



府 食 第 15 号
平成 26 年 1 月 16 日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

農薬専門調査会
座 長 納屋 聖人

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 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 21 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エポキシコナゾールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

農薬評価書

エポキシコナゾール

2014年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ヤギ①	16
(3) ヤギ②	18
(4) ニワトリ	20
2. 植物体内運命試験	22
(1) コーヒー	22
(2) 小麦①	23
(3) 小麦②	24
(4) バナナ	24
(5) てんさい	25
3. 土壌中運命試験	26
(1) 好氣的土壌中運命試験①	26
(2) 好氣的土壌中運命試験②	27
(3) 好氣的土壌中運命試験③	27
(4) 嫌氣的土壌中運命試験	27
(5) 土壌表面光分解試験	28
(6) 土壌吸着試験	28
(7) 土壌溶脱試験	28
4. 水中運命試験	28
(1) 加水分解試験①	28
(2) 加水分解試験②	29

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	29
(4) 水中光分解試験 (自然水)	29
(5) 水相/底質系における分解試験	29
5. 土壌残留試験	30
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. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	33
(1) 急性毒性試験	33
(2) 急性神経毒性試験	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	34
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	35
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	36
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	36
(5) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ③	37
(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	38
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	40
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	40
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	41
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	42
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス)	43
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	46
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	46
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考資料>	47
(5) 発生毒性試験 (ラット) ④	48
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
13. 遺伝毒性試験	49
14. その他の試験	50
(1) ラットのホルモン産生能に対する影響試験	50
(2) ラットにおける肝酵素誘導能検討試験	53

(3) マウスにおける肝酵素誘導能検討試験	54
Ⅲ. 食品健康影響評価	56
・ 別紙1：代謝物/分解物略称	62
・ 別紙2：検査値等略称	66
・ 別紙3：作物残留試験成績	68
・ 参照	91

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	9月	28日	インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2011年	10月	6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1006第21号）
2011年	10月	11日	関係書類の接受（参照2～54）
2011年	10月	13日	第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	6月	8日	第17回農薬専門調査会評価第一部会
2013年	10月	9日	追加資料受理（参照55、56）
2013年	11月	12日	第32回農薬専門調査会評価第一部会
2013年	11月	19日	第98回農薬専門調査会幹事会
2013年	11月	25日	第495回食品安全委員会（報告）
2013年	11月	26日	から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	1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>

(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
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

* : 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)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第17回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第32回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

トリアゾール系殺菌剤「エポキシコナゾール」(CAS No. 133855-98-8)について、インポートトレランス設定の要請に係る資料、EU資料及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(コーヒー、小麦等)、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、エポキシコナゾール投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、副腎(副腎皮質脂肪沈着等:ラット)及び卵巣(卵巣嚢胞:ラット)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで副腎皮質腫瘍及び顆粒膜莢膜細胞腫、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果から腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、最高用量群の雄親動物で授胎率低下が、雌親動物で膣出血、妊娠期間延長等が認められ、死産児数が増加した。

ラットを用いた発生毒性試験においては、母動物で胎盤重量の増加が、胎児で14肋骨増加が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエポキシコナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験の0.69 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0.0069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)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：エポキシコナゾール

英名：epoxiconazole

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*RS*,3*SR*)-1-[3-(2-クロロフェニル)-2,3-エポキシ-2-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：(2*RS*,3*SR*)-1-[3-(2-chlorophenyl)-2,3-epoxy-2-(4-fluorophenyl)propyl]-1*H*-1,2,4-triazole

又は

和名：(2*RS*,3*SR*)-3-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イル)メチル]オキシラン

英名：(2*RS*,3*SR*)-3-(2-chlorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]oxirane

CAS (No. 133855-98-8)

和名：シス-1-[[3-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)オキシラニル]メチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：*cis*-1-[[3-(2-chlorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)oxiranyl]methyl]-1*H*-1,2,4-triazole

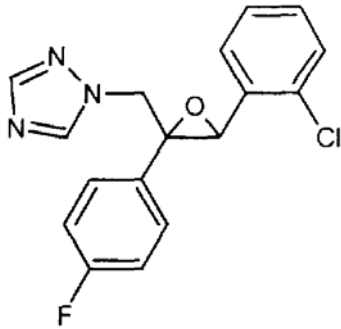
4. 分子式

C₁₇H₁₃ClFN₃O

5. 分子量

329.76

6. 構造式



7. 開発の経緯

エポキシコナゾールは、BASF 社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、エルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示す。米国、EU 等において登録されている。国内では農薬登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、インポートトレランス設定（小麦、大麦等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

エポキシコナゾールのインポートトレランス設定の要請に係る資料（2011、2013年）並びにEU（2006、2008年）及び米国（2006年）が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～49、51～56）

各種運命試験〔II. 1～4〕に用いたエポキシコナゾールの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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）からエポキシコナゾールに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。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。

略称	標識位置
[oxi- ¹⁴ C]エポキシコナゾール	メチルオキシランの2位の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
[tri- ¹⁴ C]エポキシコナゾール	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
[cph- ¹⁴ C]エポキシコナゾール	クロロフェニル環の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[fph- ¹⁴ C]エポキシコナゾール	フルオロフェニル環の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a-1. 血中濃度推移（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを3 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与し血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量群では、血漿中放射能濃度は投与0.5時間後から速やかに減衰したためC_{max}値が得られなかった。いずれの用量群においても、T_{1/2}は雌雄で同等であり、AUC値は雄より雌の方が高かった。

