資料３－３

平成 30 年 2 月 28 日

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋　殿

農薬専門調査会
　座　長　　西川　秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 29 年 11 月 22 日付け厚生労働省発生食 1122 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテトラコナゾールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別　添

農薬評価書

テトラコナゾール

（第２版）

２０１８年２月

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 10

Ⅰ．評価対象農薬の概要 11
１．用途 11
２．有効成分の一般名 11
３．化学名 11
４．分子式 11
５．分子量 11
６．構造式 11
７．開発の経緯 11

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
１．動物体内運命試験 13
（１）ラット 13
（２）ヤギ 21
（３）ニワトリ 23
２．植物体内運命試験 24
（１）小麦① 24
（２）小麦②（わら及び穀粒中の代謝物同定・定量） 25
（３）小麦③（わら中間代謝物及び想定代謝経路） 26
（４）てんさい① 26
（５）てんさい②（移行性） 27
（６）てんさい③ 27
（７）てんさい④ 28
（８）ぶどう及びワイン 28
（９）きゅうり 29
３．土壌中運命試験 30
（１）好気的土壌中運命試験 30
（２）土壌表面光分解試験① 31
（３）土壌表面光分解試験② 31
（４）ガラス表面光分解試験（*in vitro*） 32
（５）分解物Ｂの好気的土壌中運命試験 32
（６）土壌吸着試験 33

（７）土壌カラム溶脱試験①.....33
（８）土壌カラム溶脱試験②.....33
４．水中運命試験.....33
（１）加水分解試験.....33
（２）水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）.....34
（３）水中光分解試験（緩衝液）.....34
５．土壌残留試験.....34
（１）土壌残留試験.....34
（２）3 年間反復散布による土壌残留試験.....35
６．作物等残留試験.....35
（１）作物残留試験.....35
（２）畜産物残留試験.....36
７．一般薬理試験.....37
８．急性毒性試験.....38
（１）急性毒性試験.....38
（２）急性神経毒性試験（ラット）.....40
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....41
１０．亜急性毒性試験.....41
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....41
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....42
（３）13 週間亜急性神経毒性試験（ラット）.....42
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験.....43
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....43
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....44
（３）80 週間発がん性試験（マウス）.....45
１２．生殖発生毒性試験.....46
（１）2 世代繁殖試験（ラット）.....46
（２）発生毒性試験（ラット）.....48
（３）発生毒性試験（ウサギ）.....49
１３．遺伝毒性試験.....49
１４．その他の試験.....51
（１）ラットを用いた細胞増殖活性に及ぼす影響試験.....51
（２）マウスを用いた発がん性作用機序解明試験.....51
（３）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験.....54
（４）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験.....55
（５）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験.....57
（６）ラットを用いた性周期に及ぼす影響試験.....59
（７）ラットを用いた性周期及びホルモンに及ぼす影響試験.....60

（８）ラットを用いたホルモン及び精子数等に及ぼす影響試験 60
（９）28 日間免疫毒性試験（ラット） 61

Ⅲ. 食品健康影響評価 63

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 71
・別紙 2：検査値等略称 72
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 73
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 79
・別紙 5：畜産物残留試験成績 81
・参照 85

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1998 年　8 月 31 日 初回農薬登録
2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2008 年　7 月　8 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0708005 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2008 年　7 月 10 日 第 246 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年 10 月 22 日 第 20 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2012 年　7 月 11 日 インポートトレランス設定の申請（だいず、マンゴー等）
2012 年　8 月 21 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 0821 第 2 号）、関係書類の接受（参照 6～8）
2012 年　8 月 27 日 第 444 回食品安全委員会（要項事項説明）
2013 年　1 月 17 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ、ほうれんそう等）
2013 年　1 月 29 日 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（適用拡大申請）（食安基発 0129 第 1 号）
2013 年　2 月　1 日 追加資料受理（参照 9～18）
2013 年　2 月 26 日 第 24 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年 10 月 17 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼［適用拡大：ぺぽかぼちゃ（種子）］
2013 年 12 月 24 日 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（適用拡大申請）（食安基発 1224 第 1 号）
2014 年　1 月　6 日 追加資料受理（参照 19～20）
2015 年　3 月 26 日 追加資料受理（参照 21～25）
2015 年　4 月 27 日 第 44 回農薬専門調査会評価第三部会
2015 年　6 月 17 日 第 124 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　6 月 30 日 第 567 回食品安全委員会（報告）
2015 年　7 月　1 日 から 7 月 30 日まで　国民からの意見・情報の収集
2015 年　8 月 12 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
2015 年　8 月 18 日 第 573 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 27）

－第 2 版関係－

2017 年 11 月 22 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 1122 第 4 号）、関係書類の接受（参照 28～33）

2017年 11月 28日 第675回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年　2月 22日 第157回農薬専門調査会幹事会
2018年　2月 28日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年6月30日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

（2011年1月6日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011年1月13日から

（2015年6月30日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2017年1月6日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2017年1月7日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2010年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋

大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）　桑形麻樹子　藤本成明
松本清司（座長代理）　腰岡政二　細川正清
泉　啓介　根岸友惠　本間正充

・評価第三部会
三枝順三（座長）　小野　敦　永田　清
納屋聖人（座長代理）　佐々木有　八田稔久
浅野　哲　田村廣人　増村健一

・評価第四部会
西川秋佳*（座長）　川口博明　根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）　代田眞理子　森田　健
山手丈至（座長代理**）　玉井郁巳　與語靖洋
井上　薫**

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会
西川秋佳（座長）　小澤正吾　林　　真
納屋聖人（座長代理）　三枝順三　本間正充
赤池昭紀　代田眞理子　松本清司
浅野　哲　永田　清　與語靖洋
上路雅子　長野嘉介　吉田　緑*

・評価第一部会
上路雅子（座長）　清家伸康　藤本成明
赤池昭紀（座長代理）　林　　真　堀本政夫
相磯成敏　平塚　明　山崎浩史
浅野　哲　福井義浩　若栗　忍
篠原厚子

・評価第二部会
吉田　緑（座長）*　腰岡政二　細川正清
松本清司（座長代理）　佐藤　洋　本間正充
小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　根岸友惠　吉田　充
桑形麻樹子

・評価第三部会
三枝順三（座長）　高木篤也　中山真義
納屋聖人（座長代理）　田村廣人　八田稔久
太田敏博　中島美紀　増村健一
小野　敦　永田　清　義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

（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	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
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 24 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

＜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

トリアゾール系殺菌剤である「テトラコナゾール」（CAS No.112281-77-3）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（産卵鶏）及び畜産物残留試験（泌乳牛及び産卵鶏）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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（小麦、てんさい等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、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、免疫毒性（ラット）等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テトラコナゾール投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（腎皮質尿細管上皮細胞肥大等：イヌ）及び骨（頭蓋骨の肥厚等）に認められた。遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

急性神経毒性試験及び亜急性神経毒性試験において、自発運動量の減少が認められた。

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

繁殖試験において妊娠期間の延長が認められた。ラットにおける発生毒性試験で母動物に影響が認められた用量で水腎症及び水尿管の発生数が増加した。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テトラコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テトラコナゾ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、ラットを用いた発生毒性試験の 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 0.05 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：テトラコナゾール

英名：tetraconazole（ISO）

３．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル 1,1,2,2-テトラフルオロエチルエーテル

英名：(*RS*)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) propyl 1,1,2,2-tetrafluoroethyl ether

CAS（No. 112281-77-3）

和名：1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)プロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

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

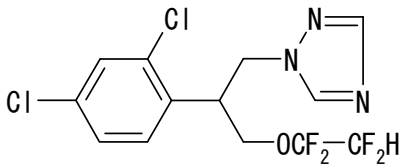
４．分子式

$C_{13}H_{11}Cl_2F_4N_3O$

５．分子量

372.14

６．構造式



７．開発の経緯

テトラコナゾールは、イタリアのモンテディソン社が開発したトリアゾール系殺菌剤である。エルゴステロールの生合成の過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育の阻害により殺菌効果を示す。

我が国では 1998 年に初回農薬登録された。海外においては、米国、オーストラリア、英国、フランス等で登録されている。今回、畜産物への残留基準設定に係る評価要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、テトラコナゾールのトリアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]テトラコナゾール」という。）及びフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C]テトラコナゾール」という。）並びに代謝物/分解物 B のトリアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-B」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）からテトラコナゾールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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

a.　血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）又は 60 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、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雄では T_{max} が雌と比較して短く、さらに雌雄ともに投与量が多いほど T_{max} が長かった。血中における $T_{1/2}$ は投与量に関係なく雌雄ともほぼ同様であった。（参照 2、7、15～17、21）

表 1　全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	投与量	5 mg/kg 体重		60 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌
[tri-^{14}C]テトラコナゾール	T_{max} (hr)	8	18	16	28
	C_{max} (μg/mL)	2.2	1.3	23.3	16.7
	$T_{1/2}$ (hr)	11.3	11.1	11.3	9.3
	AUC(hr・μg/mL)	56.1	42.4	751	678
[phe-^{14}C]テトラコナゾール	T_{max} (hr)	1.2	4.7	4.0	19.2
	C_{max} (μg/mL)	1.2	0.77	19.0	12.2
	$T_{1/2}$ (hr)	14.8	15.0	14.9	14.9
	AUC(hr・μg/mL)	15.7	20.4	288	395

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における尿中及び胆汁中排泄率から推定され

た吸収率は、低用量投与群で 66.0%～72.7%、高用量投与群で 66.4%～66.9%であると算出された。（参照 2、7、21）

②分布

a. 経口投与（単回投与）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

全組織（カーカス[1]を含む。）中の残留放射能は、[tri-^{14}C]テトラコナゾール単回投与群では、T_{max} 付近で 67.4%TAR～85.4%TAR、168 時間後には 0.90%TAR～1.45%TAR、[phe-^{14}C]テトラコナゾール単回投与群では、T_{max} 付近で 69.3%TAR～94.1%TAR、168 時間後には 0.62%TAR～1.45%TAR であった。（参照 2、7、15～17、21）

[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。）。

表 2　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	168 時間後
[tri-^{14}C] テトラコナゾール	5	雄	消化管(9.27)、肝臓(6.34)、副腎(5.94)、カーカス(3.17)、腎臓(3.07)、肺(2.62)、心臓(2.55)、生殖腺(2.54)、脳(2.31)、脾臓(2.27)、血液(1.94)	肝臓(0.208)、消化管(0.077)、カーカス(0.060)、副腎(0.046)、肺(0.039)、腎臓(0.028)、脾臓(0.016)、心臓(0.012)、血液(0.012)、生殖腺(0.009)、脳(0.005)
		雌	副腎(8.00)、生殖腺(7.99)、消化管(6.90)、肝臓(4.49)、腎臓(3.27)、肺(3.22)、カーカス(2.60)、心臓(2.15)、脳(1.87)、脾臓(1.69)、血液(0.87)	肺(0.113)、肝臓(0.113)、消化管(0.079)、生殖腺(0.079)、副腎(0.076)、心臓(0.061)、腎臓(0.060)、カーカス(0.055)、脾臓(0.023)、脳(0.014)、血液(0.013)
	60	雄	副腎(75.8)、消化管(73.9)、肝臓(59.7)、生殖腺(45.4)、腎臓(41.0)、肺(34.0)、心臓(33.6)、カーカス(32.4)、脳(30.8)、脾臓(30.0)、血液(23.1)	肝臓(3.03)、消化管(0.584)、カーカス(0.551)、副腎(0.334)、腎臓(0.311)、肺(0.305)、心臓(0.239)、脾臓(0.127)、血液(0.088)、生殖腺(0.071)、脳(0.053)
		雌	生殖腺(122)、消化管(116)、副腎(108)、肝臓(77.1)、腎臓(57.3)、肺(44.4)、心臓(36.5)、カーカス(36.5)、脳(34.1)、脾臓(30.8)、血液(18.3)	肝臓(0.765)、副腎(0.726)、消化管(0.536)、腎臓(0.490)、カーカス(0.486)、生殖腺(0.397)、肺(0.384)、心臓(0.201)、脾臓(0.177)、血液(0.097)、脳(0.063)
[phe-^{14}C] テトラコナゾール	5	雄	消化管(44.2)、肝臓(17.4)、脾臓(16.9)、副腎(11.1)、腎臓(10.6)、血液(9.33)、肺(3.27)、心臓(2.72)、脳(2.22)、カーカス（(1,87)、生殖腺(1.41)	腎臓(0.225)、肝臓(0.105)、副腎(0.054)、消化管(0.047)、肺(0.02)、血液(0.018)、カーカス(0.016)、心臓(0.01)、脾臓(0.009)、生殖腺(0.005)、脳(0.003)
		雌	副腎(21.6)、肝臓(15.2)、生殖腺(11.0)、腎臓(6.32)、心臓(4.84)、肺(4.84)、脳(4.24)、消化管(4.1)、脾臓(3.41)、カーカス(3.41)、血液(0.74)	腎臓(0.367)、肝臓(0.163)、副腎(0.16)、生殖腺(0.149)、肺(0.08)、消化管(0.073)、カーカス(0.059)、心臓(0.04)、脾臓(0.027)、血液(0.025)
	60	雄	消化管(450)、肝臓(128)、副腎(126)、腎臓(76.0)、肺(43.7)、心臓(34.8)、脳(28.6)、カーカス(26.3)、脾臓(22.6)、生殖腺(18.4)、血液(12.8)	腎臓(2.39)、肝臓(1.01)、副腎(0.474)、消化管(0.39)、カーカス(0.229)、血液(0.161)、肺(0.14)、心臓(0.11)、脾臓(0.079)、生殖腺(0.062)、脳(0.031)
		雌	副腎(134)、消化管(120)、生殖腺(99.0)、肝臓(84.5)、腎臓(64.6)、心臓(37.1)、肺(33.4)、カーカス(30.9)、脳(30.8)、脾臓(23.9)、血液(7.87)	腎臓(3.57)、副腎(1.08)、肝臓(1.08)、生殖腺(0.801)、消化管(0.507)、肺(0.35)、カーカス(0.329)、心臓(0.26)、血液(0.229)、脾臓(0.161)、脳(0.081)

*：[tri-^{14}C]テトラコナゾール：低用量群雄で投与 8 時間後、雌で投与 18 時間後、高用量群雄で投与 16 時間後、雌で投与 28 時間後
[phe-^{14}C]テトラコナゾール：低用量群雄で投与 1 時間後、雌で投与 2 時間後、高用量群雄で投与 4 時間後、雄で投与 18 時間後

b. 経口投与（反復投与）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に低用量又は高用量で非標識テトラコナゾールを 14 日間反復投与した後、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを単回投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

全組織（カーカスを含む。）中の残留放射能は、[tri-^{14}C]テトラコナゾール反復投与群では、T_{max} 付近で 41.5%TAR～85.6%TAR、168 時間後には 0.58%TAR～0.92%TAR、[phe-^{14}C]テトラコナゾール反復投与群では、T_{max} 付近で 41.7%TAR～92.8%TAR、168 時間後には 0.60%TAR～1.11%TAR であった。

[tri-^{14}C]テトラコナゾール反復投与 168 時間後の組織中残留放射能は、雌雄ともに単回投与に比べ低く、反復投与における排泄速度が速い可能性が示唆された。投与後短期間における組織中残留放射能は、雄では単回投与と同様であったが、雌では単回投与より低い傾向を示した。

[phe-^{14}C]テトラコナゾール反復投与 168 時間後の組織中残留放射能は雌雄とも単回投与と同等であった。投与後短期間での組織中残留放射能は、雄では単回投与と同程度で、雌では単回投与より低く、反復投与における排泄率が高いと考えられた。（参照 2、7、15、21）

表 3　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	168 時間後
[tri-^{14}C] テトラコナゾール	5	雄	消化管(9.85)、肝臓(3.74)、カーカス(3.40)、腎臓(2.06)、副腎(2.06)、肺(2.00)、心臓(1.83)、生殖腺(1.80)、脾臓(1.80)、脳(1.66)、血液(1.62)	肝臓(0.079)、カーカス(0.037)、消化管(0.036)、肺(0.023)、副腎(0.022)、腎臓(0.019)、心臓(0.014)、脾臓(0.012)、血液(0.011)
		雌	消化管(4.59)、生殖腺(4.35)、肝臓(3.68)、副腎(3.53)、肺(2.44)、腎臓(2.38)、カーカス(2.02)、心臓(1.95)、脾臓(0.018)、脳(1.70)、血液(1.44)	肝臓(0.083)、肺(0.054)、副腎(0.053)、生殖腺(0.045)、カーカス(0.041)、消化管(0.038)、腎臓(0.036)、心臓(0.027)、脾臓(0.018)、血液(0.015)
	60	雄	消化管(101)、肝臓(52.5)、副腎(49.3)、腎臓(39.0)、肺（31.4）、カーカス(31.5)、心臓(31.4)、生殖腺(30.8)、脾臓(28.7)、血液(25.8)	肝臓(0.840)、カーカス(0.417)、消化管(0.260)、腎臓(0.228)、副腎(0.137)、肺(0.108)、心臓(0.105)、脾臓(0.098)、生殖腺(0.056)、血液(0.055)

