥子実] 2005年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	0.06、0.08
				28	0.09、0.06
		1	2	21~ 28	

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
大豆 [乾燥子実、 AGF 前乾燥 子実、粗挽 粉、殻、精製 油、AGF] 2005 年	61.3 ^{SC}	1	3	21	乾燥子実：0.05、0.05 AGF 前乾燥子実：0.07
	306~613 ^{SC}	1	3	21	乾燥子実：0.28 乾燥子実：0.30、0.29 粗挽粉：0.40、0.38 殻：0.34、0.21 精製油：0.38、0.36 AGF：<0.50、<0.50
大豆 [乾燥子実] 2005 年	61.3~123 ^{SC}	1	3	21	
	306~613 ^{SC}	1	3	21	
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.01、0.01 乾燥茎葉：4.51、4.12
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：<0.01、<0.01 乾燥茎葉：3.28、2.99
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	8	乾燥子実：0.04、0.04 乾燥茎葉：10.2、7.49
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	8	乾燥子実：0.04、0.04 乾燥茎葉：6.50、8.82
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.04、0.03 乾燥茎葉：8.10、6.58
				8	乾燥子実：0.04、0.02
	14	0.02、0.02			
	21	0.02、0.02			
	28	0.02、0.02			
	8	乾燥茎葉：8.07、7.53			
	14	9.05、8.79			
	21	2.41、1.23			
28	2.24、1.26				
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.03、0.02 乾燥茎葉：1.55、1.78
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.02、0.02 乾燥茎葉：2.01、3.15
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007 年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.01、0.01 乾燥茎葉：2.43、1.83

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉、粗 びき粉、精製 油] 2007年	128 ^{SC}	1	5	6	乾燥子実：0.02、0.02 乾燥茎葉：2.03、1.99
	640 ^{SC}	1	5	6	乾燥子実：0.19、0.19 粗びき粉：0.10、0.20 精製油：0.25、0.27
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：<0.01、<0.01 乾燥茎葉：0.85、0.63
	640 ^{SC}	1	5	7	
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007年	128 ^{SC}	1	5	8	乾燥子実：0.07、0.05
				14	0.04、0.07
				21	0.09、0.07
				28	0.06、0.06
				8	乾燥茎葉：1.15、1.75
				14	0.75、1.11
				21	0.41、0.44
				28	0.73、0.91
らっかせい [乾燥子実、 乾燥茎葉] 2007年	128 ^{SC}	1	5	7	乾燥子実：0.02、0.02 乾燥茎葉：2.66、2.26
コーヒー [豆] 2003年	250~688 ^{SC}	1	3	30	<0.05
				45	<0.05
	500~1380 ^{SC}			30	0.06
				45	0.06
コーヒー [豆] 2003年	250~688 ^{SC}	1	3	30	<0.05
	500~1380 ^{SC}	1	3	30	<0.05
コーヒー [豆] 2003年	250~688 ^{SC}	1	3	30	<0.05
	500~1380 ^{SC}	1	3	30	<0.05
コーヒー [豆] 2003年	250~688 ^{SC}	1	3	30	<0.05
	500~1380 ^{SC}	1	3	30	<0.05
稲 [穀粒] 2005年	182~195 ^{SC}	1	2	28	0.74
稲 [穀粒] 2005年	182~201 ^{SC}	1	2	28	1.06
稲 [穀粒] 2005年	174~204 ^{SC}	1	2	28	1.51
稲 [穀粒] 2005年	181~190 ^{SC}	1	2	28	1.32