投与直後には血液と比較して血漿中放射能濃度が高い値を示したが、投与2～8時間後には血液中放射能濃度が血漿中濃度よりも高くなった。168時間後の血液中放射能濃度は血漿中濃度の約10倍となり、血液中放射能のT_{1/2}は66～126時間と長かった。エポキシコナゾールの血中濃度は投与24時間後までに速やかに低下した（〔1. (1)① a-3〕参照）ことから、エポキシコナゾールの代謝物が血液細胞に結合することが考えられた。（参照3、55、56）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		3		100	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T _{max} (hr)	—	—	2	1
	C _{max} (μg/g)	—	—	13.3	16.5
	T _{1/2} (hr)	5.0	5.8	31.8 (第 1 相) 52.9 (第 2 相)	34.3 (第 1 相) 46.8 (第 2 相)
	AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g)	14.5	21.5	476	623
血液	T _{max} (hr)	8	8	24	24
	C _{max} (μg/g)	0.478	0.692	12.6	13.5
	T _{1/2} (hr)	66.6	66.0	126	102
	AUC ₀₋₁₆₈ (hr・μg/g)	38.9	65.0	1,420	1,570

—：血漿中放射能が速やかに減衰したため、数値が得られなかった。

a-2. 血中濃度推移（反復混餌投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に非標識のエポキシコナゾールを低用量で 14 日間混餌投与した後、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量で 3 日間混餌投与し、標識体の混餌投与開始 15、39 及び 63 時間後に採血して、血中濃度推移について検討された。

混餌投与後の血中放射能濃度は表 2 に示されている。

血中濃度は経時的に上昇した。（参照 3、55、56）

表 2 反復混餌投与後の血中放射能濃度 (μg/g)

試料	血漿		血液	
	雄	雌	雄	雌
標識体投与開始 15 時間後	0.228	0.292	0.256	0.465
標識体投与開始 63 時間後	0.423	0.566	0.650	1.360

a-3. エポキシコナゾールの血中濃度推移（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 2、24、96 及び 168 時間後に採血して、エポキシコナゾール（親化合物）の血中濃度推移について検討された。

エポキシコナゾールの血中濃度推移は表 3 に示されている。

雌雄ともにエポキシコナゾールの血液中濃度は、投与 24 時間後までに速やかに低下した。（参照 3、56）

表3 エポキシコナゾールの血中濃度推移 (µg/g)

投与後 時間 (hr)	3 mg/kg 体重/日				100 mg/kg 体重/日			
	雄		雌		雄		雌	
	血液中 放射能	エポキシコ ナゾール	血液中 放射能	エポキシコ ナゾール	血液中 放射能	エポキシコ ナゾール	血液中 放射能	エポキシコ ナゾール
2	0.263	0.056	0.402	0.102	5.19	2.86	4.65	2.27
24	0.239	-	0.484	-	12.2	0.82	14.5	1.94
96	0.199	-	0.344	-	8.75	-	12.1	-
168	0.147	-	0.296	-	7.79	-	9.89	-

-: 検出されず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b] における尿中排泄率、胆汁中排泄率、ケージ洗浄液及びカーカス¹中放射能に基づき、投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも雄で 62.4%、雌で 43.2%と算出された。(参照 3、55、56)

② 分布

Fischer ラット (一群雌雄 10 匹) に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量で 7 日間反復経口投与若しくは高用量で単回経口投与して、最終投与 2、24、48、96 及び 168 時間後に主要臓器及び組織中放射能濃度を測定し、又は低用量で単回経口投与若しくは非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、最終投与 168 時間後に主要臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 4 及び 5 に示されている。

低用量の 7 日間反復経口投与群では、各臓器及び組織中放射能濃度は最終投与 2 時間後に最高値を示し、その後は脾臓を除き比較的速やかに減衰した。最終投与 168 時間後に高い放射能がみられたのは血液、肝臓、腎臓、腸管及び脾臓であった。

高用量の単回経口投与群において、雌雄の血液及び腸管並びに雌の脂肪及び卵巣/子宮中の放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示したが、血漿並びにその他の臓器及び組織での最高値は投与 2 時間後にみられた。放射能の分布パターンは反復投与群と同様であった。雌雄とも血液中の放射能の減衰は緩やかで、半減期は雄で 204 時間、雌で 169 時間であった。

尿及び糞中排泄試験に用いたラットにおいても、単回経口投与群と反復経口投与群で臓器及び組織中放射能の分布パターンに差はみられなかった。(参照

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、55、56)

表4 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	最終投与 24 時間後	最終投与 168 時間後
7 日間 反復 経口	3	雄	腸管(4.85)、肝臓(3.61)、血液 (1.24)、腎臓(1.03)、副腎 (0.793)、脾臓(0.360)、肺 (0.343)、血漿(0.335)	肝臓(0.980)、血液(0.841)、腸 管(0.560)、腎臓(0.480)、脾臓 (0.334)、肺(0.163)、甲状腺 (0.159)、副腎(0.154)、心臓 (0.069)、胃(0.059)、血漿 (0.057)
		雌	腸管(8.59)、肝臓(3.41)、血液 (3.25)、副腎(1.77)、脾臓 (1.39)、腎臓(1.29)、肺 (0.996)、血漿(0.670)	血液(2.17)、脾臓(1.18)、腸管 (1.02)、肝臓(0.718)、腎臓 (0.551)、肺(0.424)、副腎 (0.363)、甲状腺(0.233)、心臓 (0.163)、胃(0.157)、血漿 (0.131)
単回 経口	100	雄	腸管(286)、肝臓(46.0)、脂肪 (39.6)、副腎(20.0)、腎臓 (18.2)、血液(15.1)、胃 (8.92)、肺(8.31)、血漿(7.34)	血液(8.62)、肝臓(3.11)、脾臓 (2.44)、腎臓(1.94)、副腎 (1.80)、肺(1.73)、甲状腺 (1.67)、腸管(0.755)、心臓 (0.687)、血漿(0.409)
		雌	腸管(303)、脂肪(127)、肝臓 (52.0)、副腎(43.7)、腎臓 (23.7)、胃(18.6)、甲状腺 (17.4)、卵巣/子宮(16.4)、血 液(15.9)、カーカス(15.5)、膵 臓(14.9)、肺(14.0)、心臓 (10.2)、血漿(9.51)	血液(9.13)、脾臓(3.73)、肝臓 (2.57)、肺(1.95)、腎臓 (1.89)、副腎(1.81)、腸管 (1.79)、甲状腺(1.46)、心臓 (0.694)、血漿(0.575)