		雌	消化管(69.9)、肝臓(36.6)、副腎(24.8)、生殖腺(23.3)、腎臓(22.0)、肺(19.5)、心臓(18.0)、脾臓(17.1)、カーカス(16.2)、脳(15.8)、血液(15.1)	肝臓(0.424)、カーカス(0.331)、副腎(0.238)、消化管(0.207)、腎臓(0.171)、生殖腺(0.156)、肺(0.143)、心臓(0.115)、脾臓(0.097)、血液(0.053)
[phe-^{14}C]テトラコナゾール	5	雄	消化管(32.5)、肝臓(19.2)、腎臓(13.4)、副腎(10.7)、肺(2.96)、心臓(2.65)、脳(2.12)、カーカス(2.11)、脾臓(1.58)、生殖腺(1.48)、血液(1.24)	腎臓(0.242)、肝臓(0.166)、消化管(0.130)、副腎(0.071)、肺(0.026)、カーカス(0.016)、心臓(0.014)、血液(0.013)、脾臓(0.008)、脳(0.006)、生殖腺(0.006)
		雌	副腎(18.7)、消化管(17.3)、肝臓(15.9)、生殖腺(10.7)、血液(7.84)、腎臓(7.15)、肺(4.26)、心臓(3.95)、脳(3.49)、カーカス(3.43)、脾臓(2.67)	腎臓(0.420)、肝臓(0.126)、副腎(0.111)、生殖腺(0.087)、消化管(0.083)、肺(0.074)、カーカス(0.040)、心臓(0.031)、脾臓(0.019)、血液(0.014)、脳(0.008)
	60	雄	消化管(429)、肝臓(118)、腎臓(69.9)、副腎(67.6)、カーカス(23.6)、心臓(18.5)、肺(18.1)、生殖腺(16.1)、脳(14.1)、血液(13.0)、脾臓(12.5)	腎臓(1.94)、肝臓(1.49)、消化管(0.728)、副腎(0.603)、血液(0.321)、カーカス(0.206)、肺(0.202)、心臓(0.176)、脾臓(0.120)、生殖腺(0.095)、脳(0.055)
		雌	消化管(77.8)、肝臓(53.8)、生殖腺(29.7)、副腎(26.8)、腎臓(22.9)、カーカス(12.4)、肺(8.38)、心臓(7.00)、脳(5.25)、脾臓(4.53)、血液(3.12)	腎臓(1.67)、肝臓(0.809)、生殖腺(0.764)、副腎(0.669)、消化管(0.626)、血液(0.343)、カーカス(0.262)、肺(0.254)、心臓(0.206)、脾臓(0.135)、脳(0.038)

*：[tri-^{14}C]テトラコナゾール：低用量群雄で投与 8 時間後、雌で投与 18 時間後、高用量群雄で投与 16 時間後、雌で投与 28 時間後
[phe-^{14}C]テトラコナゾール：低用量群雄で投与 1 時間後、雌で投与 2 時間後、高用量群雄で投与 4 時間後、雄で投与 18 時間後

c. 体内分布（オートラジオグラフィー）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[tri-^{14}C]テトラコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

主要組織における投与 18 時間後の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 168 時間後では、いずれの臓器及び組織中においても残留放射能は検出限界以下であった。（参照 2、7、21）

表 4　投与 18 時間後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌
5	肝臓(2.7)、血液(2.0)、肺(1.8)、脾臓(1.5)、心臓(1.3)、皮膚(1.2)、脂肪(1.2)、腎臓(1.1)、骨髄(1.1)、骨組織(1.0)、胸腺(0.92)、褐色脂肪(0.87)、脳(0.74)、筋肉(0.74)、精巣(0.70)、眼球(0.59)	脂肪(4.5)、肝臓(2.7)、褐色脂肪(2.1)、肺(1.6)、腎臓(1.5)、心臓(1.4)、血液(1.4)、胸腺(1.2)、骨髄(0.93)、脾臓(0.88)、骨髄(0.87)、脳(0.82)、筋肉(0.76)、眼球(0.55)
60	脂肪(40.8)、副腎(38.7)、肝臓(31.9)、血液(29.2)、骨組織(29.2)、肺(23.1)、腎臓(21.7)、褐色脂肪(21.1)、脾臓(20.5)、骨髄(18.2)、心臓(16.9)、筋肉(14.2)、眼球(14.0)、膀胱(13.8)、精巣(11.1)、皮膚(10.8)、脳(10.0)、胸腺(7.9)	卵巣(186)、脂肪(178)、褐色脂肪(53.6)、肝臓(38.4)、副腎(37.3)、皮膚(22.9)、脾臓(21.3)、腎臓(18.7)、筋肉(15.1)、血液(15.0)、心臓(14.1)、骨髄(13.4)、肺(12.7)、脳(12.0)、胸腺(8.1)、骨組織(7.9)、眼球(4.0)

③　代謝物同定・定量

尿糞中排泄試験［1.(1)④a.］における[tri-^{14}C]テトラコナゾール及び[phe-^{14}C]テトラコナゾールの単回投与群又は反復投与群から得られた、投与後 48 時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 5 に示されている。

[tri-^{14}C]テトラコナゾール投与において、単回投与群では雌と比較して雄でより多くの代謝物 D が尿中に排泄された。反復投与群では性差は認められず、投与量の差も認められなかった。

両標識体の代謝経路の検討において、代謝物 B 及び C が存在することから、テトラコナゾールのエーテル結合の切断及び還元が生じたことが推察された。また、主要代謝物として K 及び L が認められたことから、グルタチオン抱合とそれに続く代謝がテトラコナゾールの主要代謝経路と推察された。（参照 2、7、15～17、21）

表 5　尿及び糞中の代謝物（%TAR）

投与	標識体	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	テトラコナゾール	代謝物
単回投与	[tri-^{14}C]テトラコナゾール	5	雄	尿	－	D(67.2)、C(3.48)
				糞	0.29	D(5.57)、C(1.41)
			雌	尿	1.68	D(48.2)、C(13.5)、B グルクロン酸抱合体(3.76)、B(1.43)
				糞	－	D(10.4)
		60	雄	尿	－	D(65.2)、C(3.91)、B グルクロン酸抱合体(0.61)
				糞	－	D(10.3)
			雌	尿	－	D(48.1)、C(7.38)、B(2.36)、B グルクロン酸抱合体(2.23)
				糞	－	D(7.86)
	[phe-^{14}C]テトラコナゾール	5	雄	尿	－	L(22.4)、K(19.2)
				糞	－	L(12.9)、B(3.69)
			雌	尿	－	K(44.2)、C(11.1)、L(1.91)
				糞	3.35	B(6.14)、L(2.96)
		60	雄	尿	－	K(14.7)、L(13.5)、C(11.6)
				糞	0.1	L(9.76)、B(5.29)
			雌	尿	－	K(35.1)、C(13.0)、L(2.38)
				糞	5.84	B(7.41)、L(4.43)
反復投与	[tri-^{14}C]テトラコナゾール	5	雄	尿	－	D(69.5)、C(4.33)、B グルクロン酸抱合体(0.90)、B(0.61)
				糞	0.64	D(3.29)、C(1.84)
			雌	尿	－	D(62.0)、C(9.07)、B グルクロン酸抱合体(2.53)、B(0.84)
				糞	3.15	D(3.89)、C(0.54)、B(1.83)
		60	雄	尿	－	D(68.3)、C(5.47)、B グルクロン酸抱合体(0.30)、B(0.22)
				糞	0.02	D(6.82)、C(1.04)
			雌	尿	－	D(62.9)、C(9.11)、B グルクロン酸抱合体(2.92)、B(1.03)
				糞	1.23	D(6.5)、B(0.14)
	[phe-^{14}C]テトラコナゾール	5	雄	尿	－	L(17.3)、K(15.1)、C(8.66)
				糞	2.04	L(13.0)、B(4.89)
			雌	尿	－	K(45.4)、C(14.7)、L(1.78)
				糞	1.78	L(2.97)、B(2.6)
		60	雄	尿	－	L(25.0)、K(8.76)、C(5.86)
				糞	－	L(11.8)、B(5.09)
			雌	尿	－	K(38.5)、C(17.7)、L(2.07)
				糞	2.63	B(0.77)、L(0.36)

－：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 2～10 匹）に[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、低用量又は高用量で非標識体を 14 日間反復投与した後、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを単回投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 168 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は、表 6 に示されている。投与後 72 時間で雌雄とも尿糞中に 85%以上、投与後 168 時間ではほぼ 100%排泄された。

同用量の[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は [phe-^{14}C]テトラコナゾールを投与した場合、尿中排泄は[tri-^{14}C]テトラコナゾール投与でやや多く、糞中排泄は[phe-^{14}C]テトラコナゾール投与でやや多かった。主に尿中に排泄された。（参照 2、7、15～17、21）

表 6　投与後 48 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	5				60			
		性別	雄		雌		雄		雌	
		試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
単回投与	[tri-^{14}C]テトラコナゾール	投与後 48 時間	79.2	12.7	73.5	15.0	75.7	12.0	65.4	9.68
		投与後 168 時間	85.9	15.3	82.5	18.4	83.8	14.3	80.1	15.1
	[phe-^{14}C]テトラコナゾール	投与後 48 時間	65.2	33.4	65.1	28.5	55.2	36.4	62.0	27.6
		投与後 168 時間	66.7	36.4	67.2	32.6	56.8	39.3	65.8	36.0
反復投与	[tri-^{14}C]テトラコナゾール	投与後 48 時間	80.4	12.4	81.3	13.9	79.5	11.5	82.9	10.1
		投与後 168 時間	86.2	14.1	85.4	15.6	87.0	13.3	87.3	12.1
	[phe-^{14}C]テトラコナゾール	投与後 48 時間	67.3	33.2	71.6	28.3	63.9	30.4	67.8	23.2
		投与後 168 時間	69.2	36.6	74.8	31.6	65.5	33.2	70.7	27.1

注）尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[tri-^{14}C]テトラコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。（参照 2、7、21）

表 7　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	5						60					
性別	雄			雌			雄			雌		
試料	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
排泄率	11.4	61.3	8.1	16.2	49.8	8.9	15.1	51.3	13.7	15.8	51.1	10.8

注）尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

（２）ヤギ

①　排泄、体内分布及び代謝物同定・定量（ｉ）

泌乳期ヤギ（ザーネン×トッケンブルグ種、雌 1 頭）に[tri-^{14}C]テトラコナゾールを 20 mg/頭/日の用量で 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿及び糞は投与と投与の間の 24 時間、乳汁試料は毎日 2 回（投与前の朝及びその 6 時間以上後の午後）採取した。最終投与 23.5 時間後にと殺し、肝臓及び腎臓並びに大網膜、腎周囲及び皮下の脂肪を採取し、さらに採血を行った。

乳汁中の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与放射能は、投与後 5 日に主に尿中（41.6%TAR。ケージ洗浄液を含む。）に排泄された。糞中には 22.8%TAR が排泄され、乳汁中には 3.86%TAR が認められた。

と殺時の試料中残留放射能は、肝臓で 3.21 μg/g、脂肪で 2.25 μg/g、胆汁で 1.64 μg/g、筋肉で 0.67 μg/g、腎臓で 0.82 μg/g、血漿で 0.49 μg/mL 及び全血で 0.39 μg/g であった。

尿中の成分として、未変化のテトラコナゾール、代謝物 C 及び D 並びにテトラコナゾールのグルクロン酸抱合体が検出された。

乳汁、脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉には、未変化のテトラコナゾール及び代謝物 D が検出され、代謝物 D は 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、7、21）

表 8　乳汁中の残留放射能濃度

搾乳日及び時間		濃度(μg/mL)
1 日	午前(投与前)	<0.0004
	午後	0.12
2 日	午前	0.20
	午後	0.36
3 日	午前	0.35
	午後	0.44
4 日	午前	0.43
	午後	0.54
5 日	午前	0.49
	午後	0.59
6 日	午前	0.51

② 排泄、体内分布及び代謝物同定・定量（ⅱ）

泌乳期ヤギ（ザーネン種、雌 1 頭）に[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 19.2 mg/頭/日の用量で5日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は投与と投与の間の 24 時間、乳汁試料は毎日 2 回（投与前の朝及びその 6 時間以上後の午後）採取した。最終投与 23 時間後にと殺し、肝臓及び腎臓並びに大網膜、腎周囲及び皮下の脂肪の採取及び採血を行った。

乳汁中の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

投与放射能は、投与後 5 日に主に尿中（50.3%TAR。ケージ洗浄液を含む。）に排泄された。糞中には 27.2%TAR が排泄され、乳汁中には 0.4%TAR が認められた。

と殺時の試料中残留放射能は、肝臓で 3.44 μg/g、脂肪で 2.41 μg/g、腎臓で 0.872 μg/g、血漿で 0.224 μg/g、全血で 0.146 μg/g、筋肉で 0.137 μg/g 及び胆汁で 3.49 μg/g であった。

尿中の成分として、未変化のテトラコナゾール、代謝物 B、C、G、I 及び J 並びにテトラコナゾールのグルクロン酸抱合体が検出され、糞中では、未変化のテトラコナゾール並びに代謝物 B、I 及び J が検出された。

乳汁、脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉中の主要成分は未変化のテトラコナゾールであり、ほかに代謝物 B、C 及び I が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、7、21）

表 9　乳汁中の残留放射能濃度

搾乳日及び時間		濃度(μg/mL)
1 日	午後	0.061
2 日	午前	0.036
	午後	0.099
3 日	午前	0.045
	午後	0.113
4 日	午前	0.053
	午後	0.113
5 日	午前	0.052
	午後	0.118
6 日	午前	0.063

（3）ニワトリ

産卵鶏［白色レグホン種、投与群：一群雌 6 羽（主試験群）、一群 2 羽（副試験群）、対照群：雌 6 羽］に、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを主試験群においては 1.87 又は 1.83 mg/羽/日（14.9 又は 15.5 mg/kg 飼料相当）、副試験群においては 10.0 又は 12.3 mg/羽/日（99.1 又は 97.6 mg/kg 飼料相当）の用量で 3 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物を投与期間中に経時的に採取し、最終投与 18～21 時間後に臓器及び組織を採取した。

各試料中の残留放射能濃度は、表 10 に示されている。

残留放射性濃度はいずれの標識体においても脂肪で最も高く、主試験群で 11.3～11.6 μg/g、副試験群で 68.9～ 88.2 μg/g であった。

主試験群の排泄物、肝臓、筋肉、脂肪、卵黄及び卵白を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された結果、いずれの標識体においても、排泄物を除く全ての試料中の主な成分は未変化のテトラコナゾール（84.5%TRR～106%TRR）であった。可食部において 10%TRR を超える代謝物は認められず、代謝物 D が筋肉で最大 5.03%TRR (0.030 μg/g)認められた。排泄物中には未変化のテトラコナゾールのほかに、主要代謝物として C、G 及び M が認められた。（参照 29～31）

表 10　各試料の残留放射能濃度

試料		[tri-^{14}C]テトラコナゾール				[phe-^{14}C]テトラコナゾール			
		主試験群（1.87 mg/羽/日）		副試験群（10.0 mg/羽/日）		主試験群（1.83 mg/羽/日）		副試験群（12.3 mg/羽/日）	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
肝臓		3.52	2.5	18.0	2.1	3.56	2.4	21.0	2.2
筋肉		0.599	3.7	3.53	4.1	0.532	3.1	2.85	2.7
脂肪		11.6	9.0	68.9	10.0	11.3	8.4	88.2	10.5
卵黄	0-24 時間	0.092	<0.1	0.174	<0.1	0.048	<0.1	1.19	<0.1
	24-48 時間	0.610	0.1	2.12	0.1	0.501	0.1	5.47	0.2
	48 時間-と殺時	2.25	0.5	8.86	0.6	1.88	0.5	／	／
卵白	0-24 時間	0.306	0.2	0.694	0.1	0.268	0.1	3.19	0.3
	24-48 時間	1.03	0.6	3.16	0.3	0.877	0.5	5.32	0.5
	48 時間-と殺時	1.30	0.7	6.75	1.1	1.19	0.8	／	／
排泄物	0-24 時間	2.38	5.0	9.22	3.3	3.34	6.4	17.9	4.5
	24-48 時間	5.06	9.1	22.0	6.7	6.73	11.0	35.4	7.2
	48 時間-と殺時	6.96	9.2	28.3	7.7	10.8	12.3	41.2	7.4
血液		0.874	1.5	／	／	0.784	1.3	／	／
胆汁		10.1	<0.1	／	／	15.1	<0.1	／	／
消化管		3.64	7.4	／	／	3.57	7.0	／	／
ケージ洗浄液		0.079	1.1	／	／	0.117	1.2	／	／

／：試料なし

テトラコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主な代謝経路は、①カルボキシル化による代謝物 G、又は分子内エーテル結合の切断による代謝物 B の生成、②代謝物 B の酸化による代謝物 C の生成、③それに続く代謝物 I の生成又は分子内のトリアゾールの 3 位の C-N 結合の切断による代謝物 D の生成等であると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）小麦①