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	125 ^{SC}	1	2	7	全植物：0.42
				14	全植物：0.35
				21	全植物：0.22
				35	全植物：0.17
				42	穀粒：0.02 わら：0.41
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	123~125 ^{SC}	1	2	7	全植物：0.53
				14	全植物：0.36
				21	全植物：0.24
				35	全植物：0.16
				42	穀粒：0.04 わら：0.44
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	122~124 ^{SC}	1	2	7	全植物：0.34
				14	全植物：0.27
				21	全植物：0.18
				35	穀粒：<0.01 わら：0.44
				42	穀粒：<0.01 わら：0.35
小麦 [全植物、穂、 茎、穀粒、わ ら] 2002年	121~125 ^{SC}	1	2	7	全植物：0.42
				14	全植物：0.28
				21	全植物：0.22
				35	全植物：0.16
				42	全植物：0.13
				56	穂：0.01 茎：0.11
				86	穀粒：<0.003 わら：0.36
小麦 [穂、茎、穀 粒、わら] 2003年	124~125 ^{SC}	1	2	42	穂：0.32
				42	茎：0.42
				49	穀粒：0.02
				49	わら：1.43
小麦 [穂、茎、穀 粒、わら] 2003年	123 ^{SC}	1	2	42	穂：0.14
				42	茎：0.28
				53	穀粒：0.01
				53	わら：0.48
小麦 [穂、茎、穀 粒、わら] 2003年	124~125 ^{SC}	1	2	42	穂：0.35
				42	茎：0.36
				55	穀粒：0.02
				55	わら：2.40

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
小麦 [穂、茎、穀 粒、わら] 2003年	120~126 ^{SC}	1	2	42	穂 : 0.31
				42	茎 : 0.02
				68	穀粒 : <0.01
				68	わら : 0.28
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	125 ^{SC}	1	2	7	全植物 : 0.42
				14	全植物 : 0.15
				21	全植物 : 0.14
				35	全植物 : 0.10
				42	穀粒 : 0.02 わら : 0.15
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	125 ^{SC}	1	2	7	全植物 : 0.39
				14	全植物 : 0.21
				21	全植物 : 0.10
				35	全植物 : 0.12
				42	穀粒 : <0.01 わら : 0.35
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	124~125 ^{SC}	1	2	7	全植物 : 1.77
				14	全植物 : 0.82
				21	全植物 : 0.56
				35	穀粒 : 0.04 わら : 1.50
				42	穀粒 : <0.01 わら : 0.86
小麦 [全植物、穀 粒、わら] 2002年	125~126 ^{SC}	1	2	7	全植物 : 0.74
				14	全植物 : 0.48
				21	全植物 : 0.46
				35	穀粒 : 0.01 わら : 0.55
				42	穀粒 : <0.01 わら : 0.49
小麦 [穀粒、わら] 2003年	124~130 ^{SC}	1	2	42	穀粒 : 0.01 わら : 1.87
小麦 [穀粒、わら] 2003年	126 ^{SC}	1	2	36	穀粒 : 0.02 わら : 4.08
小麦 [穀粒、わら] 2003年	125~126 ^{SC}	1	2	35	穀粒 : 0.10 わら : 3.56
小麦 [穀粒、わら] 2003年	124~127 ^{SC}	1	2	42	穀粒 : <0.10 わら : 1.41

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
トマト [果実] 2003年	174~179 ^{SC}	1	3	3	0.11
				7	0.15
				14	0.16
				21	0.09
トマト [果実] 2003年	175~176 ^{SC}	1	3	3	0.23
				7	0.24
				14	0.18
				21	0.18
トマト [果実] 2003年	175~178 ^{SC}	1	3	3	0.14
				7	0.06
				14	0.10
				21	0.10
トマト [果実] 2003年	176~180 ^{SC}	1	3	3	0.15
				7	0.15
				14	0.14
				21	0.09
ピーマン [果実] 2003年	123~126 ^{SC}	1	3	3	0.11
				7	0.11
				14	0.07
				21	0.05
ピーマン [果実] 2003年	143~146 ^{SC}	1	3	3	0.15
				7	0.13
				14	0.10
				21	0.12
ピーマン [果実] 2003年	135~141 ^{SC}	1	3	3	0.26
				7	0.16
				14	0.14
				21	0.09
ピーマン [果実] 2003年	176~179 ^{SC}	1	3	3	0.32
				7	0.31
				14	0.19
				21	0.09
ピーマン [果実、保存] 2004年	185~187 ^{SC}	1	3	3	果実 : 0.19 保存 : 0.14
				7	果実 : 0.09 保存 : 0.10