表5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回 経口	3	雄	血液(0.219)、肝臓(0.187)、甲状腺(0.082)、腎臓(0.075)、 脾臓(0.062)、副腎(0.053)、肺(0.046)、血漿(0.023)
		雌	血液(0.432)、脾臓(0.196)、肝臓(0.158)、甲状腺(0.114)、 肺(0.101)、腎臓(0.086)、副腎(0.075)、血漿(0.041)
	100	雄	血液(10.7)、肝臓(3.31)、脾臓(2.83)、肺(2.04)、腎臓 (2.00)、副腎(1.91)、甲状腺(1.49)、血漿(0.95)
		雌	血液(12.0)、脾臓(5.71)、肝臓(3.70)、腎臓(3.03)、肺 (2.75)、副腎(2.09)、甲状腺(1.36)、心臓(1.01)、血漿(0.89)
反復 経口 ^a	3	雄	肝臓(0.208)、血液(0.149)、腎臓(0.088)、甲状腺(0.069)、 脾臓(0.064)、副腎(0.042)、肺(0.039)、腸管(0.026)、膵臓 (0.023)、血漿(0.023)
		雌	血液(0.344)、脾臓(0.159)、肝臓(0.144)、甲状腺(0.112)、 腎臓(0.083)、肺(0.081)、副腎(0.063)、血漿(0.035)

^a : 非標識体を 3 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、標識体を 3 mg/kg 体重で単回経口投与

③ 代謝

Fischer ラット（一群雌雄各 6～12 匹）に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、各群の雌雄から投与後 24 時間の尿及び糞を、高用量群の雌雄から投与 24 時間後の肝臓及び腎臓を採取し、さらに、50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 12 時間後から 14 時間後までの胆汁を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の放射能排泄率は表 6 に、各試料中の主要代謝物は表 7 に示されている。

尿中及び胆汁中では未変化のエポキシコナゾールは検出されず、高用量群の糞中、肝臓及び腎臓で少量検出された。代謝物として、尿中では K、L、R 及び S、糞中では F、KK 及び QQ/qq-i、胆汁中では L-i、PP/PP-i/PP-ii、RR 及び VV、肝臓及び腎臓では B-i、K、L、R 及び S が認められた。（参照 5、55、56）

表 6 各投与群の放射能排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口		単回経口	
	3		100		3		50	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	9.7	10.9	6.1	5.6	7.5	11.6		
糞	71.1	29.8	38.5	26.8	61.8	59.9		
胆汁							30.5	16.9

/: 測定せず

表 7 各試料中の主要代謝物 (%TAR)

試料	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	エポキシコナゾール	代謝物
尿	単回経口	3	雄	-	S(1.1)、R(1.0)、B-i の抱合体(0.7)
			雌	-	K(2.2)、L(1.9)、R(0.9)、B-i の抱合体(0.8)、S(0.5)
		100	雄	-	L(2.1)、R(1.9)、S(0.8)
			雌	-	L(0.7)、R(1.5)、K(0.6)、B-i の抱合体(0.5)、S(0.3)
	反復経口	3	雄	-	L(5.1)、S(0.5)、R(0.5)、K(0.3)
			雌	-	L(2.5)、R(1.5)、K(1.4)、B-i の抱合体(1.0)、S(0.4)

試料	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	エポキシ コナゾール	代謝物
糞	単回 経口	3	雄	-	QQ/QQ-i(10.3)、F(5.8)、KK(2.8)
			雌	-	QQ/QQ-i(4.2)、F(3.8)
		100	雄	6.4	QQ/QQ-i(4.7)、KK(1.0)、R(0.7)、 D(0.7)、F(0.4)
			雌	7.1	QQ/QQ-i(1.6)、R(0.4)、F(0.3)、 KK(0.3)
	反復 経口	3	雄	-	QQ/QQ-i(9.8)、F(5.3)
			雌	-	QQ/QQ-i(10.2)、F(2.4)、KK(1.2)
胆汁	単回 経口	50	雄	-	VV(7.3)、L-i(6.0)、PP/PP-i/PP-ii (4.3)、RR(2.3)
			雌	-	L-i(7.0)、VV(2.9)、PP/PP-i/PP-ii (1.4)、RR(0.5)
肝臓	単回 経口	100	雄	0.24	B-i(0.33)、K(0.10)、R(0.06)
			雌	0.62	B-i(0.26)、R(0.07)、L(0.03)
腎臓	単回 経口	100	雄	0.02	B-i(0.03)、S(0.01)、L(0.01)
			雌	0.06	L(0.04)、B-i(0.03)

--: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、標識体を低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 96 時間以内に投与量の大部分が排泄された。投与後 168 時間の尿中排泄率は 12.4~20.7%TAR、糞中排泄率は 76.3~81.5%TAR であり、主に糞中に排泄された。呼気中にはほとんど排泄されなかった。排泄パターンに性別、用量及び投与方法による差はみられなかった。（参照 3、56）

表 8 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	3 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	12.4	17.3	16.8	20.7	15.0	17.2
糞	77.2	76.3	78.5	79.0	81.5	79.9
ケージ洗浄液	1.0	1.2	2.4	1.4	1.2	0.5
呼気	<0.05	<0.05	<0.1	<0.05		
臓器・組織	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
血液	0.5	0.8	0.6	0.6	0.3	0.7
腸管	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
カーカス	0.3	0.5	0.4	0.3	0.2	0.4

/: 計測されず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3~4 匹）に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

胆汁中排泄率は、投与後 0~6 時間で最大となり、低用量群及び高用量群ともに雄の方が雌より高かった。また、雌雄とも高用量群に比較して低用量群の胆汁中排泄率が高い値を示した。（参照 3、56）

