

平成 27 年 12 月 16 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 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 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プロチオ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。

農薬評価書

プロチオコナゾール (第3版)

2015年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット(i).....	11
(2) ラット(ii).....	15
(3) ラット(代謝物 M17).....	15
(4) ヤギ(ii).....	18
(5) ヤギ([tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール).....	19
(6) ヤギ(代謝物 M17).....	21
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) 小麦①.....	22
(2) 小麦②.....	23
(3) 小麦③.....	24
(4) らっかせい①.....	25
(5) らっかせい②.....	26
(6) てんさい①.....	27
(7) てんさい②.....	27
3. 土壌中運命試験.....	28
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	28
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	29
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験.....	30
(2) 水中光分解試験.....	30

5. 土壌残留試験	31
6. 作物等残留試験	31
(1) 作物残留試験	31
(2) 畜産物残留試験	31
7. 原体を用いた毒性試験	32
(1) 一般薬理試験	32
(2) 急性毒性試験	32
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
(4) 亜急性毒性試験	34
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験	37
(6) 生殖発生毒性試験	40
(7) 遺伝毒性試験	43
8. 代謝物 M17 を用いた毒性試験	44
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M17)	44
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (代謝物 M17)	45
(3) 亜急性毒性試験 (代謝物 M17)	45
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (代謝物 M17)	49
(5) 生殖発生毒性試験 (代謝物 M17)	51
(6) 遺伝毒性試験 (代謝物 M17)	57
9. 代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験	57
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)	57
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩)	58
(3) 発生毒性試験 (ラット、代謝物 M07 カリウム塩)	58
(4) 遺伝毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)	58
10. その他の代謝物 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)	59
(1) 急性毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)	59
(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン)	59
III. 食品健康影響評価	61
・別紙 1：代謝物/分解物略称	72
・別紙 2：検査値等略称	76
・別紙 3：作物残留試験 (海外)	78
・別紙 4：畜産物残留試験	102
・参照	105

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2008年 5月 28日 インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
- 2008年 6月 2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0602004号）
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受（参照1～86）
- 2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会（報告）
- 2009年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 7月 22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
- 2009年 7月 23日 第295回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照87）
- 2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照88）

－第2版関係－

- 2013年 2月 15日 インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）
- 2013年 6月 11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0611第9号）（参照89）
- 2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照90、91）
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照92）
- 2014年 10月 3日 残留農薬基準告示（参照93）

－第3版関係－

- 2015年 4月 1日 インポートトレランス設定の要請（うり科果菜類等）
- 2015年 6月 23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0623第4号）、関係書類の接受（参照94～98）
- 2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 8月 24日 第48回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 10月 22日 第128回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 11月 10日 第583回食品安全委員会（報告）
- 2015年 11月 11日 から12月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 12月 16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

(2015年7月1日から)

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

<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)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

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

根岸友恵

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

* : 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	根岸友恵	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

(2014年4月1日から)

・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	根岸友恵	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）
長野嘉介（座長代理）
井上 薫**
加藤美紀

佐々木有
代田真理子
玉井郁巳
中塚敏夫

本多一郎
森田 健
山手丈至
與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

要 約

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

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

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

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

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は代謝物 M17 のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロチオコナゾール

英名：prothioconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：(RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione

CAS (No.178928-70-6)

和名：2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

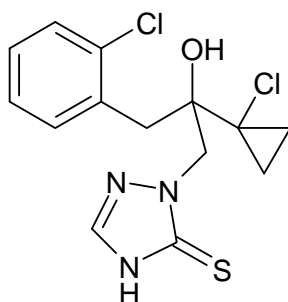
4. 分子式

C₁₄H₁₅Cl₂N₃OS

5. 分子量

344.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロチオコナゾールは、バイエルクロップサイエンス社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及び赤かび病の産生するかび毒抑制に、種子処理あるいは散布処理で効果を示す。病原菌に対する作用機構は、他のトリアゾール系殺菌剤と同様に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 C14 位の脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

プロチオコナゾールは、国内では農薬登録されておらず、EU、豪州、米国及びカナダで登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（うり科果菜類等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、プロチオコナゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]プロチオコナゾール)、トリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}C]プロチオコナゾール) 又は代謝物 M17 のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]M17) 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) からプロチオコナゾールの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(i)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[tri- ^{14}C]プロチオコナゾールを 2 mg/kg 体重 (以下[1. (1)]において「低用量」という。) 若しくは 150 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、低用量の非標識体を 14 日間 (雄) ~15 日間 (雌) 反復経口投与した後、低用量の[phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを単回経口投与又は雄ラット (5 匹) に[phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与後の血漿中放射能濃度の経時変化は投与用量、投与回数によらず類似していた。いずれの試験群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、その後 1~2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。この血漿中放射能濃度の挙動は雌でより顕著であった。放射能の消失は速やかで、 β 相の $T_{1/2}$ は 8~19 時間であった。(参照 1、2、90、95)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- ^{14}C]プロチオコナゾール				[phe- ^{14}C]プロチオコナゾール		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{max} (hr)	0.43	0.52	0.71	0.63	0.18	0.21	0.38
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.43	0.92	69.8	45.0	0.65	0.47	0.35
$T_{1/2}$ [α 相] (hr)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
$T_{1/2}$ [β 相] (hr)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	6.31	8.43	358	249	5.84	1.77	1.67

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]の胆汁及び尿中排泄率並びに動物体内（約1%TAR）の放射能の合計から経口投与後48時間の吸収率は少なくとも93%であった。（参照1、2、90、95）

② 分布

血中濃度推移検討試験[1. (1) ①a.]で得られた臓器・組織を用いて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。

と殺時の動物体における放射能の残留量は、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール投与168時間後で0.1~1.5%TAR、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール投与48時間後で1~6%TARと少なかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は低かったが、肝臓では比較的高濃度が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球で高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群及び反復投与群の甲状腺における濃度は雄に比べて雌で高かった。低用量単回投与群の雌雄、高用量投与群の雄及び反復投与群の雄では、甲状腺の残留放射能濃度は検出限界未満であった。（参照1、2、90、95）

表2 主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与条件	性別	投与168時間後
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.248)、腎臓(0.020)、胃腸管(0.013)、赤血球(0.013)、肺(0.009)、脾臓(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、大腿骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(0.020)、肺(0.017)、肝臓(0.013)、赤血球(0.007)、胃腸管(0.007)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.003)、血漿(0.003)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.017)、赤血球(0.005)、腎臓(0.004)、肺(0.002)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、胃腸管(0.002)、血漿(0.001)
		雌	甲状腺(0.057)、副腎(0.008)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、肝臓(0.004)、肺(0.004)、腎臓(0.003)、子宮(0.003)、胃腸管(0.002)、赤血球(0.002)、カーカス(0.002)、脾臓(0.002)、骨格筋(0.002)、血漿(0.0004)
標識体	投与量	性別	投与48時間後
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	5 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.596)、胃腸管(0.425)、腎臓(0.050)、甲状腺(0.025)、赤血球(0.012)、肺(0.012)、副腎(0.008)、血漿(0.007)
		雌	甲状腺(0.057)、胃腸管(0.043)、肝臓(0.030)、腎臓(0.018)、副腎(0.007)、肺(0.006)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、赤血球(0.004)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、脾臓(0.003)、心臓(0.002)、血漿(0.002)
	2 mg/kg 体重 (反復)	雄	肝臓(0.605)、胃腸管(0.076)、腎臓(0.048)、肺(0.015)、赤血球(0.014)、脾臓(0.006)、血漿(0.005)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③ 代謝

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

代謝物の組成には標識位置の違いによる明確な差異は認められなかった。尿、糞及び胆汁から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定され、未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03 又は M04 及び M17 が 10%TAR を超えて認められた。

尿中では 10%TAR を超える代謝物は認められず、少量の代謝物として雌では主に代謝物 M03 又は M04 が、雄では代謝物 M34 及び M35 が認められた。糞中における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M17 であった。胆汁中における主要成分はグルクロン酸抱合された代謝物 M03 及び M04 であったが、糞中では抱合化された代謝物はほとんど検出されなかった。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物 M03 又は M04 の生成、②脱イオウによる代謝物 M17 の生成、③代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化により生じる代謝物 M20、M21、M30 又は M31 とその後のグルクロン酸抱合による代謝物 M27、M32 の生成と考えられた。(参照 1、2、90、95)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	性別	試料	プロチオコナゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M40(2.3)、M34(0.8)、M35(0.8)
			糞	1.4	M21(5.3)、M30(5.0)、M31(3.6)、M17(3.5)、M20(1.4)、M02(1.3)、M09(0.4)、M08(0.3)、
		雌	尿	0.5	M03 又は M04(4.5)、M34(1.4)、M40(0.8)、M35(0.2)、M17(0.1)
			糞	21.1	M17(13.2)、M02(4.4)、M21(2.6)、M06(1.6)、M09(1.5)、M31(1.2)、M30(1.1)M20(1.1)、M08(0.6)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.04	M40(0.9)、M34(0.3)、M35(0.2)、M03 又は M04(0.1)、M17(0.02)
			糞	22.3	M17(13.5)、M02(7.7)、M09(2.6)、M21(2.4)、M20(1.8)、M30(1.2)、M31(0.8)、M08(0.7)、M06(0.4)
		雌	尿	1.0	M03 又は M04(7.7)、M34(0.6)
			糞	19.4	M17(17.7)、M02(8.2)、M09(2.7)、M21(2.0)、M20(1.8)、M31(1.2)、M30(0.9)
[phe- ¹⁴ C] プロチオ	5 mg/kg 体重	雄	尿	—	M34(0.7)、M35(0.5)
			糞	10.6	M17(6.7)、M30(2.9)、M21(2.3)、M02(2.0)、

コナゾール	(単回)				M31(2.0)、M20(1.1)、M06(0.7)、M09(0.7)、M08(0.4)
	2 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	—	M34(0.5)、M35(0.2)
			糞	13.1	M21(5.5)、M30(5.1)、M17(3.7)、M02(3.0)、M31(2.7)、M20(2.2)、M06(1.0)、M09(1.0)、M08(0.5)
	雌	尿	0.9	M03 又は M04(3.9)、M34(1.0)	
糞		9.9	M17(15.5)、M02(3.0)、M08(0.6)、M09(1.0)、M20(1.4)、M21(3.6)、M30(4.5)、M31(1.8)、		
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	4.6	M03 又は M04(45.5)、M27+M32+M38(9.5)、M02(1.9)、M17(0.4)
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	3.4	M03 又は M04(46.6)、M27+M32+M38(7.9)、M02(2.2)、M17(0.5)

—：検出されなかった。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]で得られた尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

性別、投与量及び投与回数によらず、放射能の回収率は 90～108%TAR であった。総排泄量は 90～100%TAR であり、投与放射能は、主に糞中に排泄された。尿中排泄量は雌の方が雄より僅かに多かった。呼気への排泄はほとんど認められなかった（投与後 48 時間で 0.06%TAR）。（参照 1、2、90、95）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 168 時間)				[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	10.5	16.0	3.7	11.8	4.6	5.1	10.2
糞	84.5	78.4	95.9	87.8	85.4	93.2	86.8
総排泄量	95.0	94.4	99.6	99.6	90.0	98.3	97.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 8 匹）に[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回十二指腸内投与又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 20 匹）に[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回経口投与して、

胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能の 80～90%TAR が胆汁から回収され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 1、2、90、95）

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)	[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 6 時間)
胆汁	90.2	82.2
尿	2.0	1.2
糞	1.3	1.5
総排泄量	93.5	84.9

(2) ラット(ii)

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 4 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて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 6 に示されている。

雄では投与 1 時間後にほとんどの臓器及び組織で放射能濃度が最大となり、雌では雄より吸収が遅延し、投与 8 時間後に最大となった。最高濃度は肝臓で認められ、次いで腎臓 (腎髄質又は腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪又は腎周囲の脂肪) で高濃度の残留が認められた。甲状腺及び副腎における残留放射能濃度も比較的高かった。いずれの臓器及び組織においても、放射能の消失は速やかであり、ほとんどの臓器及び組織の投与 24 時間後における残留放射能濃度は最高濃度の 1/2 未満まで減少し、投与 168 時間後では定量限界に近く、最高濃度の約 10% 未満まで減少した。（参照 1、3、90、95）

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	雄：投与 1 時間後／雌：投与 8 時間後	投与 168 時間後
雄	肝臓(1.78)、腎髄質(0.64)、褐色脂肪(0.36)、腎皮質(0.3)、腎周囲脂肪(0.29)、副腎(0.27)、甲状腺(0.23)、膀胱(0.11)、血液(0.11)	肝臓(0.17)、腎髄質(0.02)、腎皮質(0.02)、皮膚(0.01)、血液(0.01)
雌	肝臓(0.86)、膀胱(0.63)、甲状腺(0.29)、褐色脂肪(0.25)、腎髄質(0.21)、副腎(0.14)、腎周囲脂肪(0.13)、血液(0.13)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、腎髄質(0.01)、副腎(0.01)、腎皮質(0.01)、肺(0.01)、皮膚(0.01)、血液(0.01)

(3) ラット (代謝物 M17)

Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 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。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与 1.49 時間後に C_{\max} に達した。その後 2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆され、放射能の消失半減期は 44.3 時間と算出された。（参照 1、4、90、95）

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]M17
T_{\max} (hr)	1.49
C_{\max} (μg/mL)	0.052
$T_{1/2}$ (hr)	44.3
AUC (hr・μg/mL)	1.54

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (3)④b.]の胆汁及び尿中排泄率の合計から得られた吸収率は少なくとも 90.6%であった。（参照 1、4、90、95）

② 分布

排泄試験[1. (3)④a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（雄 10 匹）に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