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
ピーマン [果実、保存] 2004年	184~189 ^{SC}	1	3	3	果実：0.21 保存：0.27
				7	果実：0.19 保存：0.15
ピーマン [果実、保存] 2004年	188~191 ^{SC}	1	3	3	果実：0.27 保存：0.20
				7	果実：0.19 保存：0.26
ピーマン [果実、保存] 2004年	181~190 ^{SC}	1	3	3	果実：0.36 保存：0.24
				7	果実：0.28 保存：0.16
メロン [果実] 2004年	255~265 ^{SC}	1	3	14	0.06
				21	0.03
メロン [果実] 2004年	237~260 ^{SC}	1	3	14	0.05
				21	0.05
メロン [果実] 2004年	239~257 ^{SC}	1	3	14	0.04
				21	0.03
メロン [果実] 2004年	252~261 ^{SC}	1	3	14	0.05
				21	0.03
菜種 [種子] 2005年	123~131 ^{SC}	1	2	26	0.13
菜種 [種子] 2005年	127~138 ^{SC}	1	2	54	0.03
菜種 [種子] 2005年	124~129 ^{SC}	1	2	35	0.07
菜種 [種子] 2005年	129~131 ^{SC}	1	2	34	0.31
菜種 [種子] 2005年	132~134 ^{SC}	1	2	34	0.15
菜種 [種子] 2005年	117~132 ^{SC}	1	2	29	0.03
菜種 [種子] 2007年	126~127 ^{SC}	1	2	17	0.08
菜種 [種子] 2006年	126~135 ^{SC}	1	2	28	0.04
菜種 [種子] 2006年	137 ^{SC}	1	2	32	0.08

作物名 [分析部位] 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
菜種 [種子] 2006年	121~136 ^{SC}	1	2	28	0.15
菜種 [種子] 2006年	130~131 ^{SC}	1	2	27	0.05
菜種 [種子] 2006年	126~134 ^{SC}	1	2	27	0.13
おうとう [果実] 2010年	508~521 ^{SC}	8	4	7	0.321
					0.262
					0.286
					0.193
					0.660
					0.402
					0.460
おうとう [果実] 2010年	508~519 ^{SC}	8	4	7	0.350
					0.446
					0.296
					0.433
					0.348
					0.303
					0.246
0.420					
					0.492

SC：フロアブル製剤

<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 4 月 16 日付け厚生労働省発食安 0416 第 2 号）
- 3 農薬抄録フルトリアホール（殺菌剤）（平成 21 年 11 月 5 日作成）：CheminovaA/S、2009 年、一部公表
- 4 ラットにおける単回及び連続投与後の代謝（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2005 年、未公表（306）
- 5 フルトリアホールを用いたラット体内における吸収排泄試験（GLP 対応）：ICI 中央毒物学研究所（英国）、1982 年、未公表（294）
- 6 ラットにおける代謝変換（GLP 対応）：ICI 中央毒物学研究所（英国）、1986 年、未公表（299）
- 7 乳牛への投与後の乳汁および組織におけるフルトリアホールの定量および同定試験（GLP 対応）：ICI 作物保護部、1985 年、未公表
- 8 小麦および大麦の茎葉処理における代謝（GLP 対応）：ICI 植物防疫部（英国）、1982 年、未公表
- 9 菜種における代謝（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2003 年、未公表
- 10 テンサイにおける代謝（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2003 年、未公表
- 11 りんごにおける代謝（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd（英国）、2007 年、未公表
- 12 フルトリアホールの好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2006 年、未公表
- 13 フルトリアホールの嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米国）、2006 年、未公表
- 14 フルトリアホールの 3 種類の土壌における吸着試験（GLP 対応）：ICI 研究部（英国）、1989 年、未公表
- 15 ¹⁴C フルトリアホールの 2 土壌における吸脱着（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス国）、2004 年、未公表
- 16 日本の火山灰土壌における吸着試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス国）、2008 年、未公表
- 17 pH5、7 及び 9 における水溶液の加水分解試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（英国）、1987 年、未公表
- 18 緩衝液中における水中光分解性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.、1994 年、未公表
- 19 ¹⁴C フルトリアホールの実験室条件下の自然水中光分解（GLP 対応）：RCC Ltd.、