表 9 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	3 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	投与後 24 時間		投与後 48 時間	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	7.7	2.0	5.6	1.3
糞	—	<0.1	0.4	—
胆汁	67.1	30.9	42.6	10.2
ケージ洗浄液 ^a	1.2	0.4	1.2	0.9
カーカス ^a	13.1	9.9	13.0	42.6
消化管 ^a	3.8	39.6	27.5	35.7

—: 排泄がみられなかったため計測せず、^a: 試験終了時（投与 48 時間後）に計測

(2) ヤギ①

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 1 匹）に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを 0.5 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2) 及び (3)] において「低用量」という。）又は 10 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2) 及び (3)] において「高用量」という。）で 5 日間

経鼻導管を用いて胃内投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

低用量群において、1回目投与の1時間後及び2回目投与以降は投与1時間前と1時間後に、さらに最終（5回目）投与以降は1、2、3、4、6、8、23及び24時間後に採血して、血中濃度推移について検討された。

その結果、血中放射能濃度は最終投与3時間後に最高値（0.057 µg/g）を示し、最終投与4時間後から24時間後までは直線的に減衰し、 $T_{1/2}$ は81時間と算出された。（参照6、56）

② 分布

低用量群の動物は最終投与24時間後に、高用量群の動物は最終投与6時間後にと殺して、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織中の残留放射能は表10に示されている。

低用量及び高用量群とも、残留放射能濃度は胆汁で最も高かった。（参照6、7、56）

表10 臓器及び組織中残留放射能

試料	0.5 mg/kg 体重/日		10 mg/kg 体重/日	
	最終投与 24 時間後		最終投与 6 時間後	
	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
血液	0.044	0.08	1.63	0.2
肝臓	0.747	0.71	30.0	1.6
腎臓	0.129	0.02	11.0	0.1
筋肉	0.008	0.01	0.884	<0.05
脂肪	0.02	<0.01	7.80	<0.05
胆嚢	3.14	0.04	7.48	<0.05
胆汁	4.54	0.31	188	0.1
尿/膀胱	0.265	<0.01	3.31	<0.05
胃内容物	0.41	4.38	26.7	8.9
腸管内容物	2.50	3.49	77.3	5.8
胃組織	0.194	0.42	5.0	0.5
腸管組織	0.033	0.07	2.92	0.3
合計		9.57		17.5

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

低用量群では投与開始から最終投与24時間後まで、高用量群では投与開始から最終投与6時間後までに得られた尿及び糞を試料として、尿及び糞中排泄試

験が実施された。

尿及び糞中放射能は表 11 に示されている。

低用量群で 61.2%TAR、高用量群で 46.5%TAR が糞中に排泄された。体内分布試験 [1. (2)②] において、胆汁中残留放射能濃度が高かったことから、主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された。(参照 6、7、56)

表 11 尿及び糞中放射能 (%TAR)

試料	0.5 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日
尿	23.5	29.1
糞	61.2	46.5
臓器及び組織	9.57	17.5
腸管/胃洗浄液	0.21	0.6
ケージ洗浄液	1.02	1.0

b. 乳汁への移行

乳汁中放射能は表 12 に示されている。

乳汁中に排泄された総放射能は、低用量群で 0.08%TAR、高用量群で 0.14%TAR であり、乳汁への移行性は極めて低かった。(参照 6、7、56)

表 12 乳汁中放射能 (%TAR)

搾乳時期	0.5 mg/kg 体重/日				10 mg/kg 体重/日			
	投与前(午前)搾乳		投与後(午後)搾乳		投与前(午前)搾乳		投与後(午後)搾乳	
	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
投与 1 日目			<0.001	0			0.48	0.01
投与 2 日目	<0.001	0	0.001	0.01	0.209	0.01	0.75	0.02
投与 3 日目	<0.001	0.01	0.001	0.01	0.275	0.02	0.53	0.01
投与 4 日目	<0.001	0.01	0.001	0.01	0.230	0.02	0.70	0.02
投与 5 日目	<0.001	0.01	0.001	0.01	0.244	0.01	0.77	0.02
最終投与 24 時間後	<0.001	0.01						

(3) ヤギ②

泌乳ヤギ(品種不明、一群雌 1 匹)に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを低用量(飼料中濃度 17 ppm に相当)又は高用量(飼料中濃度 344 ppm に相当)で 5 日間経鼻導管を用いて胃内投与し、投与期間中における尿、糞、乳汁並びに低用量群では最終投与 24 時間後、高用量群では最終投与 6 時間後の臓器及び組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中における総残留放射能濃度は表 13 に、高用量群の試料中代謝物は表 14 に示されている。

高用量群における尿中の主要代謝物は K、R、B/B-i 及び D、糞中では B/B-i

及び D であった。乳汁、筋肉及び脂肪中残留放射能の主要成分は未変化のエポキシコナゾール (52.9~90.9%TRR) であり、腎臓及び肝臓中放射能の主要成分は、エポキシコナゾールとそのグルクロン酸抱合体 (BB) であった。また、肝臓では D (オキシラン環開裂によるプロパンジオール体) とその抱合体 (CC) が比較的多く検出された。(参照 8、56)

表 13 各試料中における総残留放射能濃度 (µg/g)

試料	試料採取時期	0.5 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	
尿	投与開始 1 日後	1.08	58.5	
	投与開始 4 日後	2.16	81.0	
	投与開始 5 日後	2.00	25.0	
糞	投与開始 1 日後		29.0	
	投与開始 4 日後		96.3	
	投与開始 5 日後		86.9	
乳汁	投与 1 日目	午後 (投与後)	0.009	0.486
	投与 2 日目	午前 (投与前)	0.004	0.187
		午後 (投与後)	0.010	0.747
	投与 3 日目	午前 (投与前)	0.005	0.271
		午後 (投与後)	0.011	0.535
	投与 4 日目	午前 (投与前)	0.007	0.228
		午後 (投与後)	0.016	0.643
	投与 5 日目	午前 (投与前)	0.008	0.231
		午後 (投与後)	0.014	0.730
最終投与 1 日後	午前	0.005		
胆汁				190
血液	0.5 mg/kg 体重/日投与群では 最終投与 24 時間後			1.40
血漿				1.33
筋肉			0.008	0.804
脂肪	10 mg/kg 体重/日投与群では 最終投与 6 時間後		0.025	5.50
腎臓			0.111	8.23
肝臓			0.695	26.1