1 mg/kg 体重投与群の投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 48 時間後の動物体における放射能の残留量は約 5%**TAR** と少なかった。肝臓で最も高濃度の放射能が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球、肺であった。それ以外の臓器及び組織における残留放射能濃度は 0.002~0.009 μg/g と低く、M17 の関連成分が臓器及び組織中に蓄積する可能性は示唆されなかった。（参照 1、4、90、95）

表 8 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与 48 時間後
肝臓(0.68)、胃腸管(0.16)、腎臓(0.06)、赤血球(0.03)、肺(0.01)、血漿(0.01)

③ 代謝

胆汁中排泄試験[1. (3)④b.]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量

試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中に最も多く検出された代謝物は、M55 及び M56 と推定された。そのほかに代謝物 M27、M38、M51、M52 及び M53 が検出された。

主要代謝経路は、①フェニル基の酸化的水酸化により生じる代謝物 M26 のグルクロン酸抱合による代謝物 M27 の生成、②フェニル基の水酸化による代謝物 M51 及び M55 の生成とそのグルクロン酸抱合による代謝物 M52 及び M56 の生成と考えられた。(参照 1、4、90、95)

表 9 投与後 48 時間における胆汁中の代謝物 (%TAR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
胆汁	—	M55+M56 ^a (14.5)、M53+M38(9.3)、M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M55+M56 ^a (3.1)

—：検出されなかった a：M55 及び M56 の立体異性体と推定された。

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 48 時間で投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄され、呼気中排泄はほとんど認められなかった。(参照 1、4、90、95)

表 10 投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	排泄試験	呼気排泄試験
呼気	/	0.2
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
総排泄率	79.1	84.4

/：該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 5 匹）に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間で 85%TAR が胆汁から回収され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。(参照 1、4、90、95)

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]M17
胆汁	85.0
尿	5.6
糞	2.0
総排泄率	92.6

(4) ヤギ (ii)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日 (246 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} (1.70 µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。 $T_{1/2}$ は 5.3 時間で、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.1 µg/mL まで減少した。(参照 1、5、90、95)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.042 及び 0.071 µg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.02 及び 0.026 µg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 1、5、90、95)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、腎臓 (6.76 µg/g) 及び肝臓 (6.09 µg/g) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.15~0.17 及び 0.08~0.10 µg/g であった。可食部における残留量は約 1%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 1、5、90、95)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 12 に示されている。

乳汁中では未変化のプロチオコナゾールを含め 12 成分が同定された。乳汁中の主要成分は代謝物 M03 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の分布は比較的類似し、主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M03 で

あった。ほかに肝臓では代謝物 M09、脂肪では代謝物 M17 が多く検出された。
(参照 1、5、90、95)

表 12 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコ ナゾール	代謝物
乳汁	0.9	M03 ^a (12.0)、M22+M32+M38(3.8)、M17(2.8)、M34(2.4)、M09(2.1)、 M18(2.0)、M14(2.0)、M02(1.3)
肝臓	12.9	M09(11.2)、M03 ^a (10.0)、M11(5.1)、M35(5.0)、M02(2.8)、M10(2.4)、 M21(1.5)、M32(1.5)、M17(1.2)
筋肉	13.4	M03 ^a (14.8)、M11(5.4)、M09(4.9)、M17(3.0)、M10(2.1)、M02(1.1)
腎臓	18.0	M03 ^a (34.3)、M11(7.4)、M10(4.0)、M09(3.1)、M02(2.6)、M17(1.3)
脂肪	13.3	M17(19.0)、M03 ^a (10.1)、M09(3.6)、M11(3.2)、M10(2.5)、M02(0.8)

^a : 代謝物 M20 が<0.7~1.8%含まれると推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、66.6%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 42.4%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行率は極めて少なく、0.02%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17%TAR(単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 1、5、90、95）

(5) ヤギ ([tri-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日 (195 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} (2.47 µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。T_{max} は 0.57 時間、C_{max} は 2.58 µg/mL、T_{1/2} は 7.7 時間と算出され、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.19 µg/mL まで減少した。（参照 1、6、90、95）

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.127 及び 0.242 µg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.080 及び 0.151 µg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可

能性は低いと推察された。（参照 1、6、90、95）

③ 可食部における残留量

と殺時（最終投与 5 時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、肝臓（6.25 µg/g）及び腎臓（4.51 µg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.11～0.21 及び 0.12～0.14 µg/g であった。可食部における残留量は約 1% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照 1、6、90、95）

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 13 に示されている。

乳汁中では未変化のプロチオコナゾールを含む 7 成分が同定された。乳汁中の主要成分は代謝物 M48 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。主要成分は未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03 及び M11 であった。ほかに筋肉では代謝物 M48、脂肪では代謝物 M17 が多く検出された。（参照 1、6、90、95）

表 13 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	3.2	M48(41.1)、M03 ^a (4.4)、M01(4.4)、M11(3.6)、M09(3.3)、M17(1.4)
肝臓	16.8	M09(11.0)、M54(6.5)、M03 ^a (6.1)、M11(5.0)、M17(4.9)、M02(4.6)、その他の代謝物の硫酸抱合体(3.9)、M21(2.9)、M48(2.0)、M06(0.6)
筋肉	7.2	M48(29.6)、M03 ^a (13.6)、M11 ^b (8.0)、M02+M09 ^c (5.3)、M17(0.9)
腎臓	19.5	M03 ^a (33.9)、M11 ^b (11.6)、M48(9.0)、M09(3.6)、M02(3.4)、M17(3.0)
脂肪	16.1	M17(15.1)、M48(12.4)、M03 ^a (11.9)、M11(11.2)、M02+M09 ^c (8.3)

a：代謝物 M20 が少量含まれると推定された。

b：代謝物 M10 及びその他のプロチオコナゾール水酸化体のグルクロニドと推定された。

c：代謝物 M02 及び M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

ヤギにおけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物 M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とグルクロン酸抱合による代謝物 M11 の生成、③脱イオウによる代謝物 M17 の生成、④代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M21 及び M31 の生成とグルクロン酸抱合による代謝物 M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は代謝物 M21 のフェニル基の酸化による代謝物 M14 又は M55 の生成、⑥トリアゾール環の開裂による

代謝物 M48 (チオシアネート) の生成と推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時 (最終投与 5 時間後) までに、58.8% TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 34.5% TAR、糞中排泄率は 24.2% TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、0.03% TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17% TAR (単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 1、6、90、95)

(6) ヤギ (代謝物 M17)

泌乳ヤギ (Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭) に、[phe-¹⁴C]M17 を 10 mg/kg 体重/日 (195 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max} (2.0 $\mu\text{g/mL}$) に達した後、速やかに減少した ($T_{1/2}$: 8.3 時間)。投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.144 $\mu\text{g/mL}$ まで減少した。(参照 1、7、90、95)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.270 及び 0.282 $\mu\text{g/mL}$ であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.074 及び 0.084 $\mu\text{g/mL}$ に減少した。したがって、未変化の M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性は低いと推察された。(参照 1、7、90、95)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、肝臓 (18.4 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (19.0 $\mu\text{g/g}$) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.22~0.24 及び 0.23~0.28 $\mu\text{g/g}$ であった。可食部における残留量は 1.9% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 1、7、90、95)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 14 に示されている。

乳汁中から未変化の M17 は検出されなかった。乳汁中の主要成分は、代謝物 M59、M60 と M61 の混合物であった。ほかに代謝物 M55、M56 及び M18 も比較的多く検出された。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出されたが、定量的分布は異なっていた。各試料中の主要成分は、肝臓では未変化の M17 及び代謝物 M21、腎臓では代謝物 M18 及び M55、筋肉中では代謝物 M55 及び M56、脂肪中では未変化の M17、代謝物 M55 及び M21 であった。（参照 1、7、90、95）

表 14 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	M17	代謝物
乳汁	—	M59+M60+M61(44.0)、M18(6.2)、M56(5.5)、M55(5.4)、M38/M22(5.1)、M32+M57+M58(2.6)、M31(1.6)、M30(1.4)
肝臓	31.2	M21(8.4)、M55 ^c (5.8)、M30 ^a (4.8)、M38/M22(2.8)、M32+M57+M58(2.7)、M31 ^b (2.2)、M56(1.2)、M20(1.0)
腎臓	7.7	M18(24.1)、M55(21.0)、M38/M22(7.3)、M32+M57+M58(4.9)、M21(4.1)、M56(1.6)、M20(1.2)
筋肉	1.8	M55(20.9)、M56(10.8)、M32 ^e (5.9)、M22(5.8)、M38(5.2)、M20(4.8)、M18 ^d (3.6)、M21(3.0)、M30(2.8)、M31 ^e (1.7)
脂肪	13.9	M55(22.9)、M21(14.6)、M31(5.4)、M32+M57+M58(5.3)、M22(4.7)、M56(4.3)、M18/M38(4.2)

—：検出されず。

a：代謝物 M18 が含まれることが示唆された。

b：代謝物 M24 が含まれることが示唆された。

c：脱チオ-4,5-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニドも含まれることが示唆された。

d：代謝物 M32 及び M57 も含まれることが示唆された。

e：代謝物 M20 が微量含まれることが示唆された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、73.9%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 53.1%TAR で、糞中排泄率は 20.7%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、0.05%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 21～23%TAR が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 1、7、90、95）

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

春小麦（品種：Kadett）の種子に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールをアセトニトリルに溶解し、7.97 µg/種子（通常量）又は 39.9 µg/種子（5 倍量）の用量で処理し、処理当日に播種し、処理 57 日後に青刈り茎葉を、110 日後に飼料用茎葉を、処理 153 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 15 に示されている。通常量処理区では、いずれの試料においても残留放射能濃度は 0.03 mg/kg 以下と低かったため、詳細な分析は実施されなかった。5 倍量処理区では、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び収穫期の麦わらの残留放射能 (0.07~0.28 mg/kg) の 75~85%が抽出されたが、その約 50%が水相に留まり、有機溶媒に移行した放射性成分のみの同定を行った。青刈り茎葉及び飼料用茎葉の抽出液からそれぞれ 8 成分、麦わらから 10 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は青刈り茎葉では代謝物 M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では代謝物 M17、麦わらでは代謝物 M28 及び M17 であった。玄麦中の残留放射能量は少なかったため分析は実施されなかった。水溶性画分の残留放射能の同定は実施されていないので全体の同定率は 33%以下であった。(参照 1、8、90、95)

表 15 種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理区	試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
通常量	青刈り茎葉	0.02		
	飼料用茎葉	0.02		
	麦わら	0.03		
	玄麦	0.008		
5 倍量	青刈り茎葉	0.07	0.4	M20+M21(12.0)、M17(10.9)、M05 ^a (2.1)、M23(1.5)、M24(1.5)、M08(1.3)、M07(0.6)
	飼料用茎葉	0.09	0.8	M17(6.4)、M20+M21(3.8)、M24(2.5)、M23(1.8)、M05 ^a (1.5)、M47(0.8)、M07(0.2)、M25(0.2)
	麦わら	0.28	0.6	M17 ^b (11.7)、M28 ^a (10.6)、M21(3.8)、M24(3.3)、M23(2.9)、M20(2.4)、M47(1.4)、M25(0.8)、M07(0.4)
	玄麦	0.01		

^a : 仮同定

^b : 抱合体含む。

(2) 小麦②

春小麦 (品種 : Kadett) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量 (200 g ai/ha) の 10%過剰量 (220 g ai/ha) の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、26 日後に飼料用茎葉を、処理 48 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 16 に示されている。青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらから 13 成分が、玄麦からは 8 成分が同定

された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物として M17 がいずれの部位からも 10%TRR を越えて検出された。ほかに代謝物 M08、M20、M21、M24 及び M28 が比較的多く検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。玄麦中の残留放射能の約 40%の非抽出残留物をジアスターゼで処理して 14.7%が可溶化されたが、ジクロロメタン相には分配されなかった。（参照 1、9、90、95）

表 16 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
青刈り茎葉	10.5	3.3	M17(35.4)、M28(8.6)、M07(7.1)、M08(6.9)、M24(4.5)、M05(2.5)、M20(2.4)、M21(1.2)、M23(1.1)、M26(0.1)
飼料用茎葉	8.9	2.6	M17 ^c (20.7)、M24(9.4)、M20(8.5)、M21(6.7)、M08(5.1)、M25(4.6)、M07(3.3)、M28(2.6)、M23(1.2)、M05(0.9)、M47(0.7)、M26(0.5)
麦わら	26.7	3.7	M17 ^c (29.0)、M07(8.4)、M28(7.3)、M08(6.1)、M24(5.8)、M20(2.9)、M21(2.7)、M25 ^a (2.0)、M47(1.8)、M05(1.3)、M23(1.2)、M26(0.7)
玄麦	0.08	1.0	M17(15.9)、M28(8.4)、M24(2.8)、M05(1.3)、M08(1.3)、M20+M21 ^b (1.1)

a : ベンジルプロピオジオールと明確に分離せず、個別の定量ができなかった。

b : M20 と M21 の合量、明確に分離できなかった。

c : 抱合体を含む。

(3) 小麦③

春小麦（品種：Butte）に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量の 1.4 倍量に相当する量として合計 470 g ai/ha（1 回目：178 g ai/ha、2 回目：292 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回処理し、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉を、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理[2. (2)]と比べて多量の放射能が玄麦から検出された。

青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらのいずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は M17、M41 又は M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M17 は検出されず、主要代謝物として代謝物 M41 及び M43 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは作物のいずれの部位からも検出されなかった。（参照 1、10、90、95）