- 2006年、未公表
- 20 作物残留性試験成績：CheminovaA/S、2002～2009年、未公表
 - 21 産卵中のニワトリを用いた家畜残留試験（GLP 対応）：American Agricultural Services Inc.、2008年、未公表
 - 22 乳牛を用いた家畜残留試験（GLP 対応）：American Agricultural Services Inc.、2008年、未公表
 - 23 フルトリアホールの生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2007年、未公表
 - 24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 26 ウサギにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 27 モルモットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 28 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 29 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 30 ラットにおける急性腹腔内毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 31 鼻部暴露によるラット急性吸入試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited(英国)、2005年、未公表
 - 32 フルトリアホールの急性経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Charles River Laboratories、（米国）、2006年、未公表
 - 33 フルトリアホールのラットを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 34 フルトリアホールのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 35 フルトリアホールのウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 36 フルトリアホールのモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表
 - 37 フルトリアホールのモルモットを用いる皮膚感作性試験（GLP 対応）：Eurofin Product Safety Laboratories（米国）、2007年、未公表
 - 38 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口毒性試験（GLP 対応）：ICI 中央毒性学研究所（英国）、1982年、未公表

- 39 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口毒性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1982 年、未公表
- 40 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Charles River Laboratories(米国)、2007 年、未公表
- 41 フルトリアホール原体のビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間慢性毒性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1988 年、未公表
- 42 フルトリアホール原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1986 年、未公表
- 43 フルトリアホール原体のマウスを用いた 2 年間混餌経口投与による発がん性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1988 年、未公表
- 44 フルトリアホール原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1986 年、未公表
- 45 フルトリアホール原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス国)、2009 年、未公表
- 46 フルトリアホール原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1982 年、未公表
- 47 フルトリアホール原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd. (スイス国)、2008 年、未公表
- 48 フルトリアホール原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1982 年、未公表
- 49 細菌を用いる復帰突然変異原性試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1988 年、未公表
- 50 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : RCC-CCR (ドイツ国)、2006 年、未公表
- 51 ヒトリンパ球による *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : RCC-CCR (ドイツ国)、2007 年、未公表
- 52 げっ歯類骨髓細胞を用いる染色体異常試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1982 年、未公表
- 53 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1986 年、未公表
- 54 マウスリンパ腫細胞 L51784Y の thymidine kinase(TK)遺伝子座突然変異試験 (GLP 対応)、2006 年、未公表
- 55 ラット肝細胞における不定期 DNA 合成誘発性の評価 *in vivo* 試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1987 年、未公表
- 56 マウス雄生殖細胞を用いる優性致死試験 (GLP 対応) : ICI 中央毒性学研究所 (英国)、1982 年、未公表
- 57 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 3 月 1 日付け府食第 229 号)