表 14 高用量群の試料中代謝物 (%TRR)

試料	試料採取時期	エポキシ コナゾール	代謝物
尿	投与開始 1 日後	2.2	K(12.2)、R(8.6)、B/B-i(8.4)、D(3.8)、 抱合体混合物(24.5)
	投与開始 4 日後	4.2	R(14.4)、K(11.6)、B/B-i(9.5)、D(9.3)、 抱合体混合物(16.9)
	投与開始 5 日後	5.3	K(14.6)、R(9.9)、B/B-i(9.8)、D(9.1)、 抱合体混合物(19.6)
糞	投与開始 1 日後	4.6	D(9.9)、B/B-i(7.9)
	投与開始 4 日後	4.5	B/B-i(10.6)、D(9.8)
	投与開始 5 日後	4.3	B/B-i(13.1)、D(10.4)
胆汁	最終投与 6 時間後	-	尿中代謝物(B/B-i、D 又は R)の抱合体 (93.7)
乳汁	4 日間(午前及び午後)	52.9	B/B-i の抱合体(7.5)、B/B-i(2.8)、D(2.7)
筋肉	最終投与 6 時間後	58.5	D(5.9)、D の抱合体(5.0)、R(4.2)、B(4.1)
脂肪	最終投与 6 時間後	90.9	R(1.6)、D(1.5)、B(1.3)
腎臓	最終投与 6 時間後	22.1	BB(25.3)、D(4.9)、B/B-i(3.8)
肝臓	最終投与 6 時間後	32.8	CC(12.9)、BB(11.6)、D(5.5)、B/B-i(2.8)

-: 検出されず

(4) ニワトリ

産卵鶏 (Ross Hisex Brown Hybrid) に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを 1.55 mg/動物/日 (一群 5 羽: 飼料中濃度 12 mg/kg に相当、以下 [1. (4)] において「低用量」という。) 又は 29.5 mg/動物/日 (一群 14 羽: 飼料中濃度 229 mg/kg に相当、以下 [1. (4)] において「高用量」という。) で 6 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

低用量群において、最終投与 2、3、4、6、8 及び 12 時間後に採血して、血漿中放射能濃度の推移について検討された。

その結果、血漿中放射能濃度は最終投与 2 時間後に最高値 (0.336 µg/g) を示し、以降は経時的に減衰して、23 時間後には 0.061 µg/g となった。(参照 9、56)

② 分布

低用量群では最終投与 23 時間後、高用量群では最終投与 3 時間後に動物をと殺し、臓器及び組織 [肝臓、腎臓、大腿筋、胸筋、皮膚、腸間膜脂肪、皮下脂肪及び腸管 (内容物を含む。)] を採取して、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織中放射能濃度は表 15 に示されている。

投与放射能は肝臓及び腎臓に多く残留し、高用量群ではさらに脂肪中放射能濃度も高かった。筋肉中の残留放射能濃度は低かった。（参照 9、56）

表 15 臓器及び組織中残留放射能濃度 (µg/g)

試料	1.55 mg/動物/日	29.5 mg/動物/日
肝臓	0.677	22.3
腎臓	0.204	10.6
大腿筋	0.012	0.78
胸筋	0.008	0.59
脂肪 ^a	0.029	11.4
皮膚	0.025	4.87
全血	0.158	5.19

^a : 腸間膜脂肪及び皮下脂肪

③ 代謝

高用量群の試料中代謝物は表 16 に示されている。

排泄物、組織及び卵中残留放射能の主要成分は未変化のエポキシキナゾールであった。10%TRR を超えて検出された代謝物は G (筋肉及び皮膚中) 及び P (排泄物中) であった。（参照 9、55、56）

表 16 高用量群の試料中代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	エポキシコナゾール	代謝物
排泄物	約 140	15.5	P(12.4)、Y(7.7)、B-i(6.9)、A(4.9)、T(1.5)、Q(1.1)、S(0.5)
肝臓	23.8	13.9	L(5.5)、G(4.8)、N(4.8)、F(4.7)、O(2.4)、K(2.2)、Z(1.6)、B(1.4)、A(0.7)、M(0.2)、
筋肉	0.704	47.6	G(19.6)、L (4.6)、K(2.2)、B(0.9)
皮膚	5.26	84.7	G(11.4)
脂肪	10.5	98.7	G(0.4)
卵白	2.46	38.1	G(5.1)
卵黄		16.5	N(9.3)、F(4.2)、O(3.3)、G(2.0)

④ 排泄

排泄率及び組織中残留放射能は表 17 に、卵中の残留放射能濃度は表 18 に示されている。

ケージ洗浄液を含む排泄物中に 77~89%TAR が検出され、組織中の残留及び卵への移行は僅かであった。卵黄中の放射能は経時的に増加したが、卵白中の放射能は投与 24 時間後以降定常状態に達した。（参照 9、56）

表 17 排泄率及び組織中残留放射能 (%TAR)

投与量 (mg/動物/日)	1.55	29.5
試料採取時期 ^a	投与開始後 143 時間	投与開始後 123 時間
排泄物	87.7	75.6
ケージ洗浄液	1.7	1.1
卵	0.4	0.2
腸管内容物	0.6	9.4
肝臓	0.3	0.7
腎臓	<0.1	0.1