表 17 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
青刈り茎葉	7.96	5.0	M17(18.8)、M41(12.0)、M28 ^a (3.4)、M25(2.9)、M42(2.8)、M39 ^a (2.2)、M26(2.0)、M08(2.0)、M32 ^a (1.9)、M43(1.4)、M45(1.0)、M19/M12 の混合画分(0.7)、M42/M43 の混合画分(0.4)
飼料用茎葉	11.2	2.9	M41(24.8)、M17(11.8)、M42(7.6)、M24(6.8)、M28 ^a (6.3)、M43(4.5)、M45(2.0)、M19/M12 の混合画分(2.0)、M42/M43 の混合画分(1.7)、複数成分 ^c (1.7)、M08(1.0)
麦わら	7.94	6.1	M17(8.8)、M42(7.7)、M24(6.2)、M26 ^b (5.5)、M28 ^{a,b} (5.0)、M43(4.6)、M41(4.0)、複数成分 ^c (2.2)、M45(2.1)、M25(2.1)、M44(1.6)、M42/M43 の混合画分(0.7)、M08(0.6)
玄麦	4.97	—	M41(71.1)、M43(19.0)、M42(0.4)

—：検出されず。

a：複数の異性体を含む。

b：酸加水分解抽出液から検出された M26 の量を M28 に加えた。

c：熱水抽出画分に認められ、明確に分離できなかったプロチオコナゾール、代謝物 M08、M17、M25、M40、M41 及び M42 の総量。

(4) らっかせい①

らっかせい（品種：Georgia Green）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（812 g ai/ha）の 10%過剰量（893 g ai/ha）の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20～22 日間隔で計 3 回散布し、成熟期（最終処理 21 日後）に子実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 12 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M37 であり、ほかに代謝物 M15、M16 及び M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、約 50%TRR が脂肪酸中に取り込まれた。子実における主要代謝物は M36 及び M37 であった。（参照 1、11、90、95）

表 18 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	108	1.8	M17(28.2)、M37(14.1)、M15+M16(7.4)、 M20(7.3)、M36(5.2)、M05 ^a (3.2)、M07(2.1)、 M21(2.0)、M08(1.6)、M28 ^{a,b} (1.2)
子実 (ヘキサ ン還流抽出)	0.30	—	脂肪酸(42.6)、M37(12.2)、M36(5.4)、 M28 ^{a,b} (3.4)、M07(1.5)
子実 (MSPD 法)	0.29	—	脂肪酸(47.8)、M36(9.0)、M37(7.6)、 M28(1.0)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

(5) らっかせい②

らっかせい（品種：Georgia Green）に、乳剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、推奨使用量（812 g ai/ha）の 10%過剰量（893 g ai/ha）の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに 20～22 日間隔で計 3 回散布し、成熟期（最終処理 14 日後）に子実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 であり、ほかに代謝物 M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、主要代謝物として M41 及び M42 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは茎葉部及び子実からは検出されなかった。（参照 1、12、90、95）

表 19 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	47.4	6.6	M17(23.6)、M28 ^{a,b,c} (7.6)、M20(6.6)、M29 ^{a,c} (6.0)、 M05 ^a (5.4)、M37(4.2)、M08(3.6)、M21(3.0)、 M07(2.7)、M39(1.7)、M15+M16 ^c (1.5)、M45(1.5)、 M41(1.2)、M43(0.7)、M42(0.6)、M44 ^a (0.5)
子実 (MSPD 法)	1.40	—	M41(47.8)、M42(24.5)、M17(6.2)、脂肪酸(3.0)、 M43(1.2)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

c：複数の異性体の含量。

(6) てんさい①

てんさい（品種：Holly Hybrids）に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（単回推奨使用量：200 g ai/ha）の 1.44 倍量（4 回合計で 1,150 g ai/ha）の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回処理し、成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 8 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、ほかに代謝物 M12 及び M13 が含量で 10%TRR 検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、2 種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17（57.3%TRR）であった。

（参照 1、13、90、95）

表 20 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	4.33	7.5	M17(28.8)、M36 ^a (10.5)、M12 ^a (8.1)、 M28 ^a (5.1)、M08(2.0)、M13 ^a (1.9)、M24(1.6)
根部	0.12	—	M17(57.3)、M08(2.5)

—：検出されず。

^a：仮同定成分、複数の異性体を含む。

(7) てんさい②

てんさい（品種：Holly Hybrids）に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（単回推奨使用量：200 g ai/ha）の 1.45 倍量（4 回合計で 1,160 g ai/ha）の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回散布し、成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 21 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 13 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、ほかに代謝物 M12 及び M28 が比較的多く検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、4 種類の代謝物が検出された。根部において代謝物 M17 及び M41 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは検出されなかった。（参照 1、14、90、95）

表 21 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコ ナゾール	代謝物
茎葉部	5.15	5.1	M17(19.2)、M36 ^{a,b} (9.9)、M28 ^a (6.5)、 M12 ^{a,b} (6.1)、M45+M46(5.1)、M07(4.0)、 M42(4.0)、M44 ^b (3.8)、M08(2.0)、M41(1.6)、 M26(1.2)
根部	0.13	—	M41(29.3)、M17(25.5)、M36 ^{a,b} (5.4)、M08(1.5)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：複数の異性体を含む。

植物体内におけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①イオウの酸化による代謝物 M07 の生成とその後のイオウの脱離による代謝物 M17 の生成、②代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M20 又は M21 の生成と M28 の生成、③代謝物 M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④プロチオコナゾール又は代謝物 M17 のトリアゾールの脱離によるベンジルプロピルジオールの生成とその抱合体（代謝物 M47）及び M41 の生成、⑤代謝物 M41 の M42 又は M43 への変換と推定され、ほかに、らっかせいにおいては、代謝物 M07 のフェニル基の水酸化による代謝物 M15 及び M16 の生成並びにてんさいにおいては、代謝物 M36 の生成であると推定された。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、砂壤土（ドイツ）及びシルト質埴壤土（米国）に、0.267 mg/kg 乾土となるように添加し、暗条件下、20℃で最長 120 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 22 に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少した。それに伴い、未抽出残留物及び ¹⁴CO₂ が増加した。未抽出残留物は処理 14 日後に最大（約 41～45%TAR）となった後、試験終了時には減少したことから、未抽出残留物も分解を受ける可能性が示唆された。

未変化のプロチオコナゾールは、処理直後の約 82%TAR から速やかに減少し、1 日後には 40%未満まで減少した。好氣的土壌中における主要分解物は M17 であった。分解物 M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 3 日後には最大約 20～40%TAR まで増加した。未変化のプロチオコナゾールは処理 3 日後以降も減少したが、分解物 M17 の量は増加しなかったことから、分解物 M17 も土壌中で徐々に分解を受けることが推定された。少量分解物として M06、M07 及び M08 が同定された。これらの分解物も試験期間中の

いずれかの時点まで増加後、120 日後には減少した。

プロチオコナゾールの推定半減期は、砂壌土で 1.2 日、シルト質埴壌土で 21 日と算出された。（参照 1、15、90、95）

表 22 好氣的土壤における放射能分布（%TAR）

土壤	砂壌土		シルト質埴壌土	
	1	120	1	120
総抽出放射能	62.0	57.3	64.6	44.9
プロチオコナゾール	15.2	3.1	38.8	10.5
M06	3.8	1.7	3.4	1.5
M07	—	3.0	—	3.8
M08	<0.1	1.7	0.5	2.4
M17	38.6	42.3	15.0	18.5
M26	—	1.4	—	2.2
¹⁴ CO ₂	0.4	4.1	<0.1	5.5
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.6	35.6	30.7	46.2

—：検出されず。

（2）好氣的土壤中運命試験②

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、シルト土壤（ドイツ）及び壤質砂土（米国）に 0.267 mg/kg 乾土となるように添加し、暗条件下、20°Cで最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 23 に示されている。

いずれの土壤においても、抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って未抽出残留物及び ¹⁴CO₂が増加した。¹⁴CO₂の生成量は、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区の方が[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区より多かった。

未変化のプロチオコナゾールは、いずれの土壤でも処理直後の 73～96%TAR から速やかに減少し、1 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満まで、壤質砂土では約 50%TAR まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 及び M06 であった。分解物 M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 7 日後にはシルト土壤で約 50%TAR、壤質砂土で約 30%TAR まで増加した。その後は徐々に分解を受け、処理 365 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満、壤質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。分解物 M06 はシルト土壤で処理 1 日後（11～13%TAR）、壤質砂土で処理 7 日後（14～15%TAR）に最大となったが、処理 365 日後には 10%TAR 未満まで減少した。少量分解物として M07 及び M08 も同定された。

プロチオコナゾールの推定半減期は、シルト土壤で約 0.3 日、壤質砂土で約 1

日と算出された。(参照 1、16、90、95)

表 23 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壌	シルト土壌				壤質砂土			
	[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	
処理後日数 (日)	1	365	1	365	1	365	1	365
総抽出放射能	68.4	25.0	68.7	33.4	74.3	47.9	76.3	54.1
プロチオコナゾール	7.9	<2.0	9.0	5.9	46.3	2.3	52.1	4.6
M06	11.3	2.8	12.8	3.1	6.6	7.1	6.4	7.6
M07	—	3.1	—	3.3	—	<2.0	—	2.3
M08	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0
M17	39.8	6.3	38.8	6.1	14.3	21.9	11.7	23.7
M20	<2.0	<2.0	<2.0	—	—	<2.0	—	<2.0
M23	<2.0	2.9	<2.0	2.3	—	<2.0	—	<2.0
M40	/	/	—	—	/	/	—	<2.0
M50	—	<2.0	/	/	—	<2.0	/	/
¹⁴ CO ₂	0.2	17.9	<0.1	5.3	0.1	6.1	<0.1	0.7
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.2	47.3	30.3	56.4	20.6	38.2	22.1	42.8

—：検出されず。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 4 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25°C で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは 7 日間の試験期間中ほとんど分解せず、いずれの pH でも試験終了時の残存量は 90%TAR 以上であり、加水分解に対して安定であった。pH 4 の酢酸緩衝液では分解物 M17 が僅かに増加 (処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR) した。(参照 1、17、90、95)

(2) 水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、4.5 mg/L となるように添加した後、25°C で 18 日間キセノン光 (平均光強度：750 W/m²、波長：300~800 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは光照射で比較的速やかに分解し、照射 11 日後には 1%TAR 未満まで減少した。プロチオコナゾールの分解と共に分解物 M17 が増

加し、照射 11 日後に最大 (54~56%TAR) となり、その量は試験終了時までほとんど変わらなかった。分解物 M49 も照射 11 日後に最大 (10~13%TAR) となり、その後減少した。ほかに[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールに特有な分解物として、M40 が照射 18 日後に最大 11.9%TAR 検出された。いずれの標識体処理においても、少量の ¹⁴CO₂ (0.5~3%TAR) が生成された。

プロチオコナゾールの水中光分解における推定半減期は 47 時間と算出された。(参照 1、18、90、95)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、プロチオコナゾールを代謝物 M17 (脱チオ) に変換した後に分析しており、残留値を両成分の合量で示した。

結果は別紙 3 に示されている。プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の合量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したブルーベリー (果実) の 1.07 mg/kg であった。(参照 1、19、90、91、95、96、97、98)

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛①

泌乳牛 10 頭 (ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭) に、プロチオコナゾールを 9.9 mg/kg 飼料 (0.5 倍量)、29.5 mg/kg 飼料 (1.5 倍量) 及び 98.4 mg/kg 飼料 (5 倍量) に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日後に乳汁を、と殺時に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4①に示されている。

乳汁中においては、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 の合量は投与 1 週間で定常状態となり、98.4 mg/kg 飼料投与群の乳汁中にプロチオコナゾールが 0.0029~0.0061 µg/g、代謝物 M09 及び M17 が検出限界未満 (0.003 µg/g 未満及び 0.001 µg/g 未満) であった。29.5 mg/kg 飼料投与群では、プロチオコナゾールが検出限界未満 (0.001 µg/g 未満) ~0.0026 µg/g、M09 及び M17 が検出限界未満 (0.003 µg/g 未満及び 0.001 µg/g 未満) であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、98.4 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大 0.790 µg/g (腎臓)、M09 が最大 0.518 µg/g (肝臓) 及び M17 が最大 0.0297 µg/g (肝臓) 認められた。29.5 mg/kg 飼料投与群にお

いて、プロチオコナゾールは最大で 0.176 $\mu\text{g/g}$ (腎臓)、M09 は最大で 0.181 mg/g (肝臓) 及び M17 は最大で 0.0113 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 認められた。9.9 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大 0.0631 (肝臓)、M09 は最大で 0.0539 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 及び M17 は最大で 0.007 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 認められた。(参照 1、20、90、95)

② 乳牛②

泌乳牛 10 頭 (ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭) に代謝物 M17 を 5.1 mg/kg 飼料 (1.3 倍量)、29 mg/kg 飼料 (7.3 倍量) 及び 125 mg/kg 飼料 (31 倍量) に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 3、5、7、10、12、14、17、19、21、24、26、27 及び 28 日後に乳汁を採取し、最終投与 15~17 時間後にと殺して、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、代謝物 M17、M20 及び M21 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 4②に示されている。

乳汁中の代謝物 M17、代謝物 M20 及び代謝物 M21 の含量は 5.1 及び 29 mg/kg 飼料投与群において定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満であり、125 mg/kg 飼料投与群においては投与開始 1 週で定常状態となり、試験期間を通じて残留量は僅か (0.008~0.012 $\mu\text{g/g}$) であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、125 mg/kg 飼料投与群においては、代謝物 M17 が最大で 1.19 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.477 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 及び代謝物 M21 が最大 0.383 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。29 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 M17 が最大 0.178 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.0635 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 及び代謝物 M21 が最大 0.0853 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。5.1 mg/kg 飼料投与群では、代謝物 M17 が最大 0.0303 $\mu\text{g/g}$ (肝臓)、代謝物 M20 が 0.0132 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) 及び代謝物 M21 が最大で 0.0192 $\mu\text{g/g}$ (腎臓) 認められた。(参照 1、21、90、95)

7. 原体を用いた毒性試験

(1) 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

プロチオコナゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 1、22~24、90、95)