- 58 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 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号）
- 59 食品健康影響評価について（平成 29 年 10 月 26 日付け厚生労働省発生食 1026 第 9 号）
- 60 農薬抄録フルトリアホール（殺菌剤）（平成 29 年 9 月 25 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ（株）、2017 年、一部公表
- 61 泌乳山羊における代謝試験（GLP 対応）：TRL West、Genesis Midwest Laboratories、2012 年、未公表
- 62 産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：TRL West、Genesis Midwest Laboratories、2012 年、未公表
- 63 作物残留試験成績（Sweet cherry, Tart cherry）：エフエムシー・ケミカルズ（株）、2010 年、未公表
- 64 JMPR：“flutriafol” ,Pesticide residues in food-2011 Report. p.125-143.
- 65 JMPR：“flutriafol” ,Pesticide residues in food-2015 Report. p.225-236.
- 66 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutriafol. EFSA Journal 2010; 8(10):1868
- 67 US EPA：Federal Register, Vol. 79, No. 109/Friday, June 6, 2014, p.32666-32673
- 68 トリアゾール共通代謝物（改訂版）：食品安全委員会農薬専門調査会、2018 年

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。

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.....	4
○ 要 約.....	7
I. 検討対象物質の概要.....	8
1. 一般名.....	8
2. 化学名.....	8
3. 分子式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 構造式.....	9
6. 経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	10
(3) ラット③.....	11
2. 急性毒性試験.....	11
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
4. 亜急性毒性試験.....	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	13
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	13
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス).....	14
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	14
5. 慢性毒性試験.....	15
(1) 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	15
6. 生殖発生毒性試験.....	16
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	16
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	17
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	18
(4) 発生毒性試験(ラット)③.....	18
(5) 発生毒性試験(ウサギ).....	18
7. 遺伝毒性試験.....	19

8. その他の試験	19
(1) エストロゲン生合成	19
(2) ラット培養胚を用いた <i>in vitro</i> 試験	19
II-2. 【トリアゾール酢酸】	20
1. 動物体内運命試験	20
(1) ラット①	20
(2) ラット②	20
2. 急性毒性試験	20
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 29 日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)	21
(4) 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	22
4. 生殖発生毒性試験	22
(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)	22
(2) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>	23
(3) 発生毒性試験 (ラット)	23
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
5. 遺伝毒性試験	25
II-3. 【トリアゾールアラニン】	25
1. 動物体内運命試験	25
(1) ラット①	25
(2) ラット②	25
2. 急性毒性試験	26
3. 亜急性毒性試験	26
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	27
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
4. 慢性毒性試験	28
(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	28
5. 生殖発生毒性試験	28
(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	28
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ラット)	29
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	29
6. 遺伝毒性試験	30

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】	31
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>)	32
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.....	32
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用.....	33
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路.....	33
Ⅳ. まとめ.....	34
・ 別紙 1 : 検査値等略称	44
・ 参照.....	45

<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
2018年 3月 27日 第690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)	(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

<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

(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)

- ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
- ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
- ・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
- ・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

*：2017年9月30日まで

<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	
------	-----	--

<第157回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

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)、トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7) 及び トリアゾールアラニン (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討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、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 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合 (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)、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、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 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/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。遺伝毒性は認められなかった。

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) 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

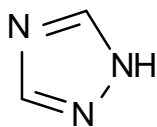
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

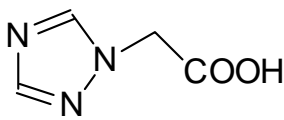
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

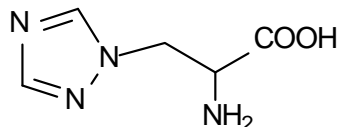
5. 構造式



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。

II. 安全性に係る試験の概要

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。（参照 1、2、8）

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。

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。

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 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比放射能（質量放射能）から 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 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】

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 及び 866 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 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中放射能の合計から少なくとも 80.8% と算出された。（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	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

(2) ラット②

SD ラット（一群雄 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。いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄された。

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 µg/g)、腎脂肪で最も低かった (0.48 µg/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	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

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%TAR ~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%TAR、消化管に 6%TAR~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 ¹⁴C-トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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)