ほ場で栽培した小麦（系統名：wheaton）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 125 g ai/ha の用量で、播種 52 及び 76 日後に茎葉散布し、第 1 回散布直後、第 2 回散布直前及び直後並びに収穫時（播

種 117 日後）に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦の放射能分布は表 11 に示されている。

穀粒及び麦わら試料の残渣を化学的又は酵素処理を行うと放射能の一部が可溶化し、極性の強い代謝物が検出されたが、同定できなかった。

アセトニトリル抽出液中の放射能は未変化のテトラコナゾールであったが、経時的にアセトニトリル抽出放射能が徐々に減少し、その間、代謝が進んでいるものと推定された。わら試料の場合、放射能の一部はリグニン画分中にも検出された。（参照 2、7、21）

表 11　小麦の放射能分布

第 1 回 散布直後		第 2 回 散布直前		第 2 回 散布直後		収穫時			
地上部		地上部		地上部		穀粒		麦わら	
総残留 放射能	抽出 画分	総残留 放射能	抽出 画分	総残留 放射能	抽出 画分	総残留 放射能	抽出 画分	総残留 放射能	抽出 画分
mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[tri-^{14}C]テトラコナゾール									
4.37	87.7	1.68	52.0	3.81	87.6	0.60	2.0	6.96	47.4
[phe-^{14}C]テトラコナゾール									
3.62	90.0	0.86	80.0	3.55	91.8	0.08	15.0	5.61	41.8

（２）小麦②（わら及び穀粒中の代謝物同定・定量）

ほ場で栽培した小麦（系統名：wheaton）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 125 g ai/ha の用量で茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

わら試料において、主要成分は標識位置にかかわらず未変化のテトラコナゾールであり、49.2%TRR～49.5%TRR（2.83～3.60 mg/kg）であった。ほかに同定された代謝物は B が 0.58%TRR～0.60%TRR（0.033～0.044 mg/kg）及び C が 1.63%TRR～1.83%TRR（0.093～0.134 mg/kg）であり、セルロース画分に 1.58%TRR～2.15%TRR（0.116～0.123 mg/kg）、リグニン画分に 3.21%TRR～4.13%TRR（0.235～0.236 mg/kg）の放射能が分布した。

穀粒試料では、[tri-^{14}C]テトラコナゾール処理区における主要成分は代謝物 E で 50.1%TRR（0.331 mg/kg）、次いで F が 24.9%TRR（0.165 mg/kg）、未変化のテトラコナゾールは 6.29%TRR（0.042 mg/g）であった。また、[phe-^{14}C]テトラコナゾール処理区における主要成分は未変化のテトラコナゾールで、52.2%TRR（0.048 mg/kg）であった。（参照 2、7、21）

（３）小麦③（わら中間代謝物及び想定代謝経路）

砂壌土を充填したポットに春小麦（品種：Axona）を播種し、ほ場条件で[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 125 g ai/ha の用量で 8 日間隔で 3 回散布し、最終散布 44 日後に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

わらにおいて同定された代謝物は表 12 に示されている。

わらにおける主要成分は未変化のテトラコナゾールであり、[tri-^{14}C]テトラコナゾールで 63.0%TRR（7.85 mg/kg）、[phe-^{14}C]テトラコナゾールで 69.6%TRR（7.98 mg/kg）であった。

同定された 8 種類の代謝物以外に代謝物として複数の遊離代謝物、抱合体が認められたが、いずれも 1%TRR（0.1 mg/kg）以下であった。（参照 7、13、21）

表 12　わらにおいて同定された代謝物

同定された代謝物	[tri-^{14}C]テトラコナゾール		[phe-^{14}C]テトラコナゾール	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出性放射能	10.1	80.8	9.95	86.8
テトラコナゾール	7.85	63.0	7.98	69.6
M	0.124	1.00	0.135	1.18
N	0.102	0.82	0.110	0.96
B	0.056	0.45	0.050	0.44
G	0.033	0.27	0.023	0.20
C	0.024	0.19	0.024	0.21
O	0.322	2.59	0.273	2.38
I	0.043	0.35	0.032	0.28
J	0.015	0.12	0.016	0.14

（４）てんさい①

ポットに移植されたてんさい（品種名：RIZOR）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾールを 288 g ai/ha の用量で散布し、散布 0、5、9、14、21、28、40 及び 48 日後に植物体を採取し、植物体内運命試験が実施された。

てんさいの残留放射能濃度は表 13 に示されている。

放射能濃度は、ばらつきがみられるが減少は認められないことから、見かけ上の濃度減少は本試験期間中の植物の成長に起因すると考えられた。

未変化のテトラコナゾールは経時的に減少し、散布 0 日後の 96.6%TRR（25.5 mg/kg）から散布 40 日後には約 64%TRR（4.88 mg/kg）となった。

テトラコナゾールは、てんさい（葉）に散布された場合、速やかに植物体表面から植物体内部に移行し、その大部分は未変化のテトラコナゾールであった。本剤は経時的に代謝され、代謝物の一部は植物体中で、有機溶媒では

抽出できない化合物になると推定された。（参照 2、7、21）

表 13　てんさいの残留放射能濃度（mg/kg）

	最終処理後日数（日）							
	0	5	9	14	21	28	40	48
植物体表面	22.8	3.03	1.36	1.18	0.48	0.23	0.20	0.02
植物体内部	3.56	9.40	9.29	8.89	8.22	6.58	7.45	2.81
合　計	26.4	12.4	10.7	10.1	8.70	6.81	7.65	2.83

（５）てんさい②（移行性）

ポットに移植されたてんさい（品種名：Mezzano、46 日齢）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾールを、1 葉当たり 7 μg 相当を局所施用（葉の先端から 11 cm の部分）し、処理 2 時間並びに 3、7、14 及び 21 日後に葉を採取後、先端から 1 cm 幅の断片を作成後に各断片の放射能の測定又はオートラジオグラフィーにより放射能の移行性が測定された。

処理部位以外の断片中放射能が経時的に増加し、葉の先端から 5～6 cm の部位の放射能は処理 21 日後で 2.16%TAR、2～3 cm の部位の放射能は 0.88%TAR であり、処理部位から葉脈に沿って先端方向に移行することが明らかとなった。（参照 2、7、21）

（６）てんさい③

ポットに移植されたてんさい（品種名：Mezzano）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾールを 100 g ai/ha の用量で 3 回(定植 29 日後から 3 週間間隔)散布し、第 1 回処理 2 時間後、20 日後（第 2 回処理 2 時間後）、41 日後（第 3 回処理 2 時間後）及び 76 日後（収穫時）に、植物体を採取し、植物体内運命試験が実施された。

てんさいの残留放射能濃度は表 14 に示されている。

葉部における主要成分は未変化のテトラコナゾールであり、散布 76 日後に 48.4%TRR であった。代謝物として、B が 1.11%TRR、C が 4.78%TRR、D が 5.57%TRR、F が 5.55%TRR、G が 9.73%TRR 及び H が 7.06%TRR 認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

根部の残留濃度は散布 20、41 及び 76 日後でそれぞれ 0.006、0.008 及び 0.007 mg/kg と極めて低かった。（参照 2、7、21）

表 14　てんさいの残留放射能濃度（mg/kg）

初回散布後日数	葉部	根部
0 日	1.58	<0.004
20 日	1.86	0.006
41 日	3.11	0.008
76 日	1.34	0.007

（7）てんさい④

ポットに移植されたてんさい（品種名：Bianca）に、[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 100 g ai/ha（1 倍処理区）又は 500 g ai/ha（5 倍処理区）の用量でそれぞれ 4 週間間隔で 3 回植物及び土壌表面に散布し、成熟期（最終散布 23 日後）に葉及び根を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 15 に示されている。

1 倍処理区の葉において、主要成分は未変化のテトラコナゾールで 70.9%TRR（3.57 mg/kg）、ほかに代謝物として G が 3.58%TRR （0.180 mg/kg）、B が 0.42%TRR （0.021 mg/kg)、C が 0.26%TRR （0.013 mg/kg）及び J が 0.10%TRR （0.005 mg/kg）認められ、B のグルコシド又はマロニルグルコシドが 3 種類合計で 15.5%TRR（0.782 mg/kg）、テトラコナゾール-ヒドロキシデトリアゾリル-*O*-マロニルグルコシドが 3.48%TRR (0.175 mg/kg)認められた。

1 倍処理区の根において、未変化のテトラコナゾールが 32.9%TRR～35.6%TRR （0.0024～0.0026 mg/kg）認められた。

5 倍処理区の根の主要成分は未変化のテトラコナゾールが 70.8%TRR（0.0298 mg/kg）、代謝物として B のグルコシドが 6.65%TRR（0.0028 mg/kg）、G が 6.41%TRR（0.0027 mg/kg）、C が 5.46%TRR（0.0023 mg/kg）認められた。（参照 7、14、21）

表 15　各試料中の放射能分布

処理量 (g ai/ha)	100		100		100*		500*	
試料	葉		根					
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出性	4.99	99.2	0.0070	95.2	0.0071	97.3	0.0391	92.9
抽出残渣	0.134	2.66	0.0004	5.48	0.0003	4.11	0.0025	5.94

*：-20℃で 14 か月間保存した試料

（8）ぶどう及びワイン

ポットに移植されたぶどう（品種名：BERLANDIERT-B5）に、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを[tri-^{14}C]テトラコナゾー

ル：265 μg ai/株、[phe-^{14}C]テトラコナゾール：222 μg ai/株の用量で 2 週間間隔で 4 回散布し、散布当日及び初回散布 102 日後に房を採取し（うち、400 g からワインを調製）、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう及びワインの残留放射濃度は表 16 に示されている。

初回散布 102 日後の[tri-^{14}C]テトラコナゾール及び[phe-^{14}C]テトラコナゾール処理区における完熟ブドウの残留放射能は 68.3%TRR（0.166 mg/kg）及び 65.4%TRR（0.217 mg/kg）であり、ワイン中に 0.038 及び 0.034 mg/kg、絞りかす中に 0.743 及び 0.921 mg/kg の残留放射能が検出された。

[tri-^{14}C]テトラコナゾール及び[phe-^{14}C]テトラコナゾール処理区における未変化体のテトラコナゾールは原料ブドウ中で 53.2%TRR（0.088 mg/kg）及び 55.0%TRR（0.120 mg/kg）、ワイン中で 40.3%TRR（0.015 mg/kg）及び 55.4%TRR（0.019 mg/kg）並びに絞りかす中で 46.9%TRR（0.349 mg/kg）及び 50.2%TRR（0.463 mg/kg）であった。ワイン及び絞りかすから 5 種類の代謝物を検出したが、同定できなかった。（参照 2、7、21）

表 16　ぶどう及びワインの残留放射能濃度（mg/kg）

	最終処理後日数（日）				
	0	14	28	42	102
標識体	[tri-^{14}C]テトラコナゾール				
ぶどう	0.375	0.295	0.248	0.520	0.166
ワイン	／	／	／	／	0.038
標識体	[phe-^{14}C]テトラコナゾール				
ぶどう	0.428	0.328	0.381	0.406	0.217
ワイン	／	／	／	／	0.034

／：試料なし

（９）きゅうり

ポットに移植されたきゅうり（品種不明）に、50 μg ai/葉の [tri-^{14}C]テトラコナゾールを葉に 1 回又は 10 μg ai/果実を果実に 1 回塗布し、1 週間後に葉及び果実を採取（試料の採取部位及び採取量は表 17 に示されている。）し、植物体内運命試験が実施された。

表 17　試料の採取部位及び採取量

試験区	採取部位	採取量
葉面処理区	処理葉	1 葉
	処理葉の上位に結実しているきゅうり果実(上位果実)	1 果
	処理葉の下位に結実しているきゅうり果実(下位果実)	1 果
果実処理区	処理果実	1 果
	処理果実の上位の葉(上位葉)	1 葉
	処理果実の下位の葉(下位葉)	1 葉

葉面処理では、処理葉に 65.2%TAR、上位果実及び下位果実にそれぞれ 0.1%TAR 及び 1.8%TAR の残留放射能が認められた。

果実処理では、処理果実に 70.7%TAR、上位葉及び下位葉にそれぞれ 0.1%TAR 及び 0.3%TAR の残留放射能が認められた。

テトラコナゾールをきゅうりに処理した場合、処理部位から他部位への移行性は低く、きゅうり中の残留放射能は、大部分が未変化体のテトラコナゾールとして存在し、一部が代謝物 B 及び B の糖抱合体に代謝されることが示唆された。（参照 2、7、21）

テトラコナゾールの植物における推定代謝経路は、分子内エーテル結合の切断により代謝物 B が生成し、さらに酸化されて代謝物 C が生成し、抱合体化されると考えられた。また、分子内のトリアゾールの 3 位の C-N 結合が最終的に切断されて代謝物 D を生成し、次いでアラニンと結合した後、一部は脱アミノ化され代謝物 F を生成する経路も考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを、砂壌土（米国）に 0.7 mg/kg 乾土で土壌混和し、25℃の暗条件下で最長 52 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

各標識体における未変化体のテトラコナゾールの残留放射能濃度は表 18 に示されている。

好気的土壌中で、テトラコナゾールの分解は極めて緩慢であると考えられた。分解物はごく僅かに認められたが、同定できなかった。揮発性物質及び二酸化炭素の有意な生成は認められなかった。（参照 2、7、21）

表 18　各標識体におけるテトラコナゾールの残留放射能濃度

日数	[tri-^{14}C]テトラコナゾール		[phe-^{14}C]テトラコナゾール	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
処理 0 日後	100	0.890	100	0.588
処理 52 日後	97.3	0.738	98.4	0.478

（２）土壌表面光分解試験①

[tri-^{14}C]テトラコナゾールを、微砂質壌土（イタリア）に 3.09 mg/kg 乾土で添加し、表 19 の試験条件で最長 60 日間インキュベートして、土壌表面光分解試験が実施された。

表 19　土壌表面光分解試験における試験条件

試料番号	照明	温度(℃)	湿度	容器条件
1	太陽光	15～30	6%	密閉
2	太陽光	15～30	41%	密閉
3	太陽光	15～30	6%	密閉せず
4	太陽光	15～30	41%	密閉せず
5	キセノン灯*	25	6%	密閉
6	キセノン灯*	25	41%	密閉

*：キセノン灯：光照度は 732 W/m^2（波長：290～800 nm）

各試料におけるテトラコナゾールの残留放射能は表 20 に示されている。

試料 4 の試験条件での推定半減期は、約 69 日と算出された。

主要分解物は、C と極性物質である未同定分解物であった。分解物 B 及び D はほとんど検出されなかった。

テトラコナゾールは、試験条件により程度の差はあるが、土壌表面で光により分解すると考えられた。（参照 2、7、21）

表 20　各試料におけるテトラコナゾールの残留放射能（%TAR）

日数	試料番号					
	1	2	3	4	5	6
処理 15 日後	104	93.0	89.6	77.5	95.8	79.5
処理 30 日後	91.2	87.7	82.5	72.9	84.6	63.7
処理 60 日後	／	／	／	52.4	／	／

／：試料なし

（３）土壌表面光分解試験②

[tri-^{14}C]テトラコナゾールを、微砂質壌土（イタリア）に 12 mg/kg 乾土で添加し、最長 112 日間戸外に静置（容器内温度：夜間 3～22℃、日中 14～

50℃、太陽光照度：7～8 月は約 25 W/m²、9～10 月は 10 W/m²、照射時間：約 1,500 時間）して、土壌表面光分解試験が実施された。

テトラコナゾール及び分解物の残留放射能は表 21 に示されている。

テトラコナゾールは処理直後の 97.7%TAR から 112 日後の 40.6%TAR に減衰し、非抽出放射能が 22.0%TAR に達した。

土壌表面光分解試験におけるテトラコナゾールの推定半減期は、72 日と考えられた。

薄層土壌中に添加されたテトラコナゾールは、光照射条件下で分解物 B 及び C を経て分解物 D 及び F に至る経路で分解されると想定された。分解物の一部は土壌と結合すると考えられた。（参照 2、7、21）

表 21　テトラコナゾール及び分解物の残留放射能（%TAR）

化合物	処理 0 日後	処理 15 日後	処理 60 日後	処理 112 日後
テトラコナゾール	97.7	70.7	48.5	40.6
B	ND	3.79	2.68	1.47
C	ND	1.37	8.75	8.88
D	ND	1.55	2.14	3.67
E	ND	1.71	4.55	4.89
G	ND	4.68	5.81	3.17

ND：検出されず

（４）ガラス表面光分解試験（*in vitro*）

テトラコナゾールをガラスプレートに 25.3 又は 23.6 μg/cm² の用量で塗布し、溶媒蒸発後、UV B 光を照射し、光分解試験が実施された。

その結果、テトラコナゾールは UV B 光により速やかに分解され、推定半減期は 64.4 時間と算出された。（参照 2、7、21）

（５）分解物 B の好気的土壌中運命試験

^{14}C-B を、シルト質壌土（イタリア）に 9.83 mg/kg 乾土で土壌混和して、25℃の暗条件下で最長 100 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 22 に示されている。