表 24 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)		投与量 (mg/kg 体重) 及び観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 5,000 mg/kg 体重：下痢、活動性低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：2,000 2,000 mg/kg 体重：皮膚発赤、痂皮（雌） 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露量：4.99 mg/L 粗毛、立毛、呼吸緩徐、努力性呼吸、 鼻汁、活動性低下 死亡例なし
		>4.99	>4.99	

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

② 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。一般状態及び FOB において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、軟便とそれに関連したと思われる肛門周囲の汚れが認められた。また、750 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌において、自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。

死亡率、体重変化、剖検及び病理組織学的検査（神経組織）においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量低下等、雌で軟便及び肛門周囲の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、25、90、95）

（3）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギ（一群雄 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 26、27）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、陰性であった。（参照 1、28、90、95）

(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 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。また、各群雌雄各 5 匹を衛星群とし、投与開始 4 週後に免疫学的検査が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で EH 及び UDP-GT、同投与群の雌で EH の増加が認められた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、25、90、95）

表 25 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・飲水量増加（投与 1 週以降）・T.Chol 増加・尿中蛋白濃度増加・脾絶対及び比重量減少・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大・腎好塩基性尿細管（増悪化）	<ul style="list-style-type: none">・飲水量増加（投与 1 週以降）・T.Chol 増加、TG 減少・尿中蛋白濃度増加・肝絶対及び比重量増加・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以下	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）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で UDP-GT の増加、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ECOD、EROD 及び EH の増加、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、ECOD、EROD、ALD 及び GST の増加が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、30、90、95）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 26 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
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Alb 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死、門脈周囲性肝細胞脂肪化
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞質細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群はさらに雌雄各 4 匹を回復群とし、90 日間投与した後、8 週間の休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝 EH の増加が認められた。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群及び回復群に認められた腎臓の病変は、腎皮質、時に髄質にかけて限局性から多発性の間質の線維化を伴う慢性的な炎症像を示した。多くの病巣には炎症性細胞浸潤がみられ、隣接する尿細管に時として代償性と考えられる過形成様の変化を呈した。被膜に隣接する病巣にはのう胞が観察された。

回復群においては、主群で認められたほとんどの変化は回復したが、腎臓の病理組織学的変化については回復が認められなかった（のう胞：雄 1 例、間質性腎炎：雄 2 例、雌 1 例）。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で間質性腎炎（急性及び慢性）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、31、90、95）

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び GGT 増加 ・T₄減少 ・肝及び腎比重量増加 ・腎のう胞（皮質）、腎尿細管上皮変性（上皮細胞肥大及び核濃縮を伴う融解） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、ALP 及び GGT 増加 ・T₄減少 ・肝、腎及び胸腺比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・間質性腎炎（急性及び慢性）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜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 28 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿による被毛の汚れ等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、32、90、95）

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔周囲着色[§]（投与 25 日以降） ・自発運動量及び移動運動量減少（いずれも投与 4 週） 	<ul style="list-style-type: none"> ・口腔周囲着色[§]（投与 74 日以降） ・自発運動量（投与 4 週）及び移動運動量減少（投与 4 週及び 13 週）
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿による被毛の汚れ（投与 18 日以降） ・体重増加抑制[§]（投与 7 日以降） 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿による被毛の汚れ（投与 25 日以降）
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

⑤ 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮〔原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週（投与 3 週後まで）及び 7 日/週（投与第 4 週）〕投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

いずれの検査項目においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、33、90、95）

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、34、90、95）

表 29 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加（投与 11 週以降）、流涎（投与 13 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 13 週以降） ・ 飲水量増加（投与 1 週以降） ・ Hb 減少 ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN 及び Cre 増加、TP 及び Alb 減少、T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿比重、尿中蛋白濃度、尿 pH 減少及び尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ 慢性腎症増悪化 ・ 膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加（投与 11 週以降）、流涎（投与 32 週以降） ・ 体重増加抑制（投与 24 週以降） ・ 飲水量増加（投与 1 週以降） ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN 及び Cre 増加、Glu 及び T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿 pH 減少及び尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化 ・ 慢性腎症増悪化 ・ 膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、40 及び 125 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等、雌で腎結晶様物質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、35、90、95）

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • AST 及び Cre 増加 • 肝比重量増加 • 腎結晶様物質沈着（炎症部位） • 肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞色素沈着（鉄由来） 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制（投与 1～52 週） • 肝及び腎比重量増加 • 腎慢性炎症 • 肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞色素沈着（鉄由来）
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制（投与 1～52 週） • ALP 増加 • 腎慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> • 腎結晶様物質沈着（炎症部位） • ALP 増加
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。750 mg/kg 体重/日投与群については、試験途中で毒性が強く現れたことから、雄では投与 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌では投与 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に用量が下げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

眼科学的検査において、750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で水晶体水性裂の発生頻度が増加し、雄においても有意差はないものの増加傾向が認められた。この変化は、白内障の前兆と考えられる変化であり、ラットの加齢に伴って発現しやすいことが知られているため、検体による特異的な毒性変化ではなく、同群に生じている全身的な毒性影響の二次的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で、膀胱の移行上皮細胞過形成が認められた。この病変には炎症を伴う例が認められ、これは尿沈渣で観察された黄褐色の球状の結晶物に起因した刺激又は擦過に関連した変化の可能性が示唆された。

750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、鼻腔の炎症、肺の誤嚥性炎症、膵臓の血管周囲炎/動脈炎、精巣の精細管萎縮、精巣上体の乏精子症、前立腺萎縮の発生頻度が増加したが、これらは途中死亡例で多くみられており、全身状態の悪化に伴った変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、36、90、95）

表 31 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500(雄)、 750/625(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加（18 か月以降） ・蒼白（投与 54 週以降）、削瘦（投与 4 週以降）、鼻口部血液付着（投与 57 週以降）及び一般状態悪化（投与 4 週以降） ・体重増加抑制（投与 1、2 週及び 11 週以降） ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・ALP 及び T.Bil 増加、BUN 及び Cre 増加、Glu、TP 及び Alb 減少、T.Chol 増加、カルシウム及び無機リン増加 ・尿量及び尿蛋白量増加、尿比重及び尿 pH 減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝比重量増加及び腎比重量増加 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膀胱移行上皮細胞過形成 ・上皮小体び慢性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加（12～18 か月） ・蒼白（投与 39 週以降）、削瘦（投与 11 週以降）、鼻口部血液付着（投与 35 週以降）、一般状態悪化（投与 26 週以降）及び排尿行動増加（投与 11 週以降） ・体重増加抑制（投与 3 週、29 週以降） ・飲水量増加（投与 1 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加及びカルシウム増加 ・尿量増加及び尿比重減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う）、変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・慢性腎症増悪化 ・膀胱移行上皮細胞過形成
50 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加（投与 11 週以降） ・小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・慢性腎症増悪化 ・T₄低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・T₄低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 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 1、37、90、95）

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う） 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） 腎尿細管変性/再生、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制¹⁾ 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大（好酸性化を伴う） 腎尿細管変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制²⁾ 肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾: 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 10 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降に認められた。

²⁾: 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降に認められた。

（6）生殖発生毒性試験

① 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（CrI:WI(HAN)BR、一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制が、750 mg/kg 体重/日投与群の雌で着床数減少、体重増加抑制等、児動物では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日、児動物は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、38、90、95）

表 33 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	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 4 週以降）、被毛汚れ（投与 3 週以降） ・体重増加抑制（投与 40 日以降） ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（投与 3 週以降）、被毛汚れ（投与 3 週以降） ・体重増加抑制（妊娠期間） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制（妊娠期間） ・摂餌量減少（哺育期間） ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少
	100 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	100 mg/kg 体重/日以下	・体重増加抑制	100 mg/kg 体重/日以下
	10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・膻開口日短縮 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少
	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験（ラット）（i）

Wistar ラット（Hsd Cpd:WU、一群雌 26 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、80、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。小眼球症の増加については、発生毒性試験（ii）[7. (6)③]の結果、本検体の特異的な作用ではなく、検体の母動物に対する影響により、本系統のラットが有する自然発生病変が増強されたものと考えられた。また、全投与群で第 14 肋骨が増加したが（出現頻度：対照群から順に 0.7%、7.1%、10.6%、25.2%）、そのほとんどが痕跡状のものであり、かつ 500 mg/kg 体重/日以下投与群では、背景データの

範囲内（背景データ最高値：24.4%、1990～1994年）であったことが、発生毒性試験 [7. (6)③及び 8. (5)④] で確認されている。（参照 1、39、90、95）

表 34 発生毒性試験（ラット）（i）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（妊娠 6～11 日） ・ALT 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重（雌雄） ・小眼球症 ・第 14 肋骨（痕跡又は点） ・第 6 胸骨体不完全骨化 ・第 4 尾椎骨体不完全骨化
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加（妊娠 6～20 日） ・補正*体重増加抑制 ・体重増加抑制¹⁾ ・飲水量増加（妊娠 6～20 日） ・T.Chol 増加 ・T₄減少 	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

*: 補正体重増加量 [= (妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重) - (妊娠子宮重量)] の減少として認められた。

¹⁾: 500 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～7 日及び 10～11 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～8 日及び 10～11 日に認められた。

③ 発生毒性試験（ラット）（ii）

Wistar Hannover ラット（CrI:WI(HAN)、一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、80 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（i） [7. (6)②] の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた、小眼球症及び第 14 肋骨（痕跡又は点）の増加について、これらが母動物の毒性に起因して、試験に用いた動物の系統に依存した自然発生性の変化を増加させたものであることを明らかにするために実施された。本試験では自然発生性の小眼球症が少ないとされる系統のラットを用いた。

各投与群において認められた毒性所見は表 35 に示されている。

胎児における外表検査では、小眼球症はいずれの試験群においても認められなかった。眼球に対する精査の結果、眼球の重量、角膜の直径及び面積、眼球の直径及び長さにおいて、対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

骨格検査では、750 mg/kg 体重/投与群で第 14 肋骨（痕跡）の発生頻度が増加した。第 14 肋骨は骨格変異であり、骨格異常に分類される所見が発現していないことから、催奇形性を示唆するものではないと判断した。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で第 14 肋骨（痕跡）の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 80 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1、40、90、95）

表 35 発生毒性試験（ラット）（ii）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 補正*体重増加抑制 ・ 摂餌量減少（妊娠 6～12 日） ・ 飲水量増加（妊娠 9～20 日） ・ BUN、T.Chol 及び ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 14 肋骨（痕跡）増加
80 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 補正体重増加量 [= (妊娠 20 日の体重 - 妊娠 0 日の体重) - (妊娠子宮重量)] の減少として認められた。

④ 発生毒性試験（ラット）（iii）

Wistar Hannover ラット（Cri:WI(HAN)、一群雌 29～30 匹）の妊娠 6～19 日に経皮 [I. 原体群（原体：1,000 mg/kg 体重/日、原体純度 98.8%、湿らせた原体のみ）、II. 乳剤群（プロチオコナゾール 25%、有効成分 250 mg/kg 相当）、III. 乳剤希釈群（乳剤を脱イオン水で 4 倍希釈、有効成分 62.5 mg/kg 相当）、IV. 対照群（0 mg/kg 体重/日、脱イオン水のみ）、6 時間/日] 投与する発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、41、90、95）

⑤ 発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、10、30、80 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、350 mg/kg 体重/日投与群では、体重減少（妊娠 7～16 日）、体重増加抑制（妊娠 7～28 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～11 日以降）が認められた。同群では、流産（妊娠 22～25 日）動物数及び全吸収胎動物が各 3 例に認められた結果として着床後死胚数（初期）及び率の増加、生存胎児数減少が認められ、母動物に対する毒性の結果によるものと考えられた。

胎児において、350 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重が認められ、低体重に関連したと考えられる第 5 胸骨体及び後肢末節骨の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 80 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、42、90、95）

（7）遺伝毒性試験

プロチオコナゾール原体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肺由来培養細胞（V79）を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、

ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されている。その結果、染色体異常試験において、構造的染色体異常が増加し、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では弱い DNA 損傷性が疑われた。しかし、*in vivo/in vitro* における UDS 試験、小核試験では全て陰性であったことを考慮すると、プロチオコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 1、43～49、90、95）

表 36 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	①16~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②1.6~500µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	①1~40 µg/mL ②0.5~20 µg/mL	陽性*
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	4 時間処理： 75~150 µg/mL (+/-S9) 4 時間処理（追加試験）： 50~100 µg/mL (+/-S9)	陽性**
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79) (Hprt 遺伝子座)	①25~175 µg/mL (-S9) ②5~150 µg/mL (-S9) ③75~200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット（肝細胞） （一群雄 4 匹）	2,500、5,000 mg/kg （単回経口投与） 投与 4、16 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	250 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与） 投与 16、24、48 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	50、100、200 mg/kg 体重 （2 回腹腔内投与） 最終投与 24 時間後	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

*：用量相関性がないものの、修復期細胞の有意な増加（1 回目試験 5 及び 10 µg/mL、2 回目試験 10 及び 15 µg/mL で有意に増加）が認められた。

**：染色体の構造的異常が認められた（数的異常の増加はなし）。

8. 代謝物 M17 を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験（代謝物 M17）

代謝物 M17 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 37 に示されている。（参照 1、50～52、90、95、99）

表 37 急性毒性試験結果概要（代謝物 M17）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		投与量 (mg/kg 体重) 及び観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,810	2,510	雄：100、500、2,000、2,500、3,150、4,000 雌：100、1,000、2,000、3,150、4,000 雄 500 mg/kg 体重以上及び雌 1,000 mg/kg 体重以上：運動性低下、立毛、努力性呼吸及び反射の低下 雄 2,500 mg/kg 体重、雌 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	2,240	3,460	雌雄：100、500、1,000、2,000、2,500、3,150、4,000、5,000 500 mg/kg 体重以上の雌雄：運動性及び呼吸障害、立毛、よろめき歩行、眼瞼裂狭小、流涙、痙攣状態、一時的反転（temporary rolling over）、全身衰弱及び横臥位 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露量：5.07 mg/L
		>5.07	>5.07	症状及び死亡例なし