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット、マウス及びウサギ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

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	500~5,000		症状なし 5,000 mg/kg 体重で全例死亡
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹	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)	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 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 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 2 匹	200~5,000		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	LC ₅₀ (mg/L)		参照した資料に記載なし
		2.05		
	NMRI マウス 性別及び引数不明	2.20		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 (Maximization 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：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）

(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一般毒性試験群：一群雌雄各 10 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、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 (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、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：41 mg/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 ・ 黄体嚢胞^{§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：平均検体摂取量は表 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

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）

（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：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. 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）

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（特に背部）におけるプルキンエ細胞の統計学的に有意な減少（軽微～重度）が認められた。軽微の例では、内顆粒細胞層に沿って位置するプルキンエ細胞層の連続性に僅かなずれ（gap）又は亀裂（break）が認められた。重度の例では、プルキンエ細胞の減少が著しく、分子層の幅及び内顆粒細胞層の密度の減少を伴っていた。少数例で、個々の神経線維又は軸索の膨張又は断片化を伴った白質線維束の変化、貪食マクロファージの存在又は反応性星状膠細胞の増加が認められた。ほかに病理組織学的変化は認められなかった。1,000 ppm 以上投与群の雌雄では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）

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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。

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	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 12 に示されている。

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、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

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。

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/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：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 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。

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遅延が認められたので、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 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	<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 ・膈開口の遅延
	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）①

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）

（3）発生毒性試験（ラット）②

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）

（4）発生毒性試験（ラット）③

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、100 及び 200 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。

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/日以上投与群で低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/日で骨格変異の増加が認められた。

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、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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、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、液状便、鼻汁、流涎等が認められた。

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、母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

7. 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) 及び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 13 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1)

表 13 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 <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 <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

8. 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) ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験

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。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)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

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て、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。投与後 168 時間で尿中に 87.3%TAR~104%TAR、糞中に 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 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

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て、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 14 に示されている。（参照 1）

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	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、粗毛、 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 (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：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 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

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 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）

（2）29 日間亜急性毒性試験（ラット）

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）投与による 29 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

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、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るもので、毒性学的関連性はないものと考えられた。

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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 13,000 ppm（雄：993 mg/kg 体重/日、雌：940 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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、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 日間亜急性毒性試験が実施された。

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 (mg/kg 体重/日)	雄	159	483	1,070
	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)

(4) 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 6 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	500 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)

4. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)

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）

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料³＞

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）

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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。

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）

（4）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（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胃腸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。これらの死亡動物の大部分において、胃粘膜表面に多数のびらん又は潰瘍（点状～直径 1.0 cm）が認められた。このような胃の病変により摂餌量が減少し、体重増加量の著しい減少又は体重減少をきたして死亡したものと考えられた。検体投与に関連した死亡は、妊娠 9 日から認められた。その他の死亡は誤投与による検体とは関連のないものと考えられた。

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ので、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）

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 ・ 摂餌量減少 ・ 胃の病変（びらん、潰瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
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）

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 <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】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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。

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・定量試験が実施された。

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 ¹⁴C-トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 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。

投与後 24 時間で 66.1%TAR~79.7%TAR、投与後 48 時間で 87.4%TAR~

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 が排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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あり、13%～30%がアセチル誘導体 (*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 22 に示されている。(参照 1)

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	>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	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 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)

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)

⁴ 体重比重量を比重量という。(以下同じ。)

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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ため、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/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 体重/日）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与に関連した影響は認められなかった。(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 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

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

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ため、無毒性量は雄で本試験の最高用量 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

4. 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)

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 (トリアゾールアラニン：0、600、2,000、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 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

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

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)

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>

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

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。

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。（参照 1）

（2）2 世代繁殖試験（ラット）

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）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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

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 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 ppm（P 雄：1,100 mg/kg 体重/日、P 雌：1,110 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：929 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：988 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（P 雄：213 mg/kg 体重/日、P 雌：223 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：192 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：199 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）