分解物 B の好気的土壌中における推定半減期は、約 3 日と考えられた。

分解物 B を土壌に処理した場合、暗条件下でも土壌中で容易に酸化され、C が生成されると考えられた。

分解物 B は分解して D となり、さらに極性の高い F が生成されると考えられた。二酸化炭素（100 日後で 0.10%TAR）及び揮発性物質（検出限界以下）の生成はほとんど認められなかった。（参照 2、7、21）

表 22　分解物の残留放射能（%TAR）

化合物	処理 0 日後	処理 7 日後	処理 30 日後	処理 60 日後	処理 100 日後
B	96.9 (9.51)	3.92 (0.384)	1.99 (0.195)	1.79 (0.176)	1.44 (0.141)
C	1.41 (0.138)	82.5 (8.09)	80.4 (7.88)	75.7 (7.42)	74.6 (7.31)
D	0 (0)	1.51 (0.148)	1.42 (0.139)	1.67 (0.164)	1.45 (0.142)
極性物質	0.40 (0.039)	3.99 (0.391)	7.30 (0.716)	7.62 (0.747)	6.61 (0.648)

（　）：残留放射能濃度（mg/kg）

（６）土壌吸着試験

4 種類の土壌（埴壌土：北海道及び福島、シルト質埴壌土：茨城及び熊本）を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 12.0～37.7、有機炭素含率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 292～1,250 であった。（参照 2、7、21）

（７）土壌カラム溶脱試験①

砂壌土（ドイツ）を充填したガラスカラムに、[tri-^{14}C]テトラコナゾール又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 0.118 又は 0.195 mg/kg 乾土で処理し、カラム脱着試験が実施された。

溶脱は認められず、標識化合物は土壌カラムの上部 10 cm までに吸着された。（参照 2、7、21）

（８）土壌カラム溶脱試験②

3 種の土壌［埴土（2 種）：英国、壌質ピート：英国］を充填したガラスカラムに、[tri-^{14}C]テトラコナゾールを 0.155 若しくは 0.115 mg/kg 乾土（埴土）若しくは 0.224 mg/kg 乾土（壌質ピート）で処理、又は[phe-^{14}C]テトラコナゾールを 0.190 若しくは 0.267 mg/kg 乾土(埴土)若しくは 0.366 mg/kg 乾土（壌質ピート）で処理し、カラム脱着試験が実施された。

溶脱は認められず、標識化合物は土壌カラムの上層に吸着された。また試験中に標識化合物の分解は生じなかった。（参照 2、7、21）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[tri-^{14}C]テトラコナゾールを 16 μg/mL となるように添加し、25±1℃の遮光条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験

が実施された。

その結果、テトラコナゾールはいずれの緩衝液中においてほとんど分解せず、安定であった（98%TAR～101%TAR）。試験期間中、pH の変化もほとんど認められなかった。（参照 2、7、21）

（２）水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）

非標識のテトラコナゾールを滅菌蒸留水又は自然水（河川水、pH 7.1）に 0.005 μg/mL の用量で添加し、25℃で最長 7 日間キセノン光（光強度：24.8 W/m^2、測定波長：310～400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

テトラコナゾールの蒸留水及び河川水中の推定半減期は、約 304 及び約 15 日と算出された。これらを東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ約 957 及び約 48 日であった。（参照 2、7、21）

（３）水中光分解試験（緩衝液）

[tri-^{14}C]テトラコナゾールを pH 7（クエン酸緩衝液）に 0.92 μg/mL の用量で添加し、25℃で最長 30 日間キセノン光（光強度：732 W/m^2、測定波長：290～800 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 23 に示されている。

テトラコナゾールの緩衝液中における推定半減期は 8.93 日、東京春期（北緯 35°）の照射条件下では、約 66.1 日であった。

暗所対照区では試験期間中、テトラコナゾールの分解はみられなかった。（参照 2、7、21）

表 23　分解物の残留放射能　（%TRR）

化合物	処理 0 日後	処理 1 日後	処理 3 日後	処理 9 日後	処理 15 日後	処理 30 日後
テトラコナゾール	98.5	90.6	67.5	46.9	36.8	22.3
分解物 B	ND	0.35	2.97	6.12	6.00	7.27
分解物 D	ND	0.56	3.16	4.71	5.24	6.56
分解物 H	ND	1.13	4.64	9.11	13.8	14.2
分解物 1	ND	3.51	8.99	8.21	8.05	7.49
分解物 2	ND	1.72	4.47	7.35	7.38	10.3

ND：検出されず

５．土壌残留試験

（１）土壌残留試験

火山灰土・砂壌土（北海道）及び洪積土・砂質埴壌土（福島）を用い、テ

トラコナゾール及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 2、7、21）

表 24　土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期	
				テトラコナゾール	テトラコナゾール＋分解物 C
容器内試験	畑地	0.24 mg/kg	火山灰土・砂壌土	1 年以上	－**
			洪積土・砂質埴壌土	1 年以上	－**
ほ場試験	畑地	675 g ai/ha	火山灰土・砂壌土	約 81 日	約 81 日
			洪積土・砂質埴壌土	約 56 日	約 58 日

* ：容器内試験では標準品、ほ場試験では 15 %乳剤を使用。
** ：光照射条件がない場合、テトラコナゾールはほとんど分解されないため、分解物 C の定量を行わなかった。

（２）3 年間反復散布による土壌残留試験

英国の異なる土壌の 4 ほ場において、異なる穀類の種子（冬小麦及び冬大麦）を連続 3 年間播種し、各ほ場を 4 試験区に分け、テトラコナゾール 10%乳剤を 125 g ai/ha で散布し(各処理区の散布回数は､表 25 に示されている。)、土壌試料を薬剤散布前及び作物収穫後に採取し分析を行った。

表 25　反復散布による土壌残留試験における散布回数

試験区	散布回数		
	1 年目	2 年目	3 年目
1	0	0	0
2	3	4	4
3	3	3	3
4	2	2	2

土壌の種類、散布回数又は穀物の種類にかかわらず、テトラコナゾールの溶脱はみられず、残留の最高値は土壌表面から 0～10 cm 及び 10～20 cm に認められた。3 年後にテトラコナゾールの蓄積は認められなかった。

テトラコナゾールの分解には、時間経過及び太陽光照射が大きく寄与していると考えられた。（参照 2、7、21）

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

国内において、小麦、てんさい、野菜及び果実を用い、テトラコナゾ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。テトラコナゾールの可食部における最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 14.8 mg/kg であった。

海外において、大豆、とうがらし等を用い、テトラコナゾ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 4 に示されている。テトラコナゾールの可食部における最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したとうがらし（葉）の 26.7 mg/kg であった。（参照 2、7、8、11、20、21）

（２）畜産物残留試験

①泌乳牛

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭、70 mg/頭/日投与群のみ 5 頭）にテトラコナゾールを 28～30 日間混餌（0.34、1.02 及び 3.4 mg/kg 飼料、検体摂取量：0.013、0.035 及び 0.126 mg/kg 体重/日）投与し、テトラコナゾ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。3.4 mg/kg 飼料投与群の雌雄各 1 頭について、基礎飼料のみを給餌した 7 及び 14 日間の回復期間が設けられた。

結果は別紙 5-①及び②に示されている。

3.4 mg/kg 飼料投与群では投与開始 3 日後、1.02 mg/kg 飼料投与群では 7 日後までに全ての乳牛の全乳からテトラコナゾールが検出されたが、0.34 mg/kg 飼料投与群では試験期間を通じて検出限界未満であった。

脱脂乳中では、3.4 mg/kg 飼料投与群の 1 頭（0.003 μg/mL）を除き、全て検出限界未満であり、乳脂肪中では、投与開始 28 日後に、0.34、1.02 及び 3.4 mg/kg 飼料投与群で、それぞれ 0.020、0.092 及び 0.300 μg/g であった。

回復群において、投与終了後に全ての組織で残留値の減少が認められた。（参照 7、12、21）

②泌乳牛（代謝物 D）

泌乳牛を用いた畜産物残留試験 [6.(2)①] で得られた試料（全乳、脱脂乳、乳脂肪、肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪及び腹膜脂肪）について、代謝物 D を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5-③及び④に示されている。

代謝物 D の最大残留値は、全乳では 3.4 mg/kg 飼料投与群における投与 10 日後の 0.019 μg/mL、組織中では 3.4 mg/kg 飼料投与群における肝臓の 0.243 μg/g であった。

回復群において、投与終了後に全ての組織で残留値の減少が認められた。（参照 29、32）

③産卵鶏

産卵鶏（ローマンブラウン、一群 12 羽）にテトラコナゾールを 40～42 日間混餌（0.077、0.231 及び 0.77 mg/kg 飼料、検体摂取量：0.046、0.0166 及び 0.0450～0.0549 mg/kg 体重/日）投与し、テトラコナゾ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。

0.77 mg/kg 飼料投与群の 3 試験群のうち 2 試験群について、基礎飼料のみを給餌した 7 及び 14 日間の回復期間が設けられた。

結果は別紙 5-⑤及び⑥に示されている。

卵におけるテトラコナゾールの最大残留値は、0.77 mg/kg 飼料投与群における投与 16 日後の 0.135 μg/g であり、14 日間の回復期間後には検出限界（0.005 μg/g）未満となった。組織中におけるテトラコナゾールの最大残留値は、0.77 mg/kg 飼料投与群において認められた腹部脂肪の 0.456 μg/g であり、14 日間の回復期間後には定量限界（0.020 μg/g）近くまで減少した。（参照 29、33）

7．一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。（参照 2、7、21）

表 26　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) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg/体重)	最小 作用量 (mg/kg/体重)	結果概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、100、300、1,000、3,000 (経口)[1)]	100	300	300 mg/kg 体重で自発運動低下。 1,000 mg/kg 体重以上で認知力、運動性、運動協調性及び筋緊張の低下、散瞳、眼瞼裂狭小、体温低下。投与 2 日以内に 1,000 mg/kg で 1 例及び 3,000 mg/kg では全例が死亡。
	ヘキソバルビター ル誘発睡 眠延長	ICR マウス	雄 8	0、3、10、30、100、300、1,000 (経口)[1)]	3	10	睡眠時間延長
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10	0、3、30、300 (経口)[1)]	300	－	影響なし

	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、3、30、300 (経口) 1)	300	－	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、3、30、300 (経口) 1)	30	300	血圧影響なし 300 mg/kg 体重で心拍数減少
自律神経系	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) 2)	10^{-6} (g/mL)	10^{-5} (g/mL)	10^{-5} g/mL で収縮を増強 10^{-4} g/mL で一過性の軽度抑制後増強
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) 2)	10^{-6} (g/mL)	10^{-5} (g/mL)	10^{-5} g/mL 以上で ACh、His、Ba^{2+}による収縮を抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、3、30、300 (経口) 1)	300	－	影響なし
骨格筋	横隔膜神経筋	Wistar ラット	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) 2)	10^{-5} (g/mL)	10^{-4} (g/mL)	神経刺激による収縮を完全に抑制、筋直接刺激による収縮を約半分程度抑制
血液系	血液凝固 (PT、APTT)	Wistar ラット	雄 6	0、3、30、300 (経口) 1)	300	－	影響なし
	溶血性	日本白色種ウサギ	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} (g/mL) (*in vitro*) 3)	10^{-4}	－	影響なし

注）溶媒として 1) 0.5%トラガント水溶液、2) DMSO、3) リン酸緩衝生理食塩水溶液（pH 7.4）を用いた。
－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

テトラコナゾール原体の急性毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 2、3、7、21）

表 27　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,250	1,030	750 mg/kg 体重以上投与群雌及び 1,050 mg/kg 体重以上投与群雄:運動機能減少、鎮静、虚脱、昏睡、立毛、汚毛、運動失調及び血涙 1,500 mg/kg 体重投与群雌雄:体重増加抑制 雌雄：750 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 2)	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,970	1,550	250 mg/kg 体重：腹部膨満(雄 1 例、投与 1～3 日後) 500 mg/kg 体重：立毛、体毛汚れ、自発運動低下(雄 1 例、投与 5～7 日)、後彎姿勢(雄 1 例、投与 6 日まで)、陰部周辺湿潤(雄 1 例、投与 1 日)及び腹部膨満(雄 1 例、投与 1 日以降) 750 mg/kg 体重：運動失調及び行動抑制(雄 3 例、雌 1 例、投与 4 時間から 1 日)並びに後彎姿勢、虚脱及び腹部膨満(雌 1 例、投与 1～3 日) 1,250 mg/kg 体重：立毛、運動失調、後彎姿勢/虚脱及び行動抑制(雌 2 例、投与 4 時間)、腹部膨満(雄 2 例、投与 3 日及び 8 日以降) 2,000 mg/kg 体重：立毛、後彎姿勢、行動抑制、体毛の汚れ、運動失調、虚脱、痙攣、振戦、腹部膨満及び呼吸困難(雌雄各 3 例、投与 4 時間～5 日) 雌雄：500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		眼、口周辺部の湿潤、閉眼、立毛、不整呼吸及び後彎姿勢(暴露期間中) 体重減少又は体重増加抑制、飼料摂取量の減少、飲水量の減少、 小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺肝細胞肥大 雄：死亡例なし 雌：3.66 mg/L 投与群で 1 例死亡例
		>3.66	>3.66	

注）溶媒として 1) Tween 80 を含む 0.5%CMC 溶液、2)コーン油を用いた。

ラットを用いた代謝物 B、E、F、M、N 及び G の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 2、7、18、21）

表 28　急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	後彎姿勢、嗜眠、運動失調、眼瞼下垂、呼吸困難、呼吸数の減少、正向反射の消失、昏睡、削痩及び低体温 雄：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 E	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、行動抑制 死亡例なし
代謝物 F	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	4,500	3,310	腹臥位 雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M 及び N 並びにテトラコナゾール*	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	自発運動抑制、立毛 死亡例なし
代謝物 G	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一過性の下痢 死亡例なし

*：検体はテトラコナゾール：11.7%、代謝物 M：48.1%及び代謝物 N：37.9%の混合物。3 種化合物の分離が困難なため、混合物として投与された。
注)溶媒として B：ラッカセイ油、E：蒸留水、F：0.5%CMC 水溶液、その他：コーン油

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、50、200 及び 800 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で累積自発運動量及び歩行運動量の減少等が認められたので、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 7、13、21）

表 29　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重	・死亡(2 例、投与 4 日) ・自発運動低下(投与 2～3 日) ・ゆらめき、よろめき、ふらつき歩行、立毛、蒼白、流涙(投与 2～3 日) ・円背位、排便減少(投与 2～3 日) ・体重増加抑制(投与 0～7 日)	・切迫と殺(4 例、投与 0～3 日) ・自発運動低下(投与 1～3 日) ・ゆらめき、よろめき、ふらつき歩行、立毛、蒼白、流涙(投与 1～3 日) ・立ち上がり回数減少(投与 0 日)
200 mg/kg 体重以上	・低体温§(投与 0 日) ・累積自発運動量及び歩行運動量減少(投与 0 日)	・低体温(投与 0 日) ・円背位、排便減少(投与 1～3 日) ・累積自発運動量及び歩行運動量減少(投与 0 日)
50 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対しては軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対する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（Maximization 法及び Buehler 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、3、7、21）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、60 及び 360 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	60 ppm	360 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.7	4.1	23.9
	雌	0.9	5.5	28.7

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、60 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝補正重量[2]及び比重量[3]増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.7 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7、21）

[2] 体重を共変数として補正した重量を補正重量という（以下同じ。）。
[3] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 31　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
360 ppm	・T.Chol 増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制(投与 1 週間) ・T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
60 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・肝補正重量及び比重量増加
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 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（原体：0、5、25、125 及び 625 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	125 ppm	625 ppm
検体摂取量	雄	1	4	16	85
(mg/kg 体重/日)	雌	1	4	20	103

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm（雌雄：1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、7、21）

表 33　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
625 ppm	・ALT 増加 ・肝補正重量増加 ・肝細胞単細胞壊死／変性	・小葉中心性から中間帯肝細胞肥大
125 ppm 以上		・AST 及び ALT 増加 ・肝補正重量増加 ・肝細胞単細胞壊死／変性
25 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）13 週間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、40、120 及び 640 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 13 週間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34　13 週間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	120 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	8.69	45.9
	雌	3.13	9.46	50.7

640 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 0～7 日、雌：投与 7～14 日及び 0～91 日）が認められ、同投与群の雌で摂餌量減少（投与 56～63 日）が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 120 ppm（雄：8.69 mg/kg 体重/日、雌：9.46 mg/kg 体重）であると考えられた。

また、120 ppm 以上投与群の雄において、累積総自発運動量及び自発移動運動量の減少が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は、雄で 40 ppm（2.89 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 640 ppm（50.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 21、24）

１１．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）を用いた混餌（原体：0、22.5、90 及び 360 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		22.5 ppm	90 ppm	360 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.73	2.95	13.0
	雌	0.82	3.33	14.5

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雄で腎皮質尿細管上皮細胞肥大が、同投与群の雌で小葉中心性肝細胞淡明化（脂肪沈着）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 22.5 ppm（雄：0.73 mg/kg 体重/日、雌：0.82 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、7、21）