*：溶媒として 1% Cremophor EL 水溶液を用いた。

（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（代謝物 M17）

NZW ウサギ（一群雌 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 1、53、54、90、95）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、陰性であった。（参照 1、55、90、95）

（3）亜急性毒性試験（代謝物 M17）

① 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 2,000 ppm 投与群（一群雌雄各 10 匹）については別途回復群を設け、5 週間の回復期間を設定した。

表 38 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	9.7	37.2	162
	雌	3.0	12.4	50.9	212

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、雄では 2,000 ppm 投与群で O-DEM が、500 ppm 以上投与群で P450 が増加した。雌では 500 ppm 投与群で N-DEM、O-DEM が、125 ppm 以上投与群で P450 が増加した。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大及び空胞化等、500 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (12.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、56、90、95)

表 39 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・AST、ALT、ALP 及び GLDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ALT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞空胞化（3 例）、び慢性肝細胞脂肪化（2 例）及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化（1 例）
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・肝臓中 TG 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓中 TG 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大、肝細胞空胞化及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化 	125 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

② 90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.5	58.9	294
	雌	16.0	79.5	392

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄では、投与開始後うずくまり、活動低下、一般状態の

悪化が認められ、投与開始 1 週間までに全動物が死亡又は切迫と殺された。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、1,000 ppm 投与群の雌で GST の増加が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD の増加、同投与群の雌で EROD の増加が認められた。40 ppm 以上投与群の雌雄で ALD の増加、同投与群の雄で EROD の増加が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等、40 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (11.5 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (16.0 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 1、57、90、95)

表 41 90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・全動物死亡又は切迫と殺（投与 3～5 日） ・うずくまり、活動低下、一般状態悪化（いずれも投与 0 週） ・肝細胞空胞化（主に雄）、肝細胞壊死 ・脾ろ胞萎縮、赤脾髄細胞数減少、色素貪食マクロファージ ・腺胃部多発性びらん（雄 1 例、雌 2 例） 	
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び MCV 減少、MCH 及び MCHC 増加 ・AST、ALT、GLDH 及び TG 増加、T.Chol 減少 ・小葉中心性肝細胞空胞化（脂肪化）及び限局性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 2 週以降） ・AST、ALT、GLDH 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・限局性肝細胞壊死 ・卵巣出血性変化
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・ALP 増加、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死
40 ppm	毒性所見なし	・肝細胞肥大

③ 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.58	7.81	37.8
	雌	1.62	8.53	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM、P450、ECOD 及び EH の増加、同投与群の雄では GST の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 7.81 mg/kg 体重/日、雌: 8.53 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、58、90、95)

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓中 TG 増加 肝細胞細胞質好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓中 TG 増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞細胞質好酸性化
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いて混餌 (代謝物 M17 : 0、40、300 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与し、30 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	10.1	69.8
	雌	1.54	11.1	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM 及び P450 の増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 10.1 mg/kg 体重/日、雌: 11.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、60、90、95)

表 45 30 週間亜急性毒性試験 (イヌ、代謝物 M17) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝臓中 TG 増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞細胞質好酸性化 T₄ 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝臓中 TG 増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞細胞質好酸性化 T₄ 減少
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (代謝物 M17)

① 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝物 M17)

Wistar ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (代謝物 M17 : 0、20、140 及び 980 ppm : 平均検体摂取量は表 46 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 46 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、代謝物 M17) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	140 ppm	980 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	8.0	57.6
	雌	1.6	11.2	77.4

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

病理組織学的検査において、980 ppm 投与群の雌で、卵巣のう胞の増加及び萎縮の発生頻度減少が認められ、卵巣の比重量増加と関連した変化であるが、加齢性変化の遅延に伴った所見と考えられた。また、同群の雌に認められた脳の側頭葉圧迫及び水頭症/脳室拡張の発生頻度減少は、下垂体腫瘍の発生頻度の減少に関連した変化と考えられた。ほかに、980 ppm 投与群の雄で下垂体前葉のう胞の発生頻度増加 (9/44 例) が認められたが、その発生頻度は背景データ (3/50~11/50 匹) の範囲内であり、投与に起因する毒性影響ではないと考えられた。また、雌で脊髄の神経根神経症発生頻度増加が認められたが、その他の神経組織において増加した病変はないことから自然発生病変である可能性が高く、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 1.1 mg/kg 体重/日、雌 : 1.6 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 1、59、90、95)

表 47 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝物 M17）で認められた
毒性所見

投与群	雄	雌
980 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝細胞細胞質好酸性化 ・ 甲状腺 C 細胞限局性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 31 週以降） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大及び肝細胞細胞質好酸性化 ・ 肺泡沫細胞集簇 ・ 甲状腺コロイド内鉍質沈着 ・ 副腎皮質限局性過形成
140 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞）
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

② 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）

B6C3F1 マウス（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、12 か月と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、12.5、50 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与し、2年間発がん性試験が実施された。

表 48 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	12.8	51.7
	雌	5.1	20.3	80.0

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

血液生化学的検査では、雄の全投与群において TG の減少が 12 及び 24 か月時に認められた。12 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び背景データ（0.26～2.94 mmol/L）に比べ対照群が高値（3.82 mmol/L）を示していたことから、偶発的な変化であると考えられた。また、24 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び各投与群の個体値はいずれも背景データ値の範囲内にあることから、偶発的な変化であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 ppm（雄：3.1 mg/kg 体重/日、雌：5.1 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 1、61、90、95）

表 49 2年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）で認められた毒性所見

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

(5) 生殖発生毒性試験（代謝物 M17）

① 2世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）

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

表 50 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

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

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

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

表 51 2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	640 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・難産、切迫と殺（4例）（妊娠 23～24 日） ・摂餌量減少（哺育期間） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死	・体重増加抑制	・難産、切迫と殺（3例） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死
	160 ppm 以上	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下 毒性所見なし
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	640 ppm	・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制		・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制	
	160 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

② 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（i）

Wistar ラット（妊娠 21 日帝王切開群：一群雌 25 匹、妊娠 16 日帝王切開群：一群雌 10 匹）の妊娠 6～15 日に経口（代謝物 M17：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

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

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

表 52 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（i）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・摂餌量減少^{a,b}（妊娠 6～11 日） ・肝絶対及び比重量増加^a ・肝炎症巣程度増加^a、小葉中心性肝細胞肥大^a、小葉中心性肝細胞脂肪化^a ・着床後死胚数及び率増加^b、生存胎児数減少^b 	
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・胸骨体、第 1 頸椎体、四肢の基節骨の不完全骨化又は未骨
10 mg/kg 体重/日以上		・第 14 肋骨増加

a：妊娠 16 日帝王切開群

b：妊娠 21 日帝王切開群

③ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）（ii）

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

母動物においては、検体投与の影響は認められなかつた。

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

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

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

④ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）＜第 14 肋骨の再評価＞

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

過剰肋骨の長さから、正常肋骨の半分以上の長さのものを過剰肋骨、それに満

たない長さの点状あるいはコンマ状のものを痕跡とした。

第 14 肋骨の再評価の結果は表 53 に示されている。

表に示されているように、第 14 肋骨は各群ともほとんどが痕跡に分類された。過剰肋骨に分類されたのは、各群で 0～2 例であり、低頻度であった。この発生頻度に用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。また、痕跡については 3 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が増加したが、本試験の対照群の発生頻度と同等であること、及び背景データ（左側：5～32%、右側：3～27%）の範囲内であること、さらに第 14 肋骨を有する胎児をもつ母動物数に有意差はないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。（参照 1、65、90、95）

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

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

* : p<0.001 (カイ二乗検定)

⑤ 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)

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

表 54 発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）(iii)における群構成

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

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

母動物においては、帝王切開群及び生育群ともに一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎率及び妊娠率に検体投与の影響は認められなかった。帝王切開群、生育群ともに哺育率が減少した。これは、生後 6 日以内に 21 匹中 5 匹の雌の同

腹児が全て死亡したことによるものであった。そのほかに、帝王切開群では胎盤重量増加、数例に胎盤のうっ血及び壊死状の辺縁部、また、生育群では同腹児減少がみられ、その後も児動物の死亡が認められ、これらの児動物ではミルクスポットがみられなかったことから、母動物の哺育能への影響が示唆された。

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

骨格検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で、全ての胎児に第 14 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった（痕跡：対照群 50.0%、投与群 57.1%、過剰肋骨：対照群 7.1%、投与群 42.9%）。また、第 15 及び 16 位においても 30 mg/kg 体重/日投与群では低頻度に肋骨（痕跡）が認められた。第 14 肋骨の発生頻度増加以外にも、口蓋裂、前肢の骨異形成、胸骨や舌骨等での骨化遅延が認められた。

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

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

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

⑥ 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 M17）

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

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

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

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

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で 5 例（2 腹）に口蓋裂、10 mg/kg 体重/日投与群で 2 例に重複奇形（2 腹）及び 5 例（3 腹）に関節弯曲が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形を有する 1 腹当たりの胎児数が増加した（対照群：0.13、10 mg/kg 体重/日投与群：0.54、50 mg/kg 体重/日投与群：0.70）。関節弯曲については、10 mg/kg 体重/日投与群で 5 例、50 mg/kg 体重/日投与群で 1 例の発生であり、用量相関性がないこと及び背景データとの比較により、胎児単位では僅かに高値（背景データ最高値：5.6%、本試験：7.6%）を示したが、腹単位では背景データ（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）以下であったことから、検体投与との関連性は低いものと考えられた。口蓋裂については、胎児単位及び腹単位とも背景データ〔背景データ最高値（胎児単位）：1.5%、本試験：13.5%〕より高値を示した。口蓋裂の認められた 50 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物に体重増加抑制、肝細胞肥大等の母毒性が認められた。また、口蓋裂は、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える投与量でその発生が増加しやすい奇形の 1 つであると考えられている。したがって、本試験で認められた口蓋裂の増加は、自然発生性の奇形が検体投与に起因した母毒性によって増幅されたものと考えられた。

その他の奇形及び変異の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

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

⑦ 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）

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

表 55 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）における平均検体摂取量

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

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

児動物において、500 ppm 投与群の 3 母動物で各 1 例の死産児が認められた。160 ppm 以上投与群において不正咬合（腹側切歯）、500 ppm 投与群において吻合部（鼻口部）の変位が認められた。しかし、これらの異常の発生頻度増加については、代謝物 M17[8. (5)①]及びプロチオコナゾール[7. (6)①]の 2 つの繁殖試験において再現性がみられなかったこと及び認められた不正咬合の発生頻

度の状況から、遺伝的なバリエーションが原因で発現した可能性が高いことから、これらの所見は検体投与に起因したものではないと考えられた。その他の検査項目（体重変化、性成熟指標、FOB、自発運動量及び移動運動量、聴覚性驚愕反応、受動的回避、水迷路、眼科学的検査、剖検、脳の肉眼的及び組織学的形態計測並びに病理組織検査）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 500 ppm 投与群で繁殖率の低下及び難産動物が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 160 ppm (15.1 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 500 ppm (43.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 1、68、90、95)

(6) 遺伝毒性試験 (代謝物 M17)

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

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

表 56 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M17)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	8~5,000 µg/7° レート (+/-S9) 150~2,400 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	5~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO)	4 時間処理： 5~125 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	5 時間処理： 12.5~250 µg/mL (-S9) 50~500 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	350 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 投与後 16、24、48 時間後	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

9. 代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験 (代謝物 M07 カリウム塩)

代謝物 M07 カリウム塩の Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた強制経口 (代謝物 M07 カリウム塩、雄：200 mg/kg 体重、雌：200 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性毒性試験が実施された。代謝物 M07 カリウム塩の LD₅₀ は雄

で 200 mg/kg 体重超、雌で 200～2,000 mg/kg 体重であった。2,000 mg/kg 体重投与群の雌で不調歩行、努力性呼吸、活動性及び反応性低下が認められ、3 例全例が投与翌日までに死亡した。200 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例は認められなかった。（参照 1、74、90、95）

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M07 カリウム塩：0、30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 57 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	8.7	34.3	136
	雌	2.6	9.7	40.4	163

雌においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。雄においては、2,000 ppm 投与群において膀胱の移行上皮過形成の発生頻度増加が認められた。また、2,000 ppm 投与群で EH 及び UDP-GT、500 ppm 以上投与群で GST の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 500 ppm（34.3 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（163 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、75、90、95）

（3）発生毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（代謝物 M07 カリウム塩：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Cremophor EL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、全吸収胎動物（3 例）、着床後死胚数及び死胚率増加が認められた。

胎児において、750 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び四肢の指骨の未骨化の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 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、76、90、95）

（4）遺伝毒性試験（代謝物 M07 カリウム塩）

代謝物 M07 のカリウム塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 58 に示されているとおり、陰性であった。（参照 1、77、90、95）

表 58 遺伝毒性試験概要（代謝物 M07 カリウム塩）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

10. その他の代謝物（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

（1）急性毒性試験（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

代謝物 M08、M24 及び M25 並びに代謝物 M47 のアグリコンのラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 59 に示されている。（参照 1、78~81、90、95）

表 59 急性毒性試験結果概要（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

化合物	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	
代謝物 M08	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び努力性呼吸 2,000 mg/kg 体重で雄 1 例死亡
代謝物 M24	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び努力性呼吸 死亡例なし
代謝物 M25	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛、活動性低下、反応性低下 及び不調和歩行 死亡例なし
代謝物 M47 のアグリコン	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌：流涎 雄：症状なし 死亡例なし

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

（2）遺伝毒性試験（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

プロチオコナゾールの代謝物 M08、M24 及び M25 並びに代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 60 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、82~85、90、95）

表 60 遺伝毒性試験概要（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M08	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	16~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M24			1.6~500 µg/7° レート (+/-S9)	
代謝物 M25			16~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
代謝物 M47 のアグリコン			16~5,000 µg/7° レート (+/-S9) 4~256 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.011 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