（3）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット (Alpk:AP)（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、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 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 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）

（4）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（トリアゾールアラ

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た。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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、検体投与に関連したものと考えられた。

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 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）

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：hyoid, angulated ala、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

6. 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 及び CHO）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並びに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 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

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	<i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺ , pol A _I ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	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)	陰性
	復帰突然変異試験	<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	<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
in vivo	小核試験	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	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	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、卵黄嚢の直径、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 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、又は妊娠 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、食品安全委員会農薬専門調査会では、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。主に尿中に排泄され、吸収率は少なくとも 80.8%と算出された。

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められた。遺伝毒性は認められなかった。

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）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なかった。

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各試験にお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。

<参考>

<Jmpr、2015 年>

【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

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

【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

ARfD ⁷	3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(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

<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

⁷ 2008 年の JMPR の評価においては「ARfD 設定の必要なし」

(不確実係数)	3,000
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)	1,000
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)	1,000

表 29 各試験における無毒性量等 (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 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
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0, 125, 375, 1,000, 2,000 ppm ----- 雄: 0, 6.9, 21, 58, 113 雌: 0, 8.3, 26, 71, 136	21 体重増加抑制	/	雄: 21 雌: 26 雌雄: 体重増加抑制
	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：0、80、161、487、 988 雌：0、105、215、 663、1,350	雄：161 雌：663 雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等	80 雄：精巣重量減少、 精巣の顕微鏡的変 化	雄：161 雌：663 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)

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

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 投与群のみ試験を実施した。

3)：米国資料に記載されていた値。

表 30 各試験における無毒性量等（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
	29日間 亜急性 毒性試験	0、3,250、6,500、 13,000 ppm 雄：0、243、483、 993 雌：0、260、519、 940	940 雌雄：毒性所見なし		雄：993 雌：940 雌雄：毒性所見なし
	13週間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験	0、100、300、1,000 雄：0、94、495、1,000 雌：0、119、627、 1,180	1,000 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性 は認められない)		雄：1,000 雌：1,180 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性 は認められない)
	1世代 繁殖試験	0、100、300、1,000 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 (繁殖能に対する 影響は認められな い)		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 (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：300 胎児：300 母動物：臨床症状、 体重増加抑制及び 摂餌量減少 胎児：300 mg/kg 体重/日以下で毒 性所見なし (300 mg/kg 体重/ 日以下で催奇形性 は認められない)	/	母動物：300 胎児：300 母動物：臨床症状、 体重増加抑制等 胎児：300 mg/kg 体重/日以下で毒性 所見なし (300 mg/kg 体重/ 日以下で催奇形性 は認められない)
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、 7,000 ppm ----- 雄：0、159、483、 1,070 雌：0、183、542、 1,360	1,070 雌雄：毒性所見な し	/	雄：1,070 雌：1,360 雌雄：毒性所見な し
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、750、1,000	母動物：100 胎児：100 母動物：死亡、臨 床症状、体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)	/	母動物：100 胎児：100 母動物：死亡、体 重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)

1: 資料に記載がなかった。

1): 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 31 各試験における無毒性量等（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
	12か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、600、2,000、 6,000、20,000 ppm ----- 雄：0、28、93、278、 916 雌：0、36、120、 375、1,270	916 毒性所見なし (慢性神経毒性は 認められない)	/	雄：916 雌：1,270 雌雄：毒性所見なし (慢性神経毒性は 認められない)
	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)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、250	母動物：100 胎児：100 母動物：軟便又は 液状便、体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：低体重、舌 骨の変異、肋骨肥 厚 (催奇形性は認め られない)	/	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重、骨 格変異増加 (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 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

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<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
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

<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
- 8 Jmpr: “PENCONAZOLE” Pesticide Residues in food-2015 evaluations. Part II. Toxicological. p501-558(2015)