表 36　1 年間反復投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
360 ppm	・体重増加抑制(投与 33 週以降) ・APTT 延長 ・T.Chol、リン、ALP、ALT 増加 ・肝及び腎補正重量増加 ・肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞淡明化(脂肪沈着) ・腎皮質尿細管上皮細胞アポトーシス	・体重増加抑制(投与 55 週以降) ・APTT 延長 ・リン、ALP、ALT、OCT 増加 ・尿蛋白、尿比重増加 ・肝細胞肥大 ・肝及び腎補正重量増加 ・腎皮質尿細管肥大、腎皮質尿細管上皮細胞アポトーシス
90 ppm 以上	・腎皮質尿細管上皮細胞肥大§	・小葉中心性肝細胞淡明化(脂肪沈着)§
22.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的な有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、10、80、640、1,280 ppm、雌；0、10、80、640 ppm、平均検体摂取量は表 37 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 37　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		10 ppm	80 ppm	640 ppm	1,280 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	3.4	27.7	59
	雌	0.6	4.4	39.4	／

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

640 ppm 群の雄で良性肝細胞腫瘍の発生頻度が若干上昇したが、用量相関性は認められず、有意差は認められなかった。

80 ppm 以上投与群の雄で、甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、有意差は認められず、試験実施機関における無処理群の背景データの範囲内（ろ胞腺腫：0%～19.6%、ろ胞癌：0%～9.52%）であった。

また、10 及び 80 ppm 投与群の雌で、乳腺腺癌の統計学的に有意な増加がみられたが、用量相関性は認められず、いずれも検体投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.6 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 2、3、7、21）

表 38　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
1,280 ppm	・頭蓋骨白色化 ・小葉中心性から中間帯肝細胞肥大及び胆管過形成 ・腎盂炎 ・脳圧迫(背側)	
640 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・PCV、Hb、MCV 及び MCHC 減少 ・Glu 減少 ・無機リン上昇 ・肝補正重量増加 ・切歯蒼白化、肥厚及び過伸長 ・頭頂骨肥厚 ・小葉中心性肝細胞微細空胞化、小葉中間帯肝細胞微細空胞化、肝細胞脂肪沈着	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・PCV、Hb、MCV 及び MCHC 減少 ・Glu 減少 ・肝補正重量増加 ・胆管過形成
80 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大、嚢胞性変性 ・好酸性/くもりガラス様肝細胞[§]	・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性/くもりガラス様肝細胞
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。
／：該当なし

（３）80 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、90、800 及び 1,250 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 39　80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	90 ppm	800 ppm	1,250 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	12.0	118	217
	雌	1.6	14.8	140	224

各投与群で認められた毒性所見は表 40、肝腫瘍の発生頻度は表 41 に示されている。

800 ppm 以上投与群雌雄で対照群に比べ肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、また 1,250 ppm 投与群の雌雄で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められた。なお、1,250 ppm 投与群では死亡率の上昇が認められたが、肝腫瘍の評価は可能であると考えられた。

本試験において、90 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、同投与群雌雄で肝補正重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.4 mg/kg 体重/日、雌：1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、7、21）

表 40　80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,250 ppm	・死亡数増加(投与 33 週以降) ・脳圧迫(背側) ・腎萎縮尿細管を有する皮質はん痕 ・腎乳頭壊死 ・骨髄線維症§ ・肺胞内マクロファージ集積 ・精細管萎縮、間質細胞過形成	・死亡数増加(投与 55 週以降) ・脳圧迫(背側) ・胆管増生、色素沈着マクロファージ ・緻密骨肥厚(肋骨)§及び骨髄線維症§
800 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 6 週以降) ・摂餌効率低下§ ・切歯蒼白化及び肥厚 ・好塩基性肝細胞巣、好酸性肝細胞巣、肉芽腫様炎症、肝細胞肥大(全域)、色素沈着マクロファージ、胆管増生、胆管周囲炎 ・緻密骨肥厚(頭蓋骨)§ ・精子形成減少	・体重増加抑制(投与 52 週以降) ・切歯蒼白化及び肥厚 ・好塩基性肝細胞巣、好酸性肝細胞巣、肝細胞空胞化(全域)、肉芽腫様炎症、肝細胞肥大(全域) ・緻密骨肥厚(頭蓋骨)§ ・小葉中心性肝細胞肥大# ・肺胞内マクロファージ集積、肺炎 ・黄体消失
90 ppm 以上	・肝補正重量増加 ・広汎性肝細胞空胞化、小葉中心性肝細胞肥大#、肝細胞脂肪沈着 ・精子消失(精巣上体)	・肝補正重量増加
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、検体投与の影響と考えられた。
#：1,250 ppm では有意差なし。

表 41　マウスの肝腫瘍の発生頻度

	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	10	90	800	1,250	0	10	90	800	1,250
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	9	8	6	22**	34**	0	0	0	11**	26**
肝細胞癌	1	2	2	4	20**	0	0	0	1	17**

**：Fisher の直接確率法、$p<0.01$

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 28 匹、ただし F_1：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、70 及び 490 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）投与に

よる 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	70 ppm	490 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	F_0 世代	雄	0.7	4.9	35.5
		雌	0.8	5.9	40.6
	F_1 世代	雄	0.8	5.3	39.6
		雌	0.9	5.9	44.2

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

親動物においては、490 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等、70 ppm 以上投与群の雌で摂餌量減少及び体重増加抑制、児動物においては 490 ppm 投与群で体重低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 70 ppm （P 雄：4.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：5.3 mg/kg 体重/日）、雌で 10 ppm（P 雌：0.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：0.9 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄とも 70 ppm（P 雄：4.9 mg/kg 体重/日、P 雌：5.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：5.3 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、490 ppm 投与群の雌で妊娠期間延長が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は雄で 490 ppm（P 雄：35.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：39.6 mg/kg 体重/日）、雌で 70 ppm（P 雌：5.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、7、21）

表 43　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	490 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(軽度)	・死亡(6 例) ・蒼白化、立毛 ・分娩時間延長 ・妊娠期間延長 ・肝絶対及び比重量増加、腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(軽度)	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(軽度)	・死亡(2 例) ・蒼白化、立毛 ・分娩時間延長 ・妊娠期間延長 ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(軽度)
	70 ppm 以上	70 ppm 以下毒性所見なし	・摂餌量減少及び体重増加抑制(哺育期間中)	70 ppm 以下毒性所見なし	70 ppm 以下毒性所見なし
	10 ppm		毒性所見なし		
児動物	490 ppm	・新生同腹児数、生存同腹児数、生後 4 日同腹児数減少 ・体重低下		・体重低下	
	70 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、22.5 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

母動物において、試験期間中の死亡例は認められなかった。

母動物においては、22.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児においては、100 mg/kg 体重/日投与群で水腎症及び水尿管の発生増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 22.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響が認められた用量で水腎症及び水尿管の発生が増加した。（参照 2、3、7、21）

表 44　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・飲水量増加及び摂餌量低下§(妊娠 6 日以降) ・肝絶対及び比重量増加	・小型及び大型胎児発生増加 ・水腎症及び水尿管発生増加 ・過剰肋骨及び指骨化骨化
22.5 mg/kg 体重/日以上	・流涎及び鼻先端部の茶褐色の汚れ(妊娠 7 日以降) ・摂餌量の軽微な低下§(妊娠 6 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 6～8 日及び 6～10 日、100 mg/kg 体重/日：妊娠 6～8 日以降)	22.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、7.5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、30 mg/kg 体重/日投与群で軽微な体重増加抑制（妊娠 6～19 日）が認められ、投与期間中、摂餌量がやや減少した。

胎児において、投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 30 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 2、3、7、21）

１３．遺伝毒性試験

テトラコナゾール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ヒト子宮頚癌由来類上皮細胞（HeLaS3）を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 45 に示されているとおり、全ての試験において陰性であり、テトラコナゾールに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、3、7、21）

表 45　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	25～800 μg/プレート (+/-S9) 18.8～600 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H-17、M-45 株)	31.3～1,000 μg/ディスク (-S9) 125～4,000 μg/ディスク (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	6 時間処理： 15.6～62.5 μg/mL (-S9) 3.9～15.6 μg/mL (+S9) 24 時間処理： 7.8～31.3 μg/mL (-S9) 48 時間処理 5～15 μg/mL (-S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト子宮頸癌由来類上皮細胞(HeLaS3)	①0.25～64 μg/プレート (+/-S9) ②0.25～64(-S9)、0.25～128 μg/プレート(+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹)	185、370、740 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系非存在下及び存在下

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 B、植物由来の代謝物 E 及び F 並びに原体混在物②を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 46 に示されているとおり、全ての試験において陰性であった。（参照 2、3、7、21）

表 46　遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

試験	被験物質	対象	処理濃度	結果
復帰突然変異試験	代謝物 B	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	①8～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②312.5～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	代謝物 E	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	31.25～1,000 μg/プレート (+/-S9)	
	代謝物 F		313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	
	原体混在物②		①15.6～500 μg/プレート(-S9) ②31.3～500 μg/プレート (+S9)	

注）+/-S9：代謝活性化系非存在下及び存在下

１４．その他の試験

（１）ラットを用いた細胞増殖活性に及ぼす影響試験

SD ラット（一群雌雄 10 匹）に 7 日間混餌（0、10、80 及び 640 ppm、検体摂取量は表 47 参照）投与し、投与 3 及び 7 日後に肝臓における細胞増殖活性（PCNA 陽性率び細胞分裂指数）を測定した。陽性対照群として PB（500 ppm）を同様に混餌投与する群を設けた。

表 47　細胞増殖活性に及ぼす影響試験における検体摂取量

投与群		10 ppm	80 ppm	640 ppm	PB 500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.96～1.06	7.20～8.59	57.0～63.7	46.0～53.4
	雌	0.88～1.00	7.69～8.48	56.9～58.2	42.0～54.4

投与 3 日後の 640 ppm 投与群の雄で肝比重量、雌で肝絶対及び比重量、投与 7 日後の 640 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められた。

PCNA 陽性率は投与 3 日後には 640 ppm 投与群の雄及び 80 ppm 以上投与群の雌で有意に高く、投与 7 日後には 640 ppm 投与群の雄で有意に高く、同群の雌で有意差はみられなかったが高い傾向を示した。

細胞分裂指数は投与 3 日後には 640 ppm 投与群の雄及び 80 ppm 以上投与群の雌で有意に高く、投与 7 日後には 80 ppm 投与群の雌で有意に高く、同群の雄で有意差はみられなかったが高い傾向を示した。（参照 2、7、21）

（２）マウスを用いた発がん性作用機序解明試験

マウスを用いた発がん性試験で雌雄に肝腫瘍が認められたことから、ICR マウス（一群雄 24 匹）を用いた混餌（原体：0、90、400 及び 800 ppm、平

均検体摂取量は表 48 参照）投与による肝臓における発がん性作用機序解明試験が実施された。また、陽性対照として、PB を 1,000 ppm の用量で混餌投与する群が設けられた。

表 48　マウスを用いた発がん性作用機序解明試験の平均検体摂取量

検体		テトラコナゾール			PB
投与群		90 ppm	400 ppm	800 ppm	1,000 ppm
投与期間（日）	1	17.2	65.3	114	155
	4	14.4	75.2	138	169
	14	15.0	78.4	159	172
	28	14.1	57.6	119	153

結果の概要は表 49 に示されている。

テトラコナゾールの 400 及び 800 ppm 投与群において、4、14 及び 28 日間投与の全動物に軽微から中等度の小葉中心性肝細胞肥大が観察された。

テトラコナゾールのマウス肝臓に認められた影響は、陽性対照の PB と同様であった。（参照 21、23）

表 49　発がん性作用機序解明試験の結果概要

投与期間（日）	検体			テトラコナゾール				PB
	投与群			0 ppm	90 ppm	400 ppm	800 ppm	1,000 ppm
1	血液生化学検査	ALT(U/L)		27	33	35*	30	43#
	臓器重量	肝臓	実重量	1.85	1.96	2.12*	2.09	2.12#
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/6	0/6	1/6 (軽微：1)	4/6 (軽微：4)	1/6 (軽微：1)
	BrdU 標識率			0.64	1.06	2.18	2.11	2.41
	酵素 [a]	BROD		7.36	8.60	5.44	4.53	54.3#
		PROD		0.244	0.427	0.239	0.192	4.22#
		EROD		3.12	2.60	2.24	2.13	5.23#
	遺伝子 [b]	*Cyp2b10*		1.17	13.7**	26.6**	34.2**	39.2#
		Cyp3a11		1.04	1.90	2.89**	3.48**	2.80#
		Ugt2b38		1.24	1.44	0.611	0.402	0.972
4	血液生化学検査	ALT(U/L)		36	28	50	114*	53
		SDH(U/L)		6	6	8	13*	9
	臓器重量	肝臓	実重量	1.90	2.00	2.59*	3.10*	2.87#

	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/6	0/6	6/6 (軽微：6)	6/6 (軽度：3、中等度：3)	6/6 (軽微：1、軽度：2、中等度：3)
			肝細胞壊死	0/6	0/6	1/6 (軽微：1)	1/6 (軽微：1)	0/6
	BrdU 標識率			0.39	0.54	4.70	13.3*	15.9#
	CAR 染色			0/6	0/6	6/6	6/6	6/6
	酵素 a	BROD		6.60	20.0*	22.7*	11.8	116#
		PROD		0.203	1.25*	1.55*	0.615	11.0#
		EROD		3.63	3.14	3.72	2.15	9.30#
	遺伝子 b	*Cyp2b10*		1.10	5.15	23.5**	44.4**	33.1#
		Cyp3a11		1.03	1.25	2.82**	4.47**	1.63#
		Ugt2b38		1.26	1.27	0.715	0.216*	0.394#
14	臓器重量	肝臓	実重量	2.01	2.07	2.62*	3.37*	2.75#
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/6	0/6	6/6 (軽微：1、軽度：5)	6/6 (軽度：1、中等度：5)	6/6 (軽微：1、軽度：1、中等度：4)
			肝細胞壊死	0/6	0/6	0/6	3/6 (軽微：1、軽度：2)	0/6
	BrdU 標識率			1.95	1.03	3.11	7.06	5.14
	酵素 a	BROD		11.4	17.8	24.6	25.5*	43.9#
		PROD		0.915	1.30	1.62	1.74	3.15#
		EROD		5.96	1.57	1.44	1.49	1.87
	遺伝子 b	*Cyp2b10*		1.12	9,01*	21.7**	30.8**	37.1#
		Cyp3a11		1.02	1.60	2.93**	4.12**	2.10#
		Ugt2b38		1.28	1.75	1.12	0.360	0.785
28	血液生化学検査	ALT(U/L)		36	32	47	56	70#
		SDH(U/L)		6	6	7	11*	10#
	臓器重量	肝臓	実重量	1.98	2.14	2.56*	3.09*	3.02#
	病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/6	0/6	6/6 (軽微：3、軽度：3)	6/6 (軽度：2、中等度：4)	6/6 (重篤：6)
			肝細胞壊死	0/6	0/6	0/6	1/6 (軽度：1)	0/6
	BrdU 標識率			0.97	1.11	0.31	0.87	3.66#
	酵素 a	BROD		3.35	21.4	32.8*	30.1*	79.0#

		PROD	0.341	1.48	2.18*	1.95*	5.81#
		EROD	2.22	1.76	2.47	2.35	4.22#
	遺伝子 b	*Cyp2b10*	1.03	7.39	24.7**	30.8**	32.5#
		Cyp3a11	1.04	1.67	3.25**	4.60**	1.97#
		Ugt2b38	1.48	1.23	0.848	0.425	0.972

*：p<0.05、**：p<0.0001（Dunnett 検定）、#：p<0.05（Student の t-検定）
a：pmol/分/mg タンパク質
b：qRT-PCR 溶媒対照（1.0）に対する倍率。

（3）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス（一群雌雄 18 匹）に 4 週間混餌（0、20、800 及び 1,250 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照）投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。陽性対照群として PB（75mg/kg 体重/日）を 1 日 1 回強制経口投与する群を設けた。

表 50　マウスを用いた肝薬物代謝酵素活性誘導試験における平均検体摂取量

投与群		20 ppm	800 ppm	1,250 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	150	225
	雌	4.6	175	293

結果の概要は、表 51 に示されている。

800 ppm 以上投与群の雄及び 1,250 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が、1,250 ppm 投与群の雄で摂餌量減少が認められた。

800 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

テトラコナゾールをマウスに 4 週間投与することにより肝薬物代謝酵素の誘導が認められた。陽性対照の PB の作用と比較してテトラコナゾールの代謝酵素誘導能は低く、特異性も低いが、第Ⅱ相活性に対する作用は同等と考えられた。（参照 2、7、21）

表 51　マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要（4 週間）

性別	検体			テトラコナゾール				PB
	投与群			0 ppm	20 ppm	800 ppm	1,250 ppm	75 mg/kg 体重/日
雄	体重増加量(0～4 週、g)			9.5	8.0	6.3*	3.3**	3.8++
	摂餌量(1～4 週、g)			184	187	183	163**	185
	臓器重量	肝臓	実重量(g)	1.74	1.71	3.47	3.92	1.86
			比重量	4.39	4.51	9.37**	11.6**	5.49*
	ミクロゾームタンパク質濃度#,a			24.8 (100)	26.5 (107)	32.9** (133)	28.6** (115)	33.7* (136)