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

ADI	0.011 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD (1)	1 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の急性毒性試験
(動物種)	ラット及びマウス
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100
ARfD (2)	0.02 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR (プロチオコナゾール) (2008 年) >

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	イヌ、ラット
(期間)	1、2 年間
(投与方法)	強制経口、混餌
(無毒性量)	5.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.8 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口

(無毒性量) 80 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD (一般集団) 設定の必要なし

<JMPR (代謝物 M17) (2008 年) >

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

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

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

<EU (プロチオコナゾール) (2007 年) >

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

ARfD 0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EU (代謝物 M17) (2007 年) >

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

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2010 年) >

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.1 mg/kg 体重/日
(不確定係数)	100

ARfD	0.02 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	代謝物 M17 の発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(不確定係数)	100

(参照 99、100、101)

表 61 各試験における無毒性量及び最小毒性量（原体）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、100、500	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、100、500、1,000	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：尿による被毛の汚れ等 (亜急性神経毒性は認められない)
	1年間慢性毒性試験	0、5、50、750	雄：50 雌：50	雄：750 雌：750	雌雄：体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等
	2年間発がん性試験	0、5、50、750	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP増加等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、10、100、750	親動物 P雄：10 P雌：100 F ₁ 雄：10 F ₁ 雌：100 児動物 P雄：100 P雌：100 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：100	親動物 P雄：100 P雌：750 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：750 児動物 P雄：750 P雌：750 F ₁ 雄：750 F ₁ 雌：750	親動物 雄：肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制 雌：着床数減少、体重増加抑制等 児動物： 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性試験(i)	0、80、500、1,000	母動物：80 胎児：500	母動物：500 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
	発生毒性試験(ii)	0、20、80、750	母動物：80 胎児：80	母動物：750 胎児：750	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：第14肋骨発生頻度増加
	発生毒性試験(iii)	0、62.5、250、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	毒性所見なし (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、25、100、400	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100
18か月間発がん性試験		0、10、70、500	雄：10 雌：10	雄：70 雌：70	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、80、350	母動物：80 胎児：80	母動物：350 胎児：350	母動物：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、25、100、300	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：間質性腎炎等
	1年間慢性毒性試験	0、5、40、125	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雄：体重増加抑制、慢性炎症等 雌：腎結晶様物質沈着等

1) : 備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 最小毒性量は設定できなかった。

表 62 各試験における無毒性量及び最小毒性量 (代謝物 M17)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、30、125、500、2,000 ppm	雄：2.2 雌：12.4	雄：9.7 雌：50.9	雄：肝細胞肥大及び空胞化等 雌：肝比重量増加、肝細胞肥大等
		雄：0、2.2、9.7、37.2、162 雌：0、3.0、12.4、50.9、212			
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、140、980 ppm	雄：1.1 雌：1.6	雄：8.0 雌：11.2	雌雄：肝細胞空胞化及び脂肪肝等 (発がん性は認められない)
		雄：0、1.1、8.0、57.6 雌：0、1.6、11.2、77.4			
	2世代繁殖試験	0、40、160、640 ppm	親動物 P 雄：2.7 P 雌：12.0 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：18.6 児動物 P 雄：10.4 P 雌：12.0 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：18.6	親動物 P 雄：10.4 P 雌：49.5 F ₁ 雄：10.0 F ₁ 雌：72.6 児動物 P 雄：42.6 P 雌：49.5 F ₁ 雄：41.2 F ₁ 雌：72.6	親動物 雄：肝細胞空胞化 (小葉中心性肝細胞脂肪化) 雌：難産、肝細胞空胞化 (小葉中心性脂肪化) 等 児動物 雌雄：同腹児数減少、体重増加抑制等
発生毒性試験 (i)	0、10、30、100	母動物：30 胎児：—	母動物：100 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：第14肋骨増加	
発生毒性試験 (ii)	0、1、3	母動物：3 胎児：3	母動物：— 胎児：—	毒性所見なし	

	発生毒性試験 (i) 及び (ii) の総合評価		胎児：3		
	発達神経毒性試験	0、40、160、500 ppm 妊娠期間：0、3.6、15.1、43.3	母動物：15.1 児動物：43.3	母動物：43.3 児動物：－	母動物：繁殖率の低下等 児動物：毒性所見なし (発達神経毒性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、11.5、58.9、294 雌：0、16.0、79.5、392	雄：11.5 雌：－	雄：58.9 雌：16.0	雄：体重増加抑制、肝細胞肥大等 雌：肝細胞肥大
	2年間発がん性試験	0、12.5、50、200 ppm 雄：0、3.1、12.8、51.7 雌：0、5.1、20.3、80.0	雄：3.1 雌：5.1	雄：12.8 雌：20.3	雌雄：小葉中心性肝細胞脂肪化 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物及び胎児：2	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制、肝細胞肥大等 胎児：骨格異常
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.58、7.81、37.8 雌：0、1.62、8.53、42.8	雄：7.81 雌：8.53	雄：37.8 雌：42.8	雌雄：肝細胞細胞質好酸性化等
	30週間亜急性毒性試験	0、40、300、2,000 ppm 雄：0、1.35、10.1、69.8 雌：0、1.54、11.1、77.2	雄：10.1 雌：11.1	雄：69.8 雌：77.2	雌雄：ALP増加、肝細胞細胞質好酸性化等
ADI			NOAEL：1.1 SF：100 ADI：0.011		
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 ー：最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 63 原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 カリウム塩の無毒性量の比較

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
		原体	代謝物 M17	代謝物 M07 カリウム塩
ラット	90 日亜急性 神経毒性試験	雄：100 雌：100		
	1 年間 慢性毒性試験	雄：50 雌：50		
	2 年間慢性毒性/発 がん性併合試験	雄：5 雌：5 (発がん性試験)	雄：1.1 雌：1.6 (併合試験)	
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F ₁ 雄：10 F ₁ 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F ₁ 雄：100 F ₁ 雌：100	親動物 P 雄：2.7 P 雌：12.0 F ₁ 雄：2.5 F ₁ 雌：18.6 児動物 P 雄：10.4 P 雌：12.0 F ₁ 雄：12.0 F ₁ 雌：18.6	
	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：30 胎児：3	親動物：150 胎児：150
	発達神経毒性 試験		親動物：15.1 児動物：43.3	
	マウス	90 日間 亜急性毒性試験	雄：25 雌：25	雄：11.5 雌：16.0 未満
18 か月間 発がん性試験		雄：10 雌：10 (18 か月間)	雄：3.1 雌：5.1 (2 年間)	
ウサギ	発生毒性試験	親動物：80 胎児：80	親動物：2 胎児：2	
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：25 雌：25	雄：7.81 雌：8.53	
	1 年慢性毒性 試験	雄：5 雌：5 (1 年間)	雄：10.1 雌：11.1 (30 週間)	

表 64-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

原体/ 代謝物	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)
プロチオ コナゾー ル		急性神経毒性 試験	0、200、750、2,000	雄：200 雄：自発運動量及び移動運動量の減少
M17	ラット	急性毒性試験	雄：100、500、 2,000、2,500、 3,150、4,000 雌：100、1,000、 2,000、3,150、4,000	雄：100 雄：運動性低下、立毛、努力性呼吸、 反射の低下等
	マウス	急性毒性試験	雌雄：100、500、 1,000、2,000、 2,500、3,150、 4,000、5,000	雌雄：100 雌雄：運動性及び呼吸障害、立毛、よ ろめき歩行等
		90日亜急性 毒性試験	雄：0、11.5、58.9、 294 雌：0、16.0、79.5、 392	雄：294 雌：392 雌雄：死亡（投与3～5日）
ARfD(1)（一般の集団）				NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料				ラット及びマウス急性毒性試験 (代謝物 M17)

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。

表 64-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

原体/ 代謝物	動物種	試験	投与量 (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/日)
プロチオ コナゾー ル	ラット	発生毒性試験 (i)	0、80、500、1,000	胎児：500 胎児：小眼球、第14肋骨等
		発生毒性試験 (ii)	0、20、80、750	胎児：80 胎児：第14肋骨(痕跡)増加
発生毒性試験 (i)		0、10、30、1,000	胎児：－ 胎児：第14肋骨増加	
発生毒性試験 (ii)		0、1、3	胎児：3 胎児：毒性所見なし	
発生毒性試験 (i) 及び (ii) の総 合評価			胎児：3	
M17		ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50
	ARfD(2) (妊婦又は妊娠している可能性のある女性)			NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料				ウサギ発生毒性試験 (代謝物 M17)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 ー：無毒性量は得られなかった
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/分解物略称>

記号	名称	化学名
M01	プロチオコナゾールのラクトシド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンのラクトシド
M02	<i>N</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>N</i> -グルクロニド
M03	<i>S</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>S</i> -グルクロニド
M04	<i>O</i> -グルクロニド	(<i>R,S</i>)-2-[3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの <i>O</i> -グルクロニド
M05	ジスルフィド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-[5-({1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-イル}ジスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-オール
M06	<i>S</i> -メチル	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-[5-(メチルスルファニル)-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-オール
M07	スルホン酸	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M08	トリアゾリノン	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
M09	4-ヒドロキシ	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M10	4-ヒドロキシのグルクロニド	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M11	ヒドロキシのグルクロニド	— (ヒドロキシのグルクロニド)
M12	ヒドロキシ-スルホン酸のグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ- <i>n</i> -ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド (<i>n</i> = 3, 4, 5 又は 6)

M13	ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルコシド	— (ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルクロニド)
M14	ジヒドロキシ-ジエン	— (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学名を以下に示す) 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M15	ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸	— (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M16	ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸	— (代表として 3,4-ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M17	脱チオ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
M18	脱チオのグルクロニド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのグルクロニド
M19	脱チオマロニルグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのマロニルグルコシド
M20	脱チオ-3-ヒドロキシ	2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M21	脱チオ-4-ヒドロキシ	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M22	脱チオ-4-ヒドロキシのグルクロニド	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノールのグルクロニド
M23	脱チオ-6-ヒドロキシ	3-クロロ-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M24	脱チオ- α -ヒドロキシ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

M25	脱チオ- α -アセトキシ	酢酸 2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル
M26	脱チオ-ヒドロキシ	m-クロロ-n-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M27	脱チオ-ヒドロキシのグルクロニド	— ([M26]のグルクロニド)
M28	脱チオ-ヒドロキシの配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド)	— ([M26]の配糖体 (グルコシド又はマロニルグルコシド))
M29	脱チオ-ヒドロキシのマロニルグルコシド	— ([M26]のマロニルグルコシド)
M30	脱チオ-4,5-ジヒドロキシ	4-クロロ-5-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジオール
M31	脱チオ-ジヒドロキシ	— (脱チオ-ジヒドロキシ (水酸基の位置が特定されず))
M32	脱チオ-ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M31] のグルクロニド)
M33	脱チオ-ジヒドロキシの配糖体 (マロニルグルコシド)	— ([M31]の配糖体 (マロニルグルコシド))
M34	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエン	— (代表として脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学名を以下に示す) 3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M35	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— ([M34]のグルクロニド)
M36	脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン	— (脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン)
M37	脱チオ-ジヒドロキシオレフィンのグルコシド	— (脱チオ-ジヒドロキシ-オレフィンのグルコシド)
M38	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシのグルクロニド	— (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシのグルクロニド)
M39	脱チオ-フェニル-システイン	S{m-クロロ-n-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェニル}システイン (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M40	1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
M41	トリアゾリルアラニン (TA)	3-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン

M42	トリアゾリルヒドロキシプロピオン酸 (THPA)	2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
M43	トリアゾリル酢酸 (TAA)	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
M44	トリアゾリルエタノール	1-(1-クロシクロプロピル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M45	トリアゾリルエタノールグルコシド	— ([M44]のグルコシド)
M46	トリアゾリルスルホン酸エタノールのグルコシド	1-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシエチル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド
M47	ベンジルプロピルジオールのグルコシド	2-(1-クロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオールのグルコシド
M48	チオシアネート	チオシアネート
M49	チアゾシン	6-(1-クロシクロプロピル)-6,7-ジヒドロ-5 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>b</i>][1,3]ベンズチアゾシン-6-オール
M50	2-クロロ安息香酸	2-クロロ安息香酸
M51	脱チオテトラヒドロキシオレフィン	5-クロロ-6-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-5-エン-1,2,3,4-テトラオール
M52	脱チオテトラヒドロキシオレフィンのグルクロニド	— ([M51]のグルクロニド)
M53	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ	— (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ)
M54	プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体	— (プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体)
M55	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエン	3-クロロ-4-[2-(1-クロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M56	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— ([M55]のグルクロニド)
M57	脱チオ-3-ヒドロキシのグルクロニド	— ([M20]のグルクロニド)
M58	脱チオ-4,5-ジヒドロキシのグルクロニド	— ([M30]のグルクロニド)
M59	脱チオ-ヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M26]の硫酸抱合体)
M60	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシの硫酸抱合体	— ([M53]の硫酸抱合体)
M61	脱チオ-ジヒドロキシの硫酸抱合体	— ([M31]の硫酸抱合体)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシド水酸化酵素
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスペプチダーゼ)
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン- <i>N</i> -脱メチル酵素活性
Neu	好中球
O-DEM	<i>p</i> -ニトロアニソール- <i>O</i> -脱メチル酵素活性
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	テトラヨードサイロニン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白

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
UDS	不定期 DNA 合成試験
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験 (海外) >