^a: 肝臓及び腎臓については、1.55 及び 29.5mg/動物/日投与群でそれぞれ最終投与 23 及び 3 時間後に採取された。

表 18 卵中残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取時期	1.55 mg/動物/日		29.5 mg/動物/日	
	卵黄	卵白	卵黄	卵白
投与 0~24 時間後	0.008	0.009	0.23	0.89
投与 24~48 時間後	0.085	0.045	1.28	1.36
投与 96~120 時間後	0.478	0.035	7.23	1.41
投与 120~123 時間後			9.36	0.82
投与 120~143 時間後	0.673	0.041		

/: 試料採取なし

2. 植物体内運命試験

(1) コーヒー

ポット栽培のコーヒー（品種：Coffea Arabica）の木に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾール又は[tri-¹⁴C]エポキシコナゾールの水懸濁液を、21 日間隔で 2 回葉上散布し（1 回目：375 g ai/ha、2 回目：250 g ai/ha）、試料として、2 回目散布直前（0 日）の葉（両標識体処理区）、2 回目散布 57 及び 77 日後（[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾール処理区）又は 2 回目散布 62 及び 82 日後（[tri-¹⁴C]エポキシコナゾール処理区）の葉及び成熟豆を採取して、植物体内運命試験が実施された。

コーヒー試料における放射能分布は表 19 に示されている。

いずれの試料においても、抽出性放射能の大部分が未変化のエポキシコナゾールであり、少量代謝物として WW/YY、ZZ 及び B-i が検出された。そのほかに、[tri-¹⁴C]エポキシコナゾール処理区のコーヒー豆中で Dd 及び Ee が検出された。

コーヒー中における主要代謝経路は、クロロフェニル環の水酸化（B-i の生成）及びグルコース抱合（ZZ の生成）若しくはフルオロフェニル環の水酸化及びグルコース抱合（YY の生成）又はクロロフェニル環のオルト位置の水酸化及

びグルコース抱合（WW の生成）であると考えられた。（参照 10、55、56）

表 19 コーヒー試料における放射能分布

標識体	試料	PHI (日)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	エポキシ コナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)				
					WW/YY	ZZ	B-i	Dd	Ee
[oxi- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	葉	0	30.3	86.6	0.8	1.5	1.5	-	-
		57	39.2	72.5	1.9	4.0	1.6	-	-
		77	22.9	79.9	2.2	4.2	1.2	-	-
	豆果肉	57	3.27	71.4	1.7	4.2	2.3	-	-
		77	1.75	82.0	1.4	6.1	1.8	-	-
	豆	57 ^a	1.13	82.2	-	0.8	4.4	-	-
		77	0.659	58.1	-	1.3	3.7	-	-
[tri- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	葉	0	28.9	97.7	-	-	-	-	-
		62	36.5	86.0	2.2	1.7	-	-	-
		82	26.8	76.3	1.6	4.1	-	-	-
	豆果肉	62	2.05	76.3	2.9	4.5	2.3	-	-
		82 ^a	1.56	69.7	3.1	5.0	4.2	-	-
	豆	62 ^a	1.26	73.1	-	-	1.8	6.3	0.7
		82	1.09	36.8	-	-	1.1	19.0	-

- : 検出されず、a : 残渣中残留放射能中の同定物質も含む。

(2) 小麦①

ポット栽培の小麦（品種：Scirocca）の 4～5 葉期に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールの水懸濁液を 250 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布し、試料として散布 0、19 及び 40 日後の青刈茎葉、散布 82 日後のわら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 20 に示されている。

青刈茎葉試料中の総残留放射能濃度は経時的に低下した。穀粒中の残留放射能濃度は 0.040 mg/kg と極めて低く、残留物質の特定は行われなかった。

青刈茎葉及びわら試料の抽出性放射能の主要成分は未変化のエポキシコナゾールであった。わらでは少量代謝物として、B（1.2%TRR）、D（0.1%TRR）及び G（1.5%TRR）が同定された。（参照 12、56）

表 20 小麦試料における残留放射能分布

試料	試料採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	エポキシコナゾール (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
青刈茎葉	散布 0 日後	7.83	80	0.9
	散布 19 日後	1.46	68	4.7
	散布 40 日後	0.73	56	13.2
わら	散布 82 日後	1.98	43	19.3
穀粒	散布 82 日後	0.04		22.5

/: 特定されず

(3) 小麦②

ポット栽培の小麦（品種：Star）に[tri-¹⁴C]エポキシコナゾールの水懸濁液を 120 g ai/ha の用量で 2 回茎葉散布 [1 回目：Zadock ステージ 37（刀状葉出現期）、2 回目：Zadock ステージ 47～49（出穂初期）] し、試料として 1 回目散布 4 時間後及び 28 日後の青刈茎、2 回目散布 4 時間後の青刈茎葉並びに 2 回目散布 64 日後の穀粒及びわらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における放射能分布は表 21 に示されている。

残留放射能濃度はわらで最も高く穀粒中への残留は僅かであった。青刈茎葉及びわら試料の抽出性放射能の大部分が未変化のエポキシコナゾールであった。わらでは、エポキシコナゾールのほかに 15 種類の代謝物が検出され、ZZ（0.7/0.8%TRR）及び F（0.3%TRR）が同定された。穀粒ではエポキシコナゾールは検出されなかった。（参照 11、55、56）

表 21 小麦試料における残留放射能分布

試料	試料採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	エポキシコナゾール (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
青刈茎葉	1 回目散布 4 時間後	3.00	99.5、99.5 ^a	1.1
	1 回目散布 28 日後	1.84	93.5、91.9 ^a	2.1
	2 回目散布 4 時間後	3.34	99.7、99.3 ^a	0.8
わら	2 回目散布 64 日後	13.7	約 90	2.8
穀粒	2 回目散布 64 日後	0.058	-	34.7

-: 検出されず、a: 2 連の分析値

(4) バナナ

ほ場栽培のバナナ（品種：Gran Naine）の株に、[cph-¹⁴C]エポキシコナゾール又は[fph-¹⁴C]エポキシコナゾールの乳化剤を 150 g ai/ha の用量で、地表から約 4.8 m の高さから 21、54 及び 22 日間の間隔を置き 4 回葉上散布し、最終散