	P450 濃度#,b		0.862 (100)	0.961 (111)	2.30** (266)	2.33** (271)	1.46* (170)
	酵素#	EROD[c]	0.139 (100)	0.132 (95)	0.122 (88)	0.151 (109)	0.337* (271)
		PROD[c]	0.003 (100)	0.015** (500)	0.023** (767)	0.018** (600)	0.211* (7,030)
		エチルモルフィン *N*-デメチラーゼ[d]	0.162 (100)	0.194 (120)	0.369** (228)	0.380** (235)	0.719* (444)
		ラウリン酸 11-ヒドロキシラーゼ[c]	1.20 (100)	1.12 (93)	0.82** (68)	0.77** (64)	1.87* (156)
		ラウリン酸 12-ヒドロキシラーゼ[c]	1.23 (100)	1.21 (98)	1.30 (106)	1.47 (120)	1.31 (107)
		p-ニトロフェノール UDP-GT[d]	2.47 (100)	2.59 (105)	3.00** (121)	2.92** (118)	2.56 (104)
雌	体重増加量(0～4 週、g)		3.9	4.6	4.2	2.1**	1.1[++]
	摂餌量(1～4 週、g)		161	168	160	165	161
	臓器重量	肝臓 実重量(g)	1.15	1.29	2.55	2.80	1.32
		肝臓 比重量	4.19	4.55	9.03**	10.7**	5.32*
	ミクロゾームタンパク質濃度#,a		23.4 (100)	25.6* (109)	32.8** (140)	35.5** (152)	33.2* (142)
	P450 濃度#,b		0.829 (100)	1.03** (124)	2.19** (264)	2.27** (273)	1.70* (205)
	酵素#	EROD[c]	0.138 (100)	0.151 (109)	0.176* (128)	0.179* (130)	0.729* (528)
		PROD[c]	0.020 (100)	0.040* (200)	0.045* (225)	0.035* (175)	0.458* (2,290)
		エチルモルフィン *N*-デメチラーゼ[d]	0.197 (100)	0.305** (155)	0.612** (311)	0.518** (263)	1.37* (693)
		ラウリン酸 11-ヒドロキシラーゼ[c]	1.36 (100)	1.29 (95)	0.73** (54)	0.58** (43)	2.44* (179)
		ラウリン酸 12-ヒドロキシラーゼ[c]	0.69 (100)	0.77 (112)	1.22 (117)	0.91 (132)	0.48 (70)
		p-ニトロフェノール UDP-GT[d]	1.98 (100)	2.11 (117)	2.69** (136)	2.36** (119)	2.31* (117)

*：p<0.05、**：p<0.01（Williams test）、[++]：p<0.01（Student t test）
#：William's test（フェノバルビタール投与群は 5%有意水準のみで検定実施）
[a]：mg/g Liver、[b]：nmoles/mg protein、[c]：nmoles/hr/mg protein、[d]：μmoles/hr/mg protein
（ ）内は対照群を 100 とした場合の比率を示す。

（4）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス（一群雌雄 10 匹）に 7 日間又は 14 日間混餌（0、5、20、100 及び 800 ppm、平均検体摂取量は表 52 参照）投与し、各種の肝薬物代謝酵

素を測定した。陽性対照群として PB（0.1%脱イオン水）を飲水として自由摂取させた。

表 52　マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	100 ppm	800 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.637	2.46	12.9	92.8
	雌	0.813	2.85	15.5	110

結果の概要は、表 53 に示されている。

800 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

テトラコナゾール 100 ppm 以上投与群の雌雄で陽性対照の PB 投与群と同様のミクロゾーム蛋白量、P450 含量又は PROD が有意に上昇したことから、本化合物は基本的に肝薬物代謝酵素誘導剤であると考えられた。(参照 2、7、21)

表 53　マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要（7 及び 14 日間）

測定日	性別	検体			テトラコナゾール					PB
		投与群			0 ppm	5 ppm	20 ppm	100 ppm	800 ppm	0.1%
7 日	雄	臓器重量	肝臓	実重量(g)	2.04	1.90	1.74	2.07	3.50**	2.97**
				比重量	5.57	5.28	4.93	5.69	9.88**	8.29**
		ミクロゾームタンパク濃度 [a]			27 (100)	28 (101)	30 (111)	35** (130)	30 (111)	41++ (152)
		P450 濃度 [b]			0.71 (100)	0.68 (96)	0.71 (100)	1.00** (141)	2.05** (289)	1.65++ (232)
		酵素	PROD [c]		10 (100)	12 (120)	8 (80)	70(**) (700)	166(**) (1,660)	527(**) (5,270)
	雌	臓器重量	肝臓	実重量(g)	1.27	1.21	1.33	1.41	2.57**	2.18**
				比重量	4.76	4.57	4.92	5.28	9.48**	8.00**
		ミクロゾームタンパク濃度 [a]			28 (100)	31 (111)	34* (121)	37** (132)	35* (125)	33+ (118)
		P450 濃度 [b]			0.52 (100)	0.45 (87)	0.53 (102)	0.77 (148)	1.51* (290)	1.52++ (292)
		酵素	PROD [c]		15 (100)	29 (193)	24 (160)	144(**) (960)	258(**) (1,720)	706(**) (4,710)
14 日	雄	臓器重量	肝臓	実重量(g)	1.95	1.91	1.84	1.98	3.84	3.21**
				比重量	5.29	5.13	4.89	5.38	9.67	8.22**
		ミクロゾームタンパク濃度 [a]			28 (100)	28 (100)	31 (110)	36** (129)	33 (118)	38++ (136)
		P450 濃度 [b]			0.70 (100)	0.59 (84)	0.57 (81)	0.76 (109)	1.70** (243)	1.48++ (211)
		酵素	PROD [c]		9 (100)	7 (78)	3 (33)	69(**) (767)	141(**) (1,570)	486(**) (5,400)
	雌	臓器重量	肝臓	実重量(g)	1.32	1.39	1.36	1.33	2.34**	2.27**
				比重量	4.91	5.03	5.11	4.91	8.29**	7.84**
		ミクロゾームタンパク濃度 [a]			27 (100)	29 (107)	31 (115)	36** (133)	37** (137)	34+ (126)
		P450 濃度 [b]			0.52 (100)	0.52 (100)	0.55 (106)	0.96 (185)	1.65** (317)	1.73++ (333)
		酵素	PROD [c]		17 (100)	18 (106)	18 (106)	188(**) (1,110)	313(**) (1,840)	715(**) (4,210)

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Dunnett's test）、+：$p<0.05$、++：$p<0.01$（Student's t-test）、(**)：$p<0.01$（Mann-Whitney's U-test）

[a]：mg/g Liver、[b]：nmoles/mg protein、[c]：pmol/min/mg protein

（　）内は対照群を 100 とした場合の比率を示す。

（５）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

SD ラット（一群雌雄 6 匹）に 4 週間混餌（0、10、80 及び 640 ppm、平

均検体摂取量は表 54 参照）投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。陽性対照群として PB（75 mg/kg 体重/日）を強制経口投与する群を設けた。

表 54　ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験における平均検体摂取量

投与群		10 ppm	80 ppm	640 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.8	6.6	54.6
	雌	0.9	7.6	57.6

結果の概要は、表 55 に示されている。

640 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。640 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められた。

テトラコナゾールは肝薬物代謝酵素誘導作用を有することが示された。また、検体の飼料中 640 ppm は、ラット雌雄に対して PB の 75 mg/kg 体重/日と概ね同様の肝代謝酵素誘導作用を示した。（参照 2、7、21）

表 55　ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性誘導試験の結果概要（28 日間）

性別	検体			テトラコナゾール				PB
	投与群			0 ppm	10 ppm	80 ppm	640 ppm	75 mg/kg 体重/日
雄	体重増加量(0～1 週、g)			43	36	41	16**	21^{++}
	体重増加量(1～4 週、g)			85	75	94	81	66^{+}
	体重増加量(0～4 週、g)			128	111	135	97*	87^{++}
	摂餌量(1 週、g)			248	219	221	182*	206
	臓器重量	肝臓	実重量(g)	19.0	18.1	19.0	21.1	19.5
			比重量	4.29	4.33	4.28	5.18**	4.91^{++}
	ミクロゾームタンパク質濃度 [a]			14.5 (100)	14.8 (102)	16.0 (110)	20.8** (3.7)	22.3** (154)
	P450 濃度 [b]			0.831 (100)	0.959 (115)	1.06* (127)	1.44** (173)	1.74** (209)
	酵素	PROD [c]		0.123 (100)	0.195* (159)	0.254** (207)	1.09** (889)	2.81** (2,290)
		エチルモルフィン *N*-デメチラーゼ [c]		10.3 (100)	12.7 (123)	14.5* (141)	20.9** (203)	32.2** (313)
		p-ニトロフェノール UDP-GT [c]		25.0 (100)	35.8 (143)	39.6* (158)	92.3** (369)	84.2** (337)
雌	体重増加量			検体投与の影響なし				
	摂餌量			検体投与の影響なし				
	臓器重量	肝臓	実重量(g)	10.3	10.6	11.2	12.3*	12.5^{+}
			比重量	4.25	4.22	4.56	5.26**	5.33^{++}
		甲状腺	実重量(g)	12.7	14.1	13.8	13.5	16.4^{++}
	ミクロゾームタンパク質濃度 [a]			15.3 (100)	13.1 (86)	14.6 (95)	16.3 (107)	18.9* (124)
	P450 濃度 [b]			0.649 (100)	0.690 (106)	0.699 (108)	0.901** (139)	1.06** (164)
	酵素	PROD [c]		0.003 (100)	0.003 (100)	0.035** (1,170)	0.316** (10,500)	1.27** (42,400)
		エチルモルフィン *N*-デメチラーゼ [c]		2.1 (100)	1.5 (71)	2.3 (110)	9.6** (457)	11.6** (552)
		p-ニトロフェノール UDP-GT [c]		19.0 (100)	21.6 (114)	24.7 (130)	41.6** (219)	38.7** (6.9)

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Williams test）、$^{++}$：$p<0.01$（Student's t test）
[a]：mg/g Liver、[b]：nmoles/mg protein、[c]：nmoles/min/mg protein

（６）ラットを用いた性周期に及ぼす影響試験

SD ラット（一群雌 24 匹：発情前期、発情期、発情後期及び発情間期の各時期に各 6 匹供試）の各性周期に単回強制経口（原体：0、50 mg/kg 体重/

日、溶媒：0.5%CMC 溶液及び 1%Tween 80 溶液 1：1 の溶媒）投与し、性周期を観察した。

本試験において、発情期又は発情後期における投与は投与直後における発情間期の延長を誘発する可能性が示唆された。（参照 2、7、21）

（7）ラットを用いた性周期及びホルモンに及ぼす影響試験

SD ラット（一群雌 20～25 匹：投与翌日から 1 群各 4～5 匹と殺）の発情期及び発情後期に単回強制経口（原体：0、50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液及び 1%Tween 80 溶液 1：1 の溶媒）投与し、性周期の観察及びホルモン測定を行った。

性周期については、発情期投与群では投与 3 日後に発情間期の延長(2/4 例)、発情後期投与群では投与 2 日後に発情間期の延長(5/5 例)が認められた。

ホルモン測定については、発情期投与群では、投与 1 日後に副腎皮質ホルモンのコルチコステロン及びアルドステロンが有意に減少あるいは減少傾向を示し、その後速やかに回復、投与 3 日後にアルドステロンが対照群に比較し有意に高値、投与 3 日後にテストステロンの上昇傾向が認められた。

発情後期投与群では、投与 2 日後にテストステロンが有意に上昇、投与 3 日後にコルチコステロンが対照群に比較し有意に高値、投与 4 日後にプロゲステロンが減少し、投与 5 日後には有意に上昇した。（参照 2、7、21）

（8）ラットを用いたホルモン及び精子数等に及ぼす影響試験

SD ラット（一群雌雄 15 匹：投与 6 週後に雌雄各 5 匹及び投与終了時に雌雄各 10 匹をと殺）に 13 週間混餌（原体：0、10、70 及び 490 ppm、平均検体摂取量は表 56 参照）投与し、ホルモン及び精子数等を測定した。

表 56　ラットを用いたホルモン及び精子数等に及ぼす影響試験における平均検体摂取量

投与群		10 ppm	70 ppm	490 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.69	4.89	34.1
	雌	0.75	5.39	37.6

ホルモン測定結果は表 57 に示されている。

精子検査項目に異常は認められなかった。（参照 2、7、21）

表 57　ラットを用いたホルモン測定結果

投与群	測定時	雄	雌
490 ppm	6 週	・テストステロン低下§ ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・プロゲステロン及びアルドステロン低下§ ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	13 週	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞微細空胞化	・体重増加抑制 ・アルドステロン低下 ・卵巣比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
70 ppm 以上	6 週	・プロゲステロン、アルドステロン及びコルチコステロン低下§ ・副腎絶対及び比重量低下	・アルドステロン低下§
	13 週	所見なし	所見なし
10 ppm	6 週	所見なし	所見なし
	13 週		

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

（９）28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット［一群雄 10 匹、脾臓抗体産生細胞試験（AFC 群）：10 匹、ナチュラルキラー細胞機能試験（NK 群）：10 匹］を用いた混餌（原体：0、20、125 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。また、陽性対照として AFC 群では、シクロホスファミドが 50 mg/kg 体重/日の用量で投与 24～27 日に腹腔内投与され、NK 群では、投与 27 日に抗アシアロ GM1 が 1.0 mL/匹の用量で尾静脈投与された。

表 58　28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	検体摂取量(mg/kg 体重/日)	
	AFC 群	NK 群
20ppm	2	2
125ppm	10	10
1,000ppm	82	77

AFC 群の 1,000 ppm 投与群で投与 0～7 日、NK 群の 1,000 ppm 投与群で投与 0～28 日に体重増加抑制が認められ、同投与群で投与 0～7 日、14～21 日及び 21～28 日に摂餌量減少が認められた。陽性対照群でも、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

NK 群の 1,000 ppm 投与群で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、胸腺に対する影響は認められなかった。

AFC 群において、脾臓細胞数、脾臓細胞数当たりの IgMAFC 数及び脾臓当たりの IgMAFC 数に影響は認められず、NK 群において、YAC-1 細胞に対する NK 細胞活性に影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下において、テトラコナゾールに免疫毒性はないと考えられた。（参照 21、22）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テトラコナゾール」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（産卵鶏）及び畜産物残留試験（泌乳牛及び産卵鶏）の成績等が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験において、吸収率は少なくとも 66.0%と算出された。$T_{1/2}$ は 9.3～15 時間であり、投与量及び性別による相違は認められなかった。尿糞中には、未変化のテトラコナゾール、代謝物 B、C、D、K 及び L 並びに B のグルクロン酸抱合体が認められ、主要代謝物は D であった。組織中の残留放射能は全身に分布し、特に肝臓、腎臓、副腎、生殖腺及び脂肪で高値を示したが、経時的に減少し、蓄積性は認められなかった。投与放射能は雌雄とも尿及び糞中に投与後 72 時間で 85%以上、投与後 168 時間ではほぼ 100%排泄され、主に尿中に排泄された。

家畜（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験において、ヤギの可食部では未変化のテトラコナゾールのほか、10%TRR を超える代謝物として D が認められた。ニワトリの可食部における主な成分は未変化のテトラコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、きゅうり及びてんさいでは主要残留成分は未変化のテトラコナゾールであった。小麦穀粒中では主に代謝物 E 及び F が認められ、それぞれ 50.1%TRR 及び 24.9%TRR を占めた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

テトラコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるテトラコナゾールの可食部における最大残留値は、茶（荒茶）の 14.8 mg/kg であり、海外におけるテトラコナゾールの最大残留値は、とうがらし（葉）の 26.7 mg/kg であった。

テトラコナゾール及び代謝物 D を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛）の結果、テトラコナゾールの最大残留値は乳汁中で 0.022 μg/mL、臓器及び組織中では肝臓で 1.35 μg/g であり、代謝物 D の最大残留値は乳汁中で 0.019 μg/mL、臓器及び組織中では肝臓で 0.243 μg/g であった。テトラコナゾールを分析対象化合物とした畜産物残留試験（産卵鶏）の結果、テトラコナゾールの最大残留値は腹部脂肪で認められた 0.456 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、テトラコナゾール投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（腎皮質尿細管上皮細胞肥大等：イヌ）及び骨（頭蓋骨の肥厚等）に認められた。遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

急性神経毒性試験及び亜急性神経毒性試験において、自発運動量の減少が認められた。

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

繁殖試験において妊娠期間の延長が認められた。ラットを用いた発生毒性試験で、母動物に影響が認められる用量で水腎症及び水尿管の発生数が増加した。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体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として植物では E 及び F、畜産動物では D が認められた。代謝物 D はラットにおいて検出され、代謝物 E 及び F はラットにおいて検出されなかったが、いずれの代謝物も急性経口毒性はテトラコナゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であったことから（参照 26）、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をテトラコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 59 に、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 60 にそれぞれ示されている。