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.123- 0.203	0.0438- 0.0720	36	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						40	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
						46	1	<0.02
							2	<0.02
							平均	<0.02
50	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0778- 0.126	35	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					39	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					44	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
49	1	<0.02						
	2	<0.02						
	平均	<0.02						
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.135- 0.211	0.0614- 0.101	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.206	0.0446- 0.0706	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.196	0.0691 - 0.116	42	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.128- 0.207	0.0647 - 0.103	41	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.203	0.0991- 0.158	38	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.120- 0.198	0.0644- 0.102	10	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.201	0.0836- 0.135	35	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.201	0.0454- 0.0720	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0670- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦]	1	2	0.126- 0.202	0.0678- 0.108	39	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0710- 0.112	46	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.144- 0.200	0.0612- 0.101	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.196	0.090- 0.138	32	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.129- 0.202	0.0679- 0.106	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.203	0.0933- 0.147	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.211	0.0431- 0.0703	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.202	0.0315- 0.0514	30	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.05
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.205	0.0794- 0.120	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.199	0.0395- 0.0622	37	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.133- 0.210	0.0317- 0.0506	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.132- 0.207	0.032- 0.0504	49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.197	0.118- 0.183	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.125- 0.201	0.0317- 0.0508	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.195	0.0317- 0.05044	53	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 「玄麦」 2000年	1	2	0.128- 0.204	0.114- 0.184	43	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0424- 0.0674	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.200	0.0319- 0.0504	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.200	0.0317- 0.0510	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.205	0.0315- 0.0504	31	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.125- 0.198	0.0318- 0.0498	35	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.200	0.0315- 0.0507	30	1	0.03
						2	0.06
						平均	0.05
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	32	1	0.04
						2	0.04
						平均	0.04
					37	1	0.04
						2	0.05
平均	0.04						

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	44	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.05
					47	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0621- 0.0973	36	1	0.03
						2	0.02
						平均	0.03
					39	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.04
					45	1	0.03
						2	0.03
						平均	0.03
					49	1	0.04
						2	0.02
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.206	0.046- 0.070	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.131- 0.206	0.0461- 0.0732	48	1	0.09
						2	0.08
						平均	0.09
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.195	0.0452- 0.0724	71	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.203	0.0455- 0.0723	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.212	0.0444- 0.0750	36	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0676- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.204	0.0452- 0.0727	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0450- 0.0715	44	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.03
大麦 [玄麦]	1	2	0.131- 0.197	0.0384- 0.0653	57	1	0.02
						2	<0.02
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.206	0.0319- 0.0507	36	1	0.14
						2	0.13
						平均	0.14

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.194	0.0321- 0.0508	32	1	0.14
						2	0.16
						平均	0.15
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.131- 0.202	0.115- 0.183	43	1	0.05
						2	0.06
						平均	0.06
大麦 [玄麦]	1	2	0.127- 0.204	0.116- 0.183	65	1	0.02
						2	0.03
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.201	0.0316- 0.0509	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.201	0.0315- 0.0501	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.200	0.116- 0.184	34	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.139- 0.211	0.138- 0.211	71	1	<0.02
						2	n.a.
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.133- 0.212	0.133- 0.211	71	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.124- 0.205	0.115- 0.183	52	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.209	0.0633- 0.102	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.209	0.113- 0.183	33	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.127- 0.201	0.0320- 0.0511	30	1	0.05
						2	0.09
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.139- 0.209	0.281- 0.465	36	1	0.10
						2	0.11
						平均	0.11
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.203- 0.210	0.111- 0.112	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.201	0.142- 0.161	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.202	0.149- 0.150	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.209	0.115- 0.143	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.152- 0.154	11	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.152- 0.155	12	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.205	0.112- 0.118	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.205	0.107- 0.131	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.200	0.128- 0.142	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.204- 0.205	0.126- 0.143	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.199- 0.203	0.110- 0.120	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.202	0.114	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.107- 0.108	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.109- 0.119	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.204	0.109- 0.167	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.201- 0.205	0.133- 0.136	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.203	0.123- 0.125	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.201	0.146- 0.153	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.192- 0.202	0.160- 0.179	0	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					20	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
27	1	<0.02					
	2	<0.02					
	平均	<0.02					
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.201	0.110- 0.119	0	1	0.053
						2	0.040
						平均	0.05
					7	1	0.075
						2	0.049
						平均	0.06
					14	1	0.055
						2	0.069
						平均	0.06
					21	1	0.031
						2	0.038
						平均	0.04
28	1	0.065					
	2	0.066					
	平均	0.07					
だいず [種子] 2004年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
だいず [種子] 2004年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	28	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					35	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.151- 0.154	0.115- 0.117	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					13	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					27	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
34	1	<0.05					
	2	<0.05					
	平均	<0.05					
だいず [種子] 2004年	1	3	0.142- 0.150	0.101- 0.105	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.157	0.0972- 0.102	20	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.157	0.0770- 0.0957	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.1070- 0.108	21	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.153	0.103- 0.109	23	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.06
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.150	0.109- 0.111	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.149	0.159- 0.159	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.150- 0.151	0.0847- 0.0852	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
だいず [種子] 2004年	1	3	0.151- 0.155	0.100- 0.105	20	1	0.14
						2	0.10
						平均	0.12
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1479- 0.151	0.110- 0.118	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.0798- 0.0802	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.146- 0.148	0.0940- 0.0954	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1500- 0.152	0.0927- 0.118	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.152	0.0935- 0.0972	20	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.149- 0.150	0.088- 0.0887	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.150- 0.151	0.155- 0.161	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.148- 0.1500	0.0930- 0.0988	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.205	0.0928- 0.105	0	1	0.32
						2	0.29
						平均	0.31
					4	1	0.43
						2	0.40
						平均	0.42
					7	1	0.29
						2	0.33
						平均	0.31
					14	1	0.28
						2	0.29
						平均	0.29
21	1	0.31					
	2	0.37					
	平均	0.34					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.191- 0.209	0	1	0.12
						2	0.10
						平均	0.11
					3	1	0.06
						2	0.06
						平均	0.06
					7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05
					15	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06
22	1	<0.05					
	2	0.06					
	平均	0.05					
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.0998- 0.105	7	1	0.12
						2	0.12
						平均	0.12
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199-0.202	0.105- 0.106	7	1	0.10
						2	0.12
						平均	0.11
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.210	0.0715- 0.0719	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.201	0.0766- 0.0768	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.202	0.108- 0.108	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.206	0.0927- 0.0958	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.201- 0.202	7	1	<0.05
						2	0.08
						平均	0.06
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.205	0.181- 0.203	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.195- 0.201	0.0848- 0.177	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.199- 0.202	0.179- 0.183	7	1	0.66
						2	0.52
						平均	0.59
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.203	0.182- 0.183	8	1	0.64
						2	0.68
						平均	0.66

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.211	0.106- 0.108	0	1	0.16	
						2	0.11	
						平均	0.14	
						7	1	0.10
							2	0.05
							平均	0.08
						14	1	0.09
							2	0.05
							平均	0.07
21	1	<0.05						
	2	<0.05						
	平均	<0.05						
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.240	0.0667- 0.0767	8	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.115- 0.214	7	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.197- 0.210	0.138- 0.142	8	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.204	0.0719- 0.0720	7	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.194- 0.204	0.199- 0.200	7	1	0.14	
						2	0.12	
						平均	0.13	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.196- 0.204	0.102- 0.139	7	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202- 0.204	0.0846- 0.200	7	1	0.20	
						2	0.29	
						平均	0.25	
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.198- 0.205	0.0796- 0.0873	7	1	<0.05	
						2	<0.05	
						平均	<0.05	

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202	0.0714- 0.0866	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202	0.137- 0.148	7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					21	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
28	1	<0.02					
	2	<0.02					
	平均	<0.02					
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.203- 0.208	0.0962- 0.107	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.203	0.0702- 0.0776	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.199	0.0707- 0.0778	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.203	0.148- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.204	0.158- 0.165	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.154- 0.171	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.207	0.0601- 0.0670	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.204	0.133- 0.141	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.206	0.0576- 0.0645	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.0575- 0.0643	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.211	0.154- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					122	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					118	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					110	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					128	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					124	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしよ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					133	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					136	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					148	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201- 0.204	0.147- 0.149	0	1	0.07
						2	0.07
						平均	0.07
					7	1	0.08
						2	0.24
						平均	0.16
					13	1	0.13
						2	<0.05
						平均	0.08
					20	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.06
					27	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.203- 0.208	0.197- 0.204	6	1	0.12
						2	0.22
						平均	0.17
					14	1	0.14
						2	0.08
						平均	0.11
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.214	0.210- 0.235	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199	0.212	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201	0.177	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.196- 0.201	0.138- 0.143	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.202- 0.208	0.136- 0.140	7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199- 0.203	0.108- 0.110	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.202	0.112- 0.143	7	1	0.13
						2	0.07
						平均	0.10
					14	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.194- 0.208	0.114- 0.118	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	0.07
						2	<0.05
						平均	0.05
てんさい [根部]	1	3	0.199- 0.202	0.192- 0.201	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.198- 0.202	0.108- 0.115	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.200	0.086 -0.138	0	1	0.055
						2	0.048
						平均	0.05
					3	1	0.045
						2	<0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
21	1	<0.040					
	2	<0.040					
	平均	<0.04					
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.204	0.085- 0.138	3	1	0.041
						2	0.050
						平均	0.05
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.200	0.119	3	1	0.071
						2	0.073
						平均	0.07
					7	1	0.055
						2	0.056
						平均	0.06
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.066- 0.070	2	1	0.058
						2	0.042
						平均	0.05
					7	1	0.046
						2	<0.040
						平均	0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.203	0.084- 0.088	3	1	0.147
						2	0.126
						平均	0.14
					6	1	0.062
						2	0.078
						平均	0.07
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.208	0.062	3	1	0.048
						2	0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.202	0.129- 0.133	0	1	0.126
						2	0.096
						平均	0.11
					3	1	0.075
						2	0.124
						平均	0.10
					7	1	0.045
						2	0.056
						平均	0.05
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.204	0.072	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.201	0.111- 0.138	0	1	0.144
						2	0.096
						平均	0.12
					3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					20	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.201	0.059- 0.074	0	1	0.089
						2	0.082
						平均	0.09
					3	1	0.049
						2	0.053
						平均	0.05
					6	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.080- 0.084	3	1	<0.040
						2	0.044
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.200	0.082- 0.084	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.202	0.054	2	1	0.083
						2	0.089
						平均	0.09
					6	1	0.061
						2	<0.040
						平均	0.05
かぼちゃ [果実] 2010年	1	3	0.199- 0.201	0.100	2	1	0.079
						2	0.083
						平均	0.08
					5	1	0.061
						2	0.064
						平均	0.06

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.096- 0.099	3	1	0.076
						2	0.096
						平均	0.09
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.203	0.072- 0.073	2	1	0.126
						2	0.167
						平均	0.15
					7	1	0.058
						2	0.078
						平均	0.07
メロン [果実] 2010年	1	3	0.197- 0.201	0.084	3	1	0.224
						2	0.175
						平均	0.20
					7	1	0.087
						2	0.078
						平均	0.08
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.200	0.084- 0.086	0	1	0.150
						2	0.305
						平均	0.23
					3	1	0.098
						2	0.126
						平均	0.11
					7	1	0.055
						2	0.084
						平均	0.07
					14	1	0.064
						2	0.067
						平均	0.07
					19	1	0.059
						2	0.051
						平均	0.06
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	0.099
						2	0.090
						平均	0.09
					7	1	0.063
						2	0.076
						平均	0.07
メロン [果肉] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン [果実] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	0.236
						2	0.162
						平均	0.20
					7	1	0.177
						2	0.155
						平均	0.17

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
メロン [果肉] 2010年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	3	1	0.102
						2	0.126
						平均	0.11
					7	1	0.066
						2	0.065
平均	0.07						
メロン [果実] 2010年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	0	1	0.180
						2	0.328
						平均	0.25
					2	1	0.119
						2	0.096
						平均	0.11
					7	1	0.188
						2	0.152
						平均	0.17
					14	1	0.112
						2	0.146
						平均	0.13
21	1	0.060					
	2	0.087					
	平均	0.07					
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.197- 0.201	0.044	6	1	0.329
						2	0.320
						平均	0.32
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.204- 0.207	0.054	5	1	0.818
						2	0.759
						平均	0.79
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.197- 0.199	0.072	7	1	0.651
						2	0.697
						平均	0.67
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.203	0.072	0	1	0.858
						2	0.733
						平均	0.80
					3	1	0.570
						2	0.505
						平均	0.54
					7	1	0.333
						2	0.370
						平均	0.35
					14	1	0.220
						2	0.229
						平均	0.22
21	1	0.167					
	2	0.146					
	平均	0.16					

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.194- 0.200	0.070	7	1	0.111
						2	0.214
						平均	0.17
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201- 0.203	0.047	7	1	0.639
						2	0.581
						平均	0.61
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201	0.047	0	1	0.379
						2	0.542
						平均	0.46
					3	1	0.324
						2	0.263
						平均	0.29
					7	1	0.234
						2	0.258
						平均	0.25
					13	1	0.116
						2	0.153
						平均	0.13
21	1	0.088					
	2	0.079					
	平均	0.08					
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.202- 0.206	0.106- 0.108	7	1	1.01
						2	1.07
						平均	1.0
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.201	0.046- 0.047	7	1	0.582
						2	0.745
						平均	0.66
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.206- 0.213	0.080	7	1	0.606
						2	0.829
						平均	0.72
ブルーベリー [果実] 2010年	1	2	0.198- 0.202	0.050- 0.057	7	1	0.528
						2	0.381
						平均	0.45
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.174- 0.176	0.041	46	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.179- 0.180	0.062- 0.063	45	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.169- 0.175	0.070- 0.075	44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)	
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.170- 0.173	0.070- 0.074	35	1	<0.040	
						2	<0.040	
						平均	<0.04	
						40	1	<0.040
							2	<0.040
							平均	<0.04
						43	1	<0.040
							2	<0.040
							平均	<0.04
					50	1	<0.040	
						2	<0.040	
						平均	<0.04	
55	1	<0.040						
	2	<0.040						
	平均	<0.04						
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.168- 0.170	0.087- 0.090	43	1	0.096	
						2	0.084	
						平均	0.09	
クランベリー [果実] 2010年	1	2	0.172- 0.173	0.074	46	1	<0.040	
						2	<0.040	
						平均	<0.04	
なたね [種子] 2000年	1	2	0.201- 0.202	0.0717- 0.0762	50	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					54	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					59	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
					64	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2080	0.1005- 0.1018	41*	1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	
						1	<0.02	
						2	<0.02	
						平均	<0.02	