布 1 日後（第 1 回散布 98 日後）に果実及び葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。なお、第 1 株については落花後早期の幼房をプラスチックで覆い（散布 1 回目のみ被覆なし）、第 2 株については房を被覆せずに 4 回散布した。また、果実の一部は採取後アセチレン処理により熟成された。

バナナ果実試料の総残留放射能濃度は表 22 に、放射能分布は表 23 に示されている。

果実中の総残留放射能濃度は低く、0.05 mg/kg 以上の値は認められなかった。各標識体処理区の TRR は同等であり、熟成及び未熟成果実の間にも差は認められなかった。無被覆区の果実では、果実中放射能は主に果皮から検出された。被覆区の果実では、果皮と果肉中の放射能分布はほぼ同等であり、葉から吸収された放射能が果実へ移行したと考えられた。

被覆の有無に関わらず、果実中の残留放射能の大部分が未変化のエポキシコナゾールであった。無被覆区の果実では、他に HPLC 分析により 11 の放射活性ピークが検出されたが、いずれも 0.003 mg/kg 以下（1.0～6.5%TRR）であり、同定された代謝物はなかった。被覆区の果肉中の総残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 以下であったため、代謝物の分析は行われなかった。（参照 13、56）

表 22 バナナ果実試料の総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料 部位	[cph- ¹⁴ C]エポキシコナゾール				[fph- ¹⁴ C]エポキシコナゾール			
	無被覆		被覆		無被覆		被覆	
	熟成	未熟成	熟成	未熟成	熟成	未熟成	熟成	未熟成
果皮	0.032	0.019	0.005	0.005	0.013	0.013	0.007	0.008
果肉	0.017	0.015	0.005	0.005	0.008	0.008	0.006	0.006
全果実	0.049	0.034	0.010	0.010	0.021	0.021	0.013	0.014

表 23 バナナ果実試料における残留放射能分布

標識体	果実試料			総残留放射能 濃度 (mg/kg)	エポキシ コナゾール (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[cph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	全果実	無被覆	熟成	0.049	64.2	9.9
			未熟成	0.034	72.8	23.7
	果皮	被覆	熟成	0.012	74.1	19.5
			未熟成	0.013	48.1	19.6
[fph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	全果実	無被覆	熟成	0.021	61.4	14.4
			未熟成	0.021	79.4	16.6
	果皮	被覆	熟成	0.018	52.0	16.3
			未熟成	0.022	84.0	13.6

(5) てんさい

ポット栽培のてんさい（品種：Victoria）に [fph-¹⁴C]エポキシコナゾールのフロアブル剤を 150 g ai/ha の用量で 2 回茎葉散布（1 回目：葉が 90% 地表を覆う時期、2 回目：1 回目散布の 3 週間後）して、植物体内運命試験が実施された。

葉及び根試料は 2 回目散布の前後及び 2 回目散布 4 週間後の収穫期に採取された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 24 に示されている。

茎葉散布された放射能の根への移動は少なかった。葉及び根試料中の残留放射能の主要成分は未変化のエポキシコナゾールであり、代謝物は同定されなかった。（参照 14、55、56）

表 24 てんさい試料における残留放射能分布

試料	試料採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	エポキシコナゾール (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
葉	2 回目散布直前	4.15	98.3	2.4
	2 回目散布直後	9.39	-	2.4
	2 回目散布 4 週間後	5.84	95.9	4.1
根	2 回目散布直前	0.053	63.8	7.9
	2 回目散布直後	0.073	-	4.9
	2 回目散布 4 週間後	0.044	57.4	11.7

-: 分析されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

埴壤土及び砂土（いずれもスイス）に [oxi-¹⁴C] エポキシコナゾールを 1.0 mg/kg 乾土となるように処理し、20°C の暗所で 1 年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。

各土壌における放射能分布は表 25 に示されている。

試験期間中、いずれの土壌においても抽出放射能は徐々に減少し、非抽出残渣及び ¹⁴CO₂ が増加した。抽出放射能の主要成分はエポキシコナゾールであった。同定された分解物はなく、未同定分解物が最大 4.0% TAR 認められた。（参照 52、53）

表 25 各土壌における放射能分布 (%TAR)

土壌	処理後経過日数	抽出放射能	エポキシコナゾール	非抽出残渣	¹⁴ CO ₂
埴壤土	0 日	106	97.6	0.7	NA
	84 日	87.7	76.1	8.9	5.5
	336 日	72.2	67.0	23.2	10.3
砂土	0 日	106	97.4	0.5	NA
	84 日	69.8	65.5	12.1	7.2
	336 日	38.2	34.5	15.1	38.3

NA: 該当なし

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土又は壤質砂土（採取地不明）に[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾール又は[tri-¹⁴C]エポキシコナゾールを 0.5 mg/kg 乾土となるように処理し、21℃の暗所で 343 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。

処理 343 日後における抽出放射能の主要成分は表 26 に示されている。

いずれの土壤においても、抽出放射能の主要成分はエポキシコナゾールであった。[tri-¹⁴C]エポキシコナゾール処理区では、分解物として Hh が検出された。（参照 51、52）

表 26 処理 343 日後における抽出放射能の主要成分（%TAR）

土壤	[oxi- ¹⁴ C]エポキシコナゾール			[tri- ¹⁴ C]エポキシコナゾール		
	エポキシコナゾール	Hh	その他	エポキシコナゾール	Hh	その他
砂壤土	64.5	NA	6.7	67.9	1.9	3.3
壤質砂土	68.7	NA	5.0	60.5	5.0	2.4

NA：該当なし

(3) 好氣的土壤中運命試験③

砂壤土（ドイツ）に[tri-¹⁴C]エポキシコナゾールを 0.5 mg/kg 乾土となるように処理し、20℃の暗所で 175 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。