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 0.4 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 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テトラコナゾ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、ラットを用いた発生毒性試験の 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 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.004 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）	0.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.05 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 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

参考

＜EFSA（2008 年）＞

ADI	0.004 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）	0.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.05 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 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EPA（2005 年）＞

cRfD	0.0073 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）	混餌
（無毒性量）	0.73 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD（一般の集団）	設定の必要なし
aRfD（13～50 歳の女性）	0.225 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	22.5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

＜豪州（2005 年）＞

ADI	0.004 mg/kg 体重/日

（ADI 設定根拠資料①）	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
（ADI 設定根拠資料②）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	繁殖期間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	4 週間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	16 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 59　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参　考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、60、360 ppm 雄:0、0.7、4.1、23.9 雌:0、0.9、5.5、28.7		雄：0.7 雌：0.9 雄:小葉中心性肝細胞肥大 雌:肝補正重量及び比重量増加等	雄：0.7 雌：0.9 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝補正及び比重量増加等
	13 週間 亜急性 神経毒性 試験	0、40、120、640 ppm 雄：0、2.89、8.69、45.9 雌：0、3.13、9.46、50.7		神経毒性 雄：2.89 雌：50.7 雄:累積総自発運動量及び自発移動運動量の減少 一般毒性 雄：8.69 雌：9.46 雄:体重増加抑制 雌:体重増加抑制及び摂餌量減少	雄：8.69 雌：9.46 雌雄：体重増加抑制
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、80、640、1,280* ppm (*：雄のみ) 雄:0、0.4、3.4、27.7、59 雌:0、0.6、4.4、39.4	雄：3.4 雌：4.4 雄：頭蓋骨肥厚、副腎及び下垂体絶対及び比重量減少等 (発がん性は認められない)	雄：0.4 雌：0.6 雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雄：0.4 雌：0.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、10、70、490 ppm P 雄：0、0.7、4.9、35.5 P 雌：0、0.8、5.9、40.6 F_1 雄：0、0.8、5.3、39.6 F_2 雌：0、0.9、5.9、44.2	親動物 雄：0.7 雌：0.8 児動物 5.9 繁殖能 雄：0.7 雌：0.8 親動物：雌の死	親動物 P 雄：4.9 F_1 雄：5.3 P 雌：0.8 F_1 雌：0.9 児動物 P 雄：4.9 F_1 雄：5.3 P 雌：5.9 F_1 雌：5.9 繁殖能	親動物 P 雄：4.9 F_1 雄：5.3 P 雌：0.8 F_1 雌：0.9 児動物 P 雄：4.9 F_1 雄：5.3 P 雌：5.9 F_1 雌：5.9 親動物

			亡の増加 児動物：体重低下、肝重量増加 繁殖能：妊娠期間延長	P 雄：35.5 F_1 雄：39.6 P 雌：5.9 F_1 雌：5.9 親動物 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：摂餌量減少及び体重増加抑制 児動物：体重低下等 繁殖能：妊娠期間延長	雄：肝絶対及び比重増加等 雌：妊娠期間延長等 児動物：肝比重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、5、22.5、100	母動物：5 胎児：22.5 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 小型胎児増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：22.5 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 水腎症及び水尿管の発生増加等	母動物：5 胎児：22.5 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 水腎症及び水尿管の発生増加等 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、125、625 ppm 雄：0、1、4、16、85 雌：0、1、4、20、103		雄：1 雌：1 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大	雄：1 雌：1 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	80 週間発がん性試験	0、10、90、800、1,250 ppm 雄：0、1.4、12.0、118、214 雌：0、1.6、14.8、140、224	雄：1.4 雌：1.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：1.4 雌：1.6 雄：小葉中心性肝細胞肥大、肝補正重量増加等 雌：肝補正重量増加 (雌雄で肝腫瘍増加)	雄：1.4 雌：1.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (雌雄で肝腫瘍増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、7.5、15、30	母動物：15 胎児：30 母動物： 軽微な体重増	母動物：15 胎　児：30 母動物： 軽微な体重増加	母動物：15 胎児：30 母動物： 軽微な体重増加抑

			加抑制等 胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	抑制等 胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	制等 胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、22.5、90、360 ppm 雄：0、0.73、2.95、12.97 雌：0、0.82、3.33、14.50	雄：0.73 雌：0.82 雄：腎皮質尿細管肥厚に関連した腎絶対及び比重量増加	雄：0.73 雌：0.82 雄：腎皮質細尿管上皮細胞肥大 雌：小葉中心性肝細胞淡明化(脂肪沈着)	雄：2.95 雌：3.33 雌雄：小葉中心性脂肪沈着及び腎皮質細尿管肥厚等 肝細胞肥大
ADI(cRfD)			NOAEL：0.73 UF：100 cRfD：0.0073	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット1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　UF：不確実係数　cRfD：慢性参照用量

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

表 60　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[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	0、50、200、800	雌雄：50 雌雄：累積自発運動量及び歩行運動量減少並びに低体温
	発生毒性試験	0、5、22.5、100	母動物：5 胎児：22.5 母動物：体重増加抑制 胎児：水腎症
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：最小毒性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/原体混在物略称＞

記号	名称(略称)	化学名
B	テトラコナゾール アルコール (M14360 アルコール)	(±)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-propanol
C	テトラコナゾール酸 (M14360 酸)	(±)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid
D	トリアゾール	1,2,4-triazole
E	トリアゾールアラニン	3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)alanine
F	トリアゾール酢酸	3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acetic acid
G	テトラコナゾールジフルオロ酢酸 (M14360 ジフルオロ酢酸)	(±)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-propoxy-difluoroacetic acid
H	トリアゾールヒドロキシプロピオン酸	2-hydroxymethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-propanoic acid
I	テトラコナゾールケトン	(±)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1-oxoethane
J	テトラコナゾール -M(C1)アルコール	(±)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanol
K	スルホキシド体	(±)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(methylsulfoxy)-propanoic acid
L	N-アセチルシステイン抱合体	(±)-2-(2,4-dichlorophenyl)-3-(acetylcysteinyl)-propanol
M	テトラコナゾール-ジクロロフェニル -3OH	(±)-2-(2,4-dichloro-3-hydroxy-phenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) propyl-1,1,2,2-tetrafluoroethyl ether
N	テトラコナゾール-ジクロロフェニル -5OH	(±)-2-(2,4-dichloro-5-hydroxy-phenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) propyl-1,1,2,2-tetrafluoroethyl ether
O	テトラコナゾール-クロロフェニル （C-1）アルコール	(±)-1-(4-chrolophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanol
分解物 1	M14360-ジヒドロ-イソキノリン-トリアゾール	9-chloro-5,6-dihydro-6-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-methyl-(1,2,4-)triazol(5,1-a)isoquinoline
分解物 2	テトラフルオロエトキシエチル-トリアゾール-イソ酪酸	2-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)methyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid
原体混在物②	－	－

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Ach	アセチルコリン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT））
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン *O*-ベンジラーゼ
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CAR	恒常性アンドロスタンレセプター受容体の同義語（constitutively active receptor）
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム　アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
Glu	グルコース（血糖）
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
OCT	オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ
P-450	チトクローム P-450
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PCV	血球容積
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UV B	B 波紫外線

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (種子) H6 年度	225[EC]	3 3 3	20 27 40	0.09 0.06 ＜0.01	0.08 0.06 ＜0.01	0.11 0.07 0.01	0.10 0.07 0.01
小麦 (種子) H6 年度	225[EC]	3 3 3	21 30 45	0.16 0.10 0.04	0.16 0.110 0.04	0.19 0.09 0.06	0.18 0.08 0.06
てんさい (根部) H6 年度	180[EC]	2 2 2	21 30 45	0.04 0.02 0.01	0.04 0.02 0.01	0.04 0.02 0.02	0.04 0.02 0.02
てんさい (根部) H6 年度	180[EC]	4 4 2	21 30 45	0.22 0.08 0.04	0.21 0.08 0.04	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01
てんさい (根部) H7 年度	180 [EC]	2 2 2	21 28 42	0.07 0.07 0.03	0.07 0.07 0.03	0.05 0.02 0.02	0.05 0.02 0.02
てんさい (根部) H7 年度	180 [EC]	2 2 2	21 28 42	0.08 0.07 0.02	0.08 0.07 0.02	0.02 0.06 0.01	0.02 0.06 0.01
てんさい (根部) H12 年度	150 [EC] (無人ヘリ)	2 2 2	21 30 45	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.005 0.006 0.005	<0.005 0.006 0.005
てんさい (根部) H12 年度	150 [EC] (無人ヘリ)	2 2 2	21 29 44	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.011 0.011 0.008	0.010 0.010 0.008
てんさい (根部) H13 年度	125 [EC]	2 2 2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
てんさい (根部) H13 年度	125 [EC]	2 2 2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
トマト (施設) (果実) H8 年度	145[SL]	3 3 3	1 3 7	0.17 0.17 0.14	0.17 0.17 0.14	0.14 0.26 0.21	0.14 0.26 0.20
トマト	145 [SL]	3	1	0.27	0.26	0.18	0.18

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (果実) H8 年度		3 3	3 7	0.22 0.21	0.21 0.20	0.22 0.21	0.21 0.20
トマト (施設) (果実) H9 年度	145 SL	3 3 3 3 3	1 3 7 14 21			0.12 0.09 0.10 0.06 0.03	0.12 0.09 0.10 0.06 0.03
トマト (施設) (果実) H9 年度	145 SL	3 3 3 3 3	1 3 7 14 21			0.12 0.12 0.10 0.09 0.05	0.12 0.12 0.10 0.08 0.05
トマト (施設) (果実) H15 年度	60AL	3 3 3	1 7 28	0.13 0.15 0.12	0.12 0.14 0.12	0.14 0.15 0.14	0.14 0.15 0.14
トマト (施設) (果実) H15 年度	60AL	3 3 3	1 7 28	0.08 0.08 0.07	0.08 0.08 0.06	0.05 0.04 0.04	0.05 0.04 0.04
ミニ トマト (施設) (果実) H16 年度	97 SL	2 2 2	1 3 7	0.08 0.08 0.07	0.08 0.08 0.06	0.19 0.16 0.10	0.18 0.16 0.10
ミニ トマト (施設) (果実) H16 年度	97 SL	2 2 2	1 3 7	0.12 0.12 0.10	0.11 0.10 0.10	0.18 0.23 0.20	0.18 0.23 0.20
きゅうり (施設) (果実) H7 年度	174 SL	3 3 3	1 3 7	0.11 0.08 0.03	0.11 0.08 0.03	0.16 0.10 0.05	0.15 0.10 0.05
きゅうり (施設) (果実) H7 年度	145 SL	3 3 3	1 3 7	0.09 0.08 0.04	0.09 0.08 0.04	0.11 0.09 0.06	0.11 0.08 0.06
きゅうり (施設) (果実)	60AL	3 3 3	1 3 7	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
H14 年度							
きゅうり (施設) (果実) H14 年度	60AL	3 3 3	1 3 7	0.07 0.05 0.03	0.07 0.05 0.03	0.06 0.04 0.02	0.06 0.04 0.02
かぼちゃ (施設) (果実) H10 年度	116 SL	3 3 3 3	1 3 7 14	0.29 0.41 0.47 0.23	0.28 0.39 0.45 0.23	0.15 0.13 0.10 0.29	0.14 0.12 0.10 0.27
かぼちゃ (施設) (果実) H10 年度	116 SL	3 3 3 3	1 3 7 14	0.14 0.06 0.05 0.05	0.14 0.06 0.05 0.04	0.16 0.06 0.05 0.06	0.15 0.06 0.04 0.06
かぼちゃ (露地) (果実) H14 年度	58 SL	3 3 3	1 7 14	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 0.04 <0.01	<0.01 0.04 <0.01
かぼちゃ (露地) (果実) H14 年度	58 SL (無人ヘリ)	3 3 3	1 7 14	0.02 0.03 0.03	0.02 0.02 0.03	0.02 0.02 0.03	0.02 0.02 0.03
ほうれんそう (施設) (茎葉) H22 年度	87.8WP	1 1 1	14 21 28	0.57 <0.01 <0.01	0.56 <0.01 <0.01	0.56 <0.01 <0.01	0.56 <0.01 <0.01
ほうれんそう (施設) (茎葉) H22 年度	86.4WP	1 1 1	14 21 28	0.29 <0.01 <0.01	0.28 0.01 <0.01	0.31 0.01 <0.01	0.31 0.01 <0.01
りんご (無袋) (果実) H７年度	348 SL	3 3 3	28 42 56	0.25 0.17 0.20	0.24 0.16 0.20	0.28 0.11 0.15	0.28 0.10 0.14
りんご (無袋) (果実) H７年度	348 SL	3 3 3	28 42 56	0.07 0.06 ＜0.01	0.07 0.06 ＜0.01	0.09 0.06 ＜0.01	0.09 0.06 ＜0.01
りんご (無袋) (果実) H11 年度	348 SL	3 3 3	42 56 84	0.02 0.02 0.03	0.02 0.02 0.03	0.03 0.02 0.03	0.03 0.02 0.03
りんご (無袋)	348 SL	3 3	42 56	0.01 0.01	0.01 0.01	0.01 ＜0.01	0.01 ＜0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) H11 年度		3	84	＜0.01	＜0.01	＜0.01	＜0.01
なし (無袋) (果実) H 7 年度	232 SL	3 3 3	21 28 42	0.06 0.05 0.01	0.06 0.05 0.01	0.07 0.06 0.02	0.06 0.06 0.02
なし (無袋) (果実) H 7 年度	290 SL	3 3 3	21 28 42	0.08 0.07 0.04	0.08 0.06 0.04	0.08 0.07 0.02	0.08 0.06 0.02
もも (露地) (果皮) H13 年度	174 SL	3 3 3	1 3 7	0.86 0.64 0.48	0.84 0.64 0.46	0.57 0.78 0.36	0.55 0.77 0.36
もも (露地) (果皮) H13 年度	174 SL	3 3	1 3	3.52 1.80	3.42 1.78	3.99 2.50	3.84 2.50
もも (露地) (果肉) H13 年度	174 SL	3 3 3	1 3 7	0.01 0.02 0.02	0.01 0.02 0.02	0.01 0.02 0.02	0.01 0.02 0.02
もも (露地) (果肉) H13 年度	174 SL	3 3	1 3	0.05 0.06	0.05 0.06	0.05 0.03	0.05 0.03
うめ (露地) (果実) H13 年度	174SL	3 3 3 3	7 14 21 28	0.15 0.06 0.09 0.05	0.15 0.06 0.09 0.04	0.15 0.06 0.08 0.05	0.15 0.06 0.08 0.05
うめ (露地) (果実) H13 年度	58~116SL	3 3 3 3	7 14 21 28	0.61 0.46 0.25 0.14	0.56 0.46 0.24 0.14	0.57 0.43 0.25 0.14	0.54 0.42 0.24 0.13
いちご (施設) (果実) H7 年度	116 SL	3 3 3	1 3 7	0.38 0.20 0.19	0.38 0.20 0.19	0.39 0.18 0.18	0.38 0.18 0.17
いちご (施設) (果実) H7 年度	116 SL	3 3 3	1 3 7	0.39 0.38 0.34	0.38 0.36 0.32	0.41 0.34 0.38	0.40 0.34 0.38
いちご	116 SL	3	1			0.69	0.68

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) (果実) H10 年度		3 3 3 3	3 7 14 21			0.56 0.57 0.30 0.22	0.56 0.56 0.30 0.22
いちご (施設) (果実) H10 年度	116 SL	3 3 3 3 3	1 3 7 14 21			0.54 0.27 0.23 0.13 0.11	0.52 0.26 0.22 0.12 0.10
かき (露地) (果実) H22 年度	193SL	3 3 3	3 7 14	0.10 0.12 0.07	0.09 0.12 0.07	0.08 0.11 0.06	0.08 0.10 0.06
かき (露地) (果実) H22 年度	173SL	3 3 3	3 7 14	0.10 0.13 0.07	0.10 0.13 0.07	0.09 0.11 0.10	0.08 0.10 0.10
かぼちゃ (露地) (種子) H24 年度	116SL	3 3 3	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
かぼちゃ (露地) (種子) H24 年度	116SL	3 3 3	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
茶 (露地) (荒茶) H10 年度	116SL	2 2 2	14 21 28	14.2 6.65 0.93	13.6 6.61 0.89	14.8 6.14 0.51	14.6 6.12 1.50
茶 (露地) (荒茶) H10 年度	116SL	0 2 2 2	－ 14 21 28	0.06 6.34 2.22 0.43	0.06 6.24 2.20 0.41	0.05 5.14 1.75 0.18	0.05 5.09 1.74 0.18
茶 (露地) (浸出液) H10 年度	116SL	2 2 2	14 21 28			4.91 2.12 0.21	4.86 2.08 0.20
茶 (露地) (浸出液) H10 年度	116SL	2 2 2	14 21 28			1.74 0.54 0.08	1.70 0.54 0.08
茶 (露地) (荒茶)	116SL	2 2 2	14 21 28			5.85 0.92 0.26	5.73 0.88 0.26