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1980- 0.2090	0.1830- 0.1841	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1824- 0.1826	54	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.202	0.1828- 0.1831	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2040	0.1830- 0.1846	59	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2010	0.0507- 0.0509	61	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1825- 0.1843	63	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2050	0.1839- 0.1840	69	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2040	0.1009- 0.1010	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2060- 0.2110	0.1828- 0.1836	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2030	0.1822- 0.1832	71	1	0.03
						2	<0.02
						平均	0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.197	0.1003- 0.1004	36	1	0.02
						2	0.05
						平均	0.04
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2010- 0.2030	0.1835- 0.1839	83	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1970- 0.1990	0.1819- 0.1841	73	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2000	0.1832- 0.1842	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2001年	1	2	0.201- 0.202	0.0746- 0.0809	78	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.203- 0.214	0.0717- 0.0728	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね [種子] 2000年	1	2	0.204- 0.210	0.0734- 0.0752	36	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.198- 0.202	0.123- 0.130	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.194- 0.205	0.114- 0.117	37	1	0.07
						2	0.10
						平均	0.09
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2030	0.1813- 0.1829	58	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

- ・処理製剤はフロアブル剤を使用
- ・プロチオコナゾールは分析手技上、M07 及び M17 に変換後測定され、散布後に代謝された M07 及び M17 と区別できないことから、プロチオコナゾール、M07 及び M17 の含量を残留値として示す。
- ・n.a. : 分析されず。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値を計算する場合は、定量限界値を測定したものとして計算した。
- ・全ての残留値が定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 畜産物残留試験>

①乳牛

乳汁中残留放射濃度の推移

投与量 (mg/kg 飼料)	投与日数	残留値 (μg/g)			
		プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
98.4 (5 倍量)	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.003
	4	0.0052	<0.003	<0.001	0.005
	8	0.0038	<0.003	<0.001	0.004
	12	0.0047	<0.003	<0.001	0.005
	16	0.0046	<0.003	<0.001	0.005
	18	0.0045	<0.003	<0.001	0.005
	20	0.0040	<0.003	<0.001	0.004
	22	0.0042	<0.003	<0.001	0.004
	24	0.0061	<0.003	<0.001	0.006
	26	0.0050	<0.003	<0.001	0.005
	28	0.0046	<0.003	<0.001	0.005
29.5 (1.5 倍量)	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.003
	4	0.002	<0.003	<0.001	<0.003
	8	0.0019	<0.003	<0.001	<0.003
	12	0.0021	<0.003	<0.001	<0.003
	16	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003
	18	0.0015	<0.003	<0.001	<0.003
	20	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003
	22	0.0011	<0.003	<0.001	<0.003
	24	0.0026	<0.003	<0.001	<0.003
	26	0.0020	<0.003	<0.001	<0.003
	28	0.0016	<0.003	<0.001	<0.003

注 : 9.9 ppm (0.5 倍量) 投与群においては、乳汁中の残留量は測定されなかった。

臓器・組織中における残留値 (µg/g)

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	プロチオ コナゾール	M09	M17	合計
筋肉	9.9 (0.5 倍量)	—	—	—	—
	29.5 (1.5 倍量)	0.0028	0.0014	0.0010	0.004
	98.4 (5 倍量)	0.0074	0.0027	0.0011	0.009
肝臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0631	0.0539	0.0070	0.123
	29.5 (1.5 倍量)	0.120	0.181	0.0113	0.303
	98.4 (5 倍量)	0.467	0.518	0.0297	1.010
腎臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0622	0.0168	0.003	0.079
	29.5 (1.5 倍量)	0.176	0.0633	0.0054	0.243
	98.4 (5 倍量)	0.790	0.356	0.0114	1.16
脂肪	9.9 (0.5 倍量)	<0.012	<0.008	<0.005	<0.012
	29.5 (1.5 倍量)	0.0191	<0.008	<0.005	0.019
	98.4 (5 倍量)	0.0617	0.022	0.0075	0.090

— : 分析されず

②乳牛

乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量 (mg/kg 飼料)	試験日 (日目)	投与回数	残留値 (μg/g)			
			M17	M20	M21	合量
125 (31 倍量)	1	0	0.004	<0.004	<0.004	0.004
	4	3	0.0056	0.0089	<0.004	0.017
	6	5	0.0052	0.0086	0.0041	0.017
	8	7	0.0068	0.0104	<0.004	0.021
	11	10	<0.004	0.0077	<0.004	0.013
	13	12	<0.004	0.0083	<0.004	0.015
	15	14	<0.004	0.0078	<0.004	0.014
	18	17	<0.004	0.0082	<0.004	0.014
	20	19	<0.004	0.0098	<0.004	0.017
	22	21	<0.004	0.0082	<0.004	0.013
	25	24	<0.004	0.0079	<0.004	0.013
	27	26	<0.004	0.0081	<0.004	0.013
	28	27	<0.004	0.0080	<0.004	0.013
	29	28	<0.004	0.0105	0.0043	0.019*

注) 29 mg/kg 飼料投与群の投与 1 日目に M17 が 0.004 μg/g 検出された以外及び 5.1mg/kg 飼料投与群の乳汁では全て定量限界未満 (<0.004 μg/g) であった。

*: 午前中採取した乳汁

臓器・組織中における残留値 (μg/g)

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	M17	M20	M21	合量
筋肉	5.1 (1.3 倍量)	0.0004	0.0002	0.0002	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0011	0.0015	0.0013	<0.01
	125 (31 倍量)	0.0065	0.0044	0.0072	0.03
肝臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0303	0.0132	0.0095	0.05
	29 (7.3 倍量)	0.178	0.0548	0.0369	0.26
	125 (31 倍量)	1.19	0.132	0.171	1.6
腎臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0082	0.0090	0.0192	0.04
	29 (7.3 倍量)	0.0326	0.0635	0.0853	0.17
	125 (31 倍量)	0.237	0.477	0.383	1.1
脂肪	5.1 (1.3 倍量)	0.0009	0.0006	0.0008	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0107	0.0032	0.0043	0.02
	125 (31 倍量)	0.0905	0.0298	0.0236	0.14

<参照>

- 1 プロチオコナゾール(殺菌剤)農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、一部公表
- 2 ラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 3 ラットにおける分布(雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ(QWBA))(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 4 脱チオ[M17]のラットにおける薬物動態及び代謝研究(ADME)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 5 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布-泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2001年、未公表
- 6 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布-泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：Bayer社(ドイツ)、2003年、未公表
- 7 脱チオ[M17]の家畜における代謝と分布-泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝(フェニル環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2002年、未公表
- 8 種子処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 9 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2000年、未公表
- 10 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 11 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 12 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2003年、未公表
- 13 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝(ベンゼン環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 14 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝(トリアゾール環標識)(GLP対応)：バイエルクロップサイエンス社(米国)、2004年、未公表
- 15 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解(20℃)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2000年、未公表
- 16 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解(20℃)(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、2001年、未公表
- 17 滅菌緩衝液中における加水分解(GLP対応)：バイエル社(ドイツ)、1998年、未公表

- 18 滅菌緩衝液中における水中分解 (GLP 対応) : バイエル社 (ドイツ)、2001 年、未公表
- 19 作物残留試験成績 : 米国及びカナダ、2000~2001 年、未公表
- 20 プロチオコナゾールの乳牛における残留試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2006 年、未公表
- 21 脱チオ[M17]の乳牛における残留試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2001 年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1998 年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 24 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 25 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2000 年、未公表
- 26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 27 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (ドイツ)、1999 年、未公表
- 28 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 29 ラットに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 30 マウスに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 31 イヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 32 ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (アメリカ)、2001 年、未公表
- 33 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 34 ラットに対する慢性 (1 年反復経口投与) 毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 35 イヌに対する慢性 (1 年反復経口投与) 毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 36 ラットに対する発がん性試験 (2 年反復経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表
- 37 マウスに対する発がん性試験 (18 ヶ月反復経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG

- (ドイツ)、2001年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001年、未公表
 - 39 ラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1997年、未公表
 - 40 ラット (Wistar Hanover strain) における催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004年、未公表
 - 41 ラットにおける催奇形性試験 (経皮投与) (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001年、未公表
 - 42 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : RCC (スイス)、1998年、未公表
 - 43 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 44 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 45 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 46 ラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1998年、未公表
 - 47 ラット肝細胞を用いた in vivo 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表
 - 48 マウスを用いた小核試験 (その 1) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1996年、未公表
 - 49 マウスを用いた小核試験 (その 2) (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2003年、未公表
 - 50 代謝物 M17 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 51 代謝物 M17 のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 52 代謝物 M17 のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992年、未公表
 - 53 代謝物 M17 のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 54 代謝物 M17 のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 55 代謝物 M17 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1991年、未公表
 - 56 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999年、未公表

- 57 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 58 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 59 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 60 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 30 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表
- 61 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 2 年間発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 62 代謝物 M17 のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Corporation (米国)、2001 年、未公表
- 63 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991 年、未公表
- 64 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験 (経口投与) - 追加試験 - (GLP 対応) : RCC (スイス)、1991 年、未公表
- 65 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の再評価 (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2004 年、未公表
- 66 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の出生後の消長 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 67 代謝物 M17 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 68 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2004 年、未公表
- 69 代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1990 年、未公表
- 70 代謝物 M17 の哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験) (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1999 年、未公表
- 71 代謝物 M17 のチャイニーズハムスター由来卵巣細胞 (CHO) を用いた in vitro 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1995 年、未公表
- 72 代謝物 M17 のラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1992 年、未公表
- 73 代謝物 M17 のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、1993 年、未公表
- 74 代謝物 M07 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2000 年、未公表
- 75 代謝物 M07 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer AG (ドイツ)、2001 年、未公表

- 76 代謝物 M07 のラットにおける催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：RCC（スイス）、2001 年、未公表
- 77 代謝物 M07 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 78 代謝物 M08 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 79 代謝物 M24 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 80 代謝物 M25 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 81 代謝物 M47 のアグリコンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 82 代謝物 M08 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 83 代謝物 M24 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 84 代謝物 M25 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 85 代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
- 86 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日厚生労働省発食安第 0602004 号）
- 87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 7 月 23 日付け府食第 700 号）
- 88 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 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号）
- 89 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 9 号）
- 90 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、一部公表予定
- 91 海外における使用法及び残留試験、バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、未公表
- 92 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 8 月 5 日付け府食第 641 号）
- 93 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 26 年 10 月 3 日付け食安発 1003 第 1 号）
- 94 食品健康影響評価について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 4 号）
- 95 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要（2015 年 3 月 31 日改訂：バイエルクロップサイエンス株式会社、2015 年、一

部公表

- 96 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Cucurbit Vegetables (Crop Group9) : Bayer CropScience (米国) 、2012 年、未公表
- 97 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Bushberry (Crop Subgroup 13-07B) : Bayer CropScience (米国) 、2012 年、未公表
- 98 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Cranberry : Bayer CropScience (米国) 、2012 年、未公表
- 99 JMPR : Prothioconazole and Prothioconazole-desthio, p197-326 JMPR (2008)
- 100 EFSA: Prothioconazole: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance (2007) 106, 1-98
- 101 Federal Register/Vol. 75, NO. 103, 29908~29914 (2010)
- 102 食品安全委員会 : 農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表

トリアゾール 共通代謝物

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

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 検討対象物質の概要	6
1. 一般名	6
2. 化学名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	7
6. 経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	8
(3) ラット③	9
2. 急性毒性試験	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)	11
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)	12
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 発生毒性試験(ラット)	15
(3) 発生毒性試験(ラット)	15
(4) 発生毒性試験(ラット)	15
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	15
6. 遺伝毒性試験	16
7. その他の試験	16
(1) エストロゲン生合成	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験(ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験(ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関するCYP酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・別紙1: 検査値等略称	31
・参照	32

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

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

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

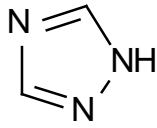
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

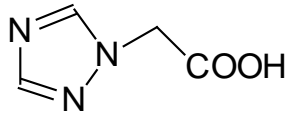
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

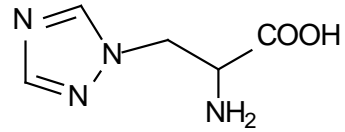
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

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

（3）ラット③

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

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

2. 急性毒性試験

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

表3 急性毒性試験概要（原体）

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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

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

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 受胎率低下 ・ 着床数減少 ・ 卵巣重量増加 ・ 黄体数増加 ・ 子宮拡張 	/	/
	500 ppm 以上	・ 異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 異常精子増加 ・ 脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 黄体数減少 ・ 膈開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	/		/	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

(4) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

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

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

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

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

(2) ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表14 14日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

4. 遺伝毒性試験

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

表15 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

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

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

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

2. 急性毒性試験

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

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

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

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

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

³ 体重比重量を比重量という。

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

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

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

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

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

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

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

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

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

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

5. 遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	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	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/7° レト (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

IV. まとめ

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

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

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

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

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

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

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

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

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

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

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

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

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400	雌雄：400	雌雄：400
				雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	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：90 雌：160	雄：370 雌：1,680
	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし			雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm	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：1,000 胎児：100	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： 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： 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：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	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

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

<別紙 1：検査値等略称>

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

<参照>

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

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

1. 実施期間 平成27年11月11日～平成27年12月10日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 プロチオコナゾールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中
に意見・情報はありませんでした。