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
H11 年度							
茶 (露地) (荒茶) H11 年度	116[SL]	2 2 2	14 21 28			3.25 0.58 0.12	3.24 0.56 0.12
茶 (露地) (浸出液) H11 年度	116[SL]	2 2 2	14 21 28			1.80 0.27 0.09	1.76 0.26 0.09
茶 (露地) (浸出液) H11 年度	116[SL]	2 2 2	14 21 28			1.23 0.17 0.03	1.22 0.16 0.02

EC：乳剤、SL：液剤、WP：水和剤

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年	試験 ほ場数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) 公的分析機関	
					最高値	平均値
大豆 (露地) (豆) 2005 年	1	100[ME]	2	57	0.0185	0.0160
	1		2	60	0.0183	0.0171
	1		2	58	0.0187	0.0120
	1		2	60	0.0392	0.0369
	1		2	53	0.0285	0.0267
	1		2	55	0.0191	0.0175
	1		2	56	0.0257	0.0249
	1		2	54	0.0227	0.0197
	1		2	49	0.0122	0.0112
	1		2	42	0.0220	0.0215
	1		2	55	0.0174	0.0149
	1		2	65	0.0312	0.0289
	1		2	50	(0.0071)	0.0069
	1		2	50	0.0119	0.0117
	1		2	46	0.0183	0.0170
	1		2	81	0.0237	0.0199
	1		2	84	0.0336	0.0335
	1		2	56	0.0168	0.0137
	1		2	47	0.0422	0.0419
	1		2	76	0.0689	0.0680
とうがらし (施設) (実) 2000 年	1	93.8[EW]	3	3	0.52	0.51
			3	5	0.46	0.43
			3	7	0.35	0.34
	1	93.8[EW]	4	3	0.53	0.52
			4	5	0.49	0.47
			4	7	0.39	0.37
とうがらし (施設) (葉) 2000 年	1	93.8[EW]	3	3	26.4	25.8
			3	5	21.9	21.4
			3	7	18.1	17.2
	1	93.8[EW]	4	3	26.7	26.0
			4	5	22.2	21.4
			4	7	18.4	17.6
マンゴー (露地) (果実) 2003 年	1	(散布量不明)[SE]	9	6	0.12	0.12
			9	9	0.12	0.12
			9	12	0.08	0.08
			9	15	0.10	0.10
			9	18	0.07	0.07
			9	21	0.13	0.13

マンゴー (露地) (果実) 2003 年	1	(散布量不明)SE	9	6	0.08	0.08
			9	9	0.07	0.07
			9	12	0.03	0.03
			9	15	0.04	0.04
			9	18	0.04	0.04
			9	21	0.05	0.05

（　）：設定定量限界（0.01 mg/kg）以下算出定量限界（0.00293 mg/kg）以上の値
ME：水溶剤、EW：乳剤、SE：水和剤

＜別紙 5：畜産物残留試験成績＞

① 泌乳牛―乳汁中の残留値

試料	試験日	残留値(μg/g)		
		投与量 0.34 mg/kg 飼料	投与量 1.02 mg/kg 飼料	投与量 3.4 mg/kg 飼料
全乳	3			0.015
	7	<0.003	0.005	0.019
	21	<0.003	0.005	0.018
	28	<0.003	0.009	0.022
脱脂乳	14	<0.003	<0.003	<0.003
	28	<0.003	<0.003	<0.003
乳脂肪	14	0.021	0.054	0.266
	28	0.020	0.092	0.300

／：分析せず

② 泌乳牛―主要臓器及び組織中の残留値

試料	休薬 日数	残留値(μg/g)		
		投与量 0.34 mg/kg 飼料	投与量 1.02 mg/kg 飼料	投与量 3.4 mg/kg 飼料
肝臓	0	0.268	0.376	1.35
	7			0.245
	14			0.022
腎臓	0	0.005	0.024	0.055
	7			0.006
	14			<0.003
骨格筋	0	<0.003	0.005	0.011
	7			0.010
	14			<0.003
皮下 脂肪	0	0.010	0.029	0.077
	7			0.205
	14			<0.003
腹膜 脂肪	0	0.016	0.051	0.119
	7			0.099
	14			<0.003

／：該当なし

③ 泌乳牛（代謝物 D）―乳汁中の残留値

試料	試験日	残留値(μg/g)		
		投与量 0.34 mg/kg 飼料	投与量 1.02 mg/kg 飼料	投与量 3.4 mg/kg 飼料
乳汁	1	ndc	ndc	ndc
	3			ndc
	5			ndc

	7	ndc	ndc	<0.015
	10			0.019
	14	ndc	ndc	<0.015
	18			<0.015
	21	ndc	ndc	<0.015
	24			<0.015
	28	ndc	ndc	<0.015
脱脂乳	14	ndc	ndc	<0.015
	28	ndc	ndc	<0.015
乳脂肪	14	ndc	ndc	0.020
	28	ndc	ndc	0.021

ndc：検出限界(0.010 μg/g)未満
／：分析せず

④ 泌乳牛（代謝物 D）―主要臓器及び組織中の残留値

試料		休薬日数	残留値(μg/g)[a]		
			投与量 0.34 mg/kg 飼料	投与量 1.02 mg/kg 飼料	投与量 3.4 mg/kg 飼料
肝臓	最大値	0	0.060	0.101	0.243
	平均値	0	0.050	0.085	0.216
		7			0.179
		14			0.032
腎臓	最大値	0	ndc	0.033	0.034
	平均値	0	ndc	0.025	0.029
		7			ndc
		14			ndc
骨格筋	最大値	0	ndc	ndc	ndc
	平均値	0	ndc	ndc	ndc
		7			ndc
		14			ndc
皮下脂肪	最大値	0	ndc	ndc	0.022
	平均値	0	ndc	ndc	<0.020
		7			ndc
		14			ndc
腹膜脂肪	最大値	0	ndc	<0.020	<0.020
	平均値	0	ndc	<0.020	<0.020
		7			ndc
		14			ndc

[a]：休薬期間を設けた回復群の数値は各 1 頭の値
ndc：検出限界(0.015 μg/g)未満
／：該当なし

⑤ 産卵鶏―卵中の残留値

試料	試料採取日[a]		残留値(μg/g)				
			投与量 0.077 mg/kg 飼料	投与量 0.231 mg/kg 飼料	投与量 0.77 mg/kg 飼料		
					試験群①	試験群②	試験群③
卵	投与 1 日	最大値	ndc	ndc	ndc	ndc	ndc
		平均値	ndc	ndc	ndc	ndc	ndc
	投与 4 日	最大値	ndc	<0.010	0.029	0.027	0.028
		平均値	ndc	<0.010	0.025	0.022	0.021
	投与 10 日	最大値	<0.010	0.024	0.105	0.093	0.083
		平均値	<0.010	0.023	0.093	0.088	0.081
	投与 16 日	最大値	0.011	0.034	0.131	0.115	0.135
		平均値	<0.010	0.033	0.100	0.098	0.123
	投与 22 日	最大値	0.011	0.026	0.092	0.101	0.091
		平均値	<0.010	0.025	0.085	0.092	0.086
	投与 28 日	最大値	<0.010	0.024	0.081	0.094	0.087
		平均値	<0.010	0.022	0.074	0.085	0.080
	投与 34 日	最大値	<0.010	0.033	0.092	0.103	0.103
		平均値	<0.010	0.028	0.086	0.086	0.096
	投与 40 日	最大値	<0.010	0.025	0.096	0.091	0.084
		平均値	<0.010	0.020	0.089	0.083	0.079
	投与 43 日 (休薬 3 日)	最大値				0.067	0.081
		平均値				0.063	0.068
	投与 47 日 (休薬 7 日)	最大値				0.028	0.040
		平均値				0.025	0.034
	投与 50 日 (休薬 10 日)	最大値					0.017
		平均値					0.013
	投与 54 日 (休薬 14 日)	最大値					ndc
		平均値					ndc

[a]：投与開始日を 1 日として起算
ndc：検出限界(0.005 μg/g)未満
／：該当なし

⑥ 産卵鶏―主要臓器及び組織中の残留値

試料		残留値(μg/g)				
		投与量 0.077 mg/kg 飼料	投与量 0.231 mg/kg 飼料	投与量 0.77 mg/kg 飼料		
	休薬日数	0	0	0	7	14
肝臓	最大値	<0.020	0.029	0.081	ndc	ndc
	平均値	ndc	0.026	0.073	ndc	ndc
腎臓	最大値	ndc	<0.020	0.049	ndc	ndc
	平均値	ndc	ndc	0.040	ndc	ndc

骨格筋	最大値	ndc	ndc	0.021	ndc	ndc
	平均値	ndc	ndc	0.020	ndc	ndc
腹部脂肪	最大値	0.045	0.140	0.456	0.053	0.027
	平均値	0.038	0.115	0.387	0.045	0.020
皮下脂肪	最大値	<0.020	0.044	0.181	0.068	<0.020
	平均値	<0.020	0.041	0.164	0.038	ndc

ndc：検出限界(0.010 μg/g)未満

＜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. 農薬抄録　テトラコナゾール（殺菌剤）（平成 19 年 4 月 27 日改訂）：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、未公表
3. US EPA : Tetraconazole Human Exposure and Risk Assessment for the Section 3 Time-Limited Tolerance on Sugarbeets (2005)
4. US EPA : Federal Register/Vol.70, No.77, 20821-20830 (2005)
5. 食品健康影響評価について（平成 20 年 7 月 8 日付け厚生労働省発食安 0708005 号）
6. 食品健康影響評価について(平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 2 号)
7. 農薬抄録　テトラコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 5 月 11 日改訂）：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、未公表
8. テトラコナゾール剤の海外作物残留試験成績：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、未公表
9. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（適用拡大申請）（平成 25 年 1 月 29 日付け食安基発 0129 第 1 号）
10. テトラコナゾールの農薬抄録の確認事項に対する回答について：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、未公表
11. テトラコナゾール作物残留性に関する試験成績：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、未公表
12. テトラコナゾールを用いた乳牛における残留試験（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、1998 年、未公表
13. ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）: WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2010 年、未公表
14. ^{14}C-トリアゾール及び ^{14}C-フェニル標識テトラコナゾールを用いた小麦における代謝（わら中代謝物及び想定代謝経路）（GLP 対応）: Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、Isagro 社（イタリア）、1997 年、未公表
15. ^{14}C-フェニル標識テトラコナゾールを用いたてんさいにおける代謝（GLP 対応）：Isagro 社（イタリア）2001 年、未公表
16. ^{14}C-フェニル標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝（排泄及び分布）（GLP 対応）; Ricerca, Inc. （米国）、1995 年、未公表
17. ^{14}C-トリアゾール標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝物の同定（GLP 対応）：Ricerca, Inc.（米国）、1995 年、未公表
18. ^{14}C-トリアゾール標識テトラコナゾールを用いたラットにおける代謝及び代謝物の急性経口毒性に関する試験（GLP 対応）: Isagro 社（イタリア）、2000 年、未公表

19. 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（適用拡大申請）（平成 25 年 12 月 24 日付け食安基発 1224 第 1 号）
20. テトラコナゾール（サルバトーレ ME）液剤　かぼちゃ（種子）作物残留試験報告書：（財）日本食品分析センター多摩研究所、2012 年、未公表
21. 農薬抄録　テトラコナゾール（殺菌剤）（平成 27 年 1 月 13 日改訂）：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、一部公表
22. テトラコナゾールの農薬抄録修正要求事項に対する回答について：アリスタライフサイエンス株式会社、2015 年、未公表
23. A 28-Day dietary immunotoxicity study of tetraconazole in male Sprague Dawley rats.（GLP 対応）: WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011 年、未公表
24. In vivo mode-of-action study of tetraconazole,（GLP 対応）：Integrated Labolatorie Systems, Inc（米国）、2012 年、未公表
25. A 90-day dietary neurotoxicity study of tetraconazole in rats.（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011 年、未公表
26. 食品安全委員会農薬専門調査会:農薬評価書　トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表
27. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 8 月 18 日付け府食第 645 号）
28 食品健康影響評価について（平成 29 年 11 月 22 日付け厚生労働省発生食 1122 第 4 号）
29 農薬抄録　テトラコナゾール（殺菌剤）（平成 28 年 11 月 30 日改訂）：アリスタ　ライフサイエンス株式会社、一部公表
30 ^{14}C-トリアゾール標識テトラコナゾール及び ^{14}C-フェニル標識テトラコナゾールを用いた産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：PTRL East, Inc.（米国）、2001 年、未公表
31 ^{14}C-トリアゾール標識テトラコナゾール及び ^{14}C-フェニル標識テトラコナゾールを用いた産卵鶏における代謝試験;分析試験（GLP 対応）:Isagro Richerca Srl（イタリア）、2001 年、未公表
32 テトラコナゾールを用いた乳牛における残留試験 : 1,2,4-トリアゾールの分析（GLP 対応）：Isagro Richerca Srl（イタリア）、1997 年、未公表
33 テトラコナゾールを用いた産卵鶏における残留試験（GLP 対応）:Huntington Life Sciences Ltd.（英国）、Isagro Richerca Srl（イタリア）、2005 年、未公表

参　考

トリアゾール
共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目　次

頁

○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○　要　約 5

Ⅰ．検討対象物質の概要 6
　１．一般名 6
　２．化学名 6
　３．分子式 6
　４．分子量 6
　５．構造式 7
　６．経緯 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】 8
　１．動物体内運命試験 8
　　（１）ラット① 8
　　（２）ラット② 8
　　（３）ラット③ 9
　２．急性毒性試験 9
　３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 10
　４．亜急性毒性試験 10
　　（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 10
　　（２）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット） 11
　　（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
　　（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 12
　５．生殖発生毒性試験 13
　　（１）2 世代繁殖試験（ラット） 13
　　（２）発生毒性試験（ラット） 15
　　（３）発生毒性試験（ラット） 15
　　（４）発生毒性試験（ラット） 15
　　（５）発生毒性試験（ウサギ） 15
　６．遺伝毒性試験 16
　７．その他の試験 16
　　（１）エストロゲン生合成 16
　　（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験 16

Ⅱ-２．【トリアゾール酢酸】 17
１．動物体内運命試験 17
（１）ラット① 17
（２）ラット② 17
２．急性毒性試験 17
３．亜急性毒性試験 18
（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット） 18
４．遺伝毒性試験 18
Ⅱ-３．【トリアゾールアラニン】 18
１．動物体内運命試験 19
（１）ラット① 19
（２）ラット② 19
２．急性毒性試験 19
３．亜急性毒性試験 20
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 21
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 21
４．生殖発生毒性試験 21
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 21
（２）2 世代繁殖試験（ラット） ＜参考資料＞ 21
（３）発生毒性試験（ラット） 22
５．遺伝毒性試験 22

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】 23
１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*） 23
２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用 24
３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用 24
４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路 25

Ⅳ．まとめ 26

・別紙 1：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	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

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）
IUPAC
和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)
IUPAC
和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

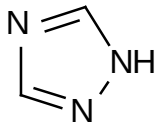
３．分子式

1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

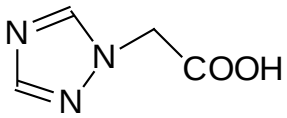
４．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07
トリアゾール酢酸：127.10
トリアゾールアラニン: 172.14

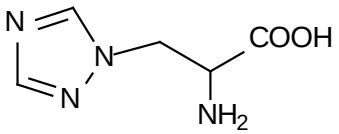
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

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

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

（２）ラット②

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 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	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

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

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

（3）ラット③

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

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

2．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

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

３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T_3及び T_4に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

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

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

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	・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	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞 §1 ・脳絶対重量減少 §2 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）§1 ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・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	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

５．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

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

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F_1世代	雄	16.0	32.0	／
		雌	18.9	37.5	／

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F_1雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・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	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張	／	／
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	／		／	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

（４）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

（５）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

６．遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	100~7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-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（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

７．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

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

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

（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

（２）ラット②

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

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

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

４．遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ-３．【トリアゾールアラニン】

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

各種運命試験［Ⅱ-3.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{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トリアゾールアラニンに換算し

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

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

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

（２）ラット②

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

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

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

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

２．急性毒性試験

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

表 16　急性毒性試験概要（原体）

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

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

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

[3] 体重比重量を比重量という。

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

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

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

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

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

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

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

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

（２）2 世代繁殖試験（ラット）　＜参考資料[5]＞

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

[4] 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。
[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

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

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

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

５．遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli*（pol A^+、pol A_1^-）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-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 （匹数不明）	8,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
		CBC F1 マウス （匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		チャイニーズハムスター （匹数不明）	5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

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

１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*）

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

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、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、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7%及び 0.0%であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72%であった。

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

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

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。（参照 7）

Ⅳ. まとめ

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

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

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

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

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

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

表 20　各試験における無毒性量（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
		雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276			
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm*	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
		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			
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間亜急性毒性試験	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 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間亜急性毒性試験	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：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性 試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

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

*：3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

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

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

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

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

＜別紙１：検査値等略称＞

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照＞

1 JMPR: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological. p437-490(2008)

2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)

3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)

4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332

5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410

6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195