処理 175 日後の土壤でエポキシコナゾールが 80.4%TAR、分解物 Hh が 6.6%TAR 検出された。ほかに同定された分解物はなかった。（参照 51、52）

(4) 嫌氣的土壤中運命試験

壤質砂土（ドイツ）に[fph-¹⁴C]エポキシコナゾールを 0.25 mg/kg 乾土となるように処理し、20℃の暗所で 120 日間インキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件下の土壤における放射能分布は表 27 に示されている。

抽出放射能の主要成分はエポキシコナゾールであった。試験期間中、エポキシコナゾールは徐々に減少し、非抽出残渣が増加した。処理 29 日後以降、分解物として Ff 及び Gg が検出された。¹⁴CO₂ の生成量は少なかった。エポキシコナゾールの推定半減期は 154 日であった。（参照 51、52）

表 27 嫌気的条件下の土壌における放射能分布 (%TAR)

処理後 経過日数	エポキシ コナゾール	エポキシ コナゾールの 異性体	Ff	Gg	未同定	非抽出 残渣	¹⁴ CO ₂
0 日	95.1	3.7	0	0	0	1.2	n.d.
29 日	76.2	5.3	1.6	0.8	1.6	13.5	0.4
120 日	55.3	4.9	8.6	1.2	0	24.2	1.6

n.d. : 測定せず

(5) 土壌表面光分解試験

砂壤土（ドイツ）に[fph-¹⁴C]エポキシコナゾールを 29.3 mg/試験容器で処理し、22℃で15日間、キセノン光（光強度：3 mW/cm²、波長範囲：>290 nm）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

照射 15 日後における抽出放射能の大部分がエポキシコナゾール（84.1%TAR）であり、¹⁴CO₂ 及び抽出残渣はそれぞれ 1.9 及び 10.1%TAR であった。ほかに未同定分解物が最大 1%TAR 認められた。

エポキシコナゾールの推定半減期は 67 日であった。（参照 51、52）

(6) 土壌吸着試験

5 種類の土壌 [砂土（ドイツ）、砂壤土（スイス）、砂質シルト質壤土（ドイツ）、埴壤土（スイス及びドイツ）] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.79～21.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{adsoc} は 280～2,650 であった。（参照 51、52）

(7) 土壌溶脱試験

壤質砂土及び砂壤土（いずれもドイツ）を充填したカラムに、エポキシコナゾールを 125 又は 187 g ai/ha の濃度で添加し、土壌溶脱試験が実施された。

いずれの土壌の溶出液中においても、エポキシコナゾールの濃度は定量限界（0.05 µg/L）未満であった。（参照 51、52）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液に、[oxi-¹⁴C]エポキシコナゾールを 3 mg/L の濃度となるように加えた後、暗条件下、25℃で 46 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中でもエポキシコナゾールは安定であり、半減期は求められなかった。（参照 51、52）

(2) 加水分解試験②

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各緩衝液に、エポキシコナゾールを 3 mg/L の濃度となるように加えた後、75°C 又は 90°C で 29 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5 及び pH 9 の 90°C の緩衝液中では、処理 29 日後のエポキシコナゾールはそれぞれ 77.7 及び 88.3% TAR まで減少したが、その他の条件下では分解はみられなかった。

また、pH 3 の 70°C で 20 日間インキュベートした追加試験では、エポキシコナゾールは約 65% TAR まで減少した。(参照 51、52)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 の滅菌緩衝液に ¹⁴C-エポキシコナゾール (標識位置不明) を 3 mg/L の濃度となるように加えた後、25°C で 31 日間キセノンランプ (約 1,800 μEinsteins、ノースカロライナ州、晴天正午の太陽光に相当) を照射して、水中光分解試験が実施された。

エポキシコナゾールの分解はほとんど認められず、半減期は求められなかった。(参照 51、52)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

自然水 [池水 (ドイツ)、pH 8.2] にエポキシコナゾールを 3.3 mg/L の濃度となるように加えた後、22°C で 15 日間キセノンランプ (光強度: 3 mW/cm²、波長: > 290 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

自然水中ではエポキシコナゾールの緩やかな分解が認められ、照射 15 日後にはエポキシコナゾールは 80% TAR に減少した。

エポキシコナゾールの自然水での推定半減期は 52 日であった。(参照 51、52)

(5) 水相/底質系における分解試験

2 種類の水相/底質系 [池水 (pH 7.9) / 底質 (埴壤土) 及び湖水 (pH 6.7) / 底質 (砂土)、いずれも英国] に、[cph-¹⁴C]エポキシコナゾール又は[fph-¹⁴C]エポキシコナゾールを 125 g ai/ha の濃度で添加し、20±2°C の暗条件下で 100 日間インキュベートして、水相/底質系における分解試験が実施された。

各試験系における放射能分布は表 28 に、分解物は表 29 に示されている。

試験期間中、いずれの試験系においても、水相の放射能は徐々に減少し、底質の抽出放射能及び残渣が増加した。水相及び底質抽出放射能の大部分がエポキシコナゾールであり、分解物として Ff が水相で最大 1.7% TAR、底質で最大 34% TAR 検出された。エポキシコナゾールの推定半減期は水相で 38.4~93.1 時間、系全体で 67.5~172 時間であった。(参照 51、52)

表 28 各試験系における放射能分布 (%TAR)

試験系	標識体	処理後 経過日数	水相	底質		¹⁴ CO ₂
				抽出放射能	残渣	
池水/ 底質	[cph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	96.3	2.7	0.0	n.a.
		100	3.7	70.4	21.9	4.2
	[fph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	94.9	3.2	0.1	n.a.
		100	4.5	69.0	21.6	3.3
湖水/ 底質	[cph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	96.8	2.0	0.0	n.a.
		100	7.5	69.0	19.7	3.8
	[fph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	95.8	2.7	0.0	n.a.
		100	7.9	68.8	19.2	3.2

n.a. : 分析せず

表 29 各試験系における分解物 (%TAR)

試験系	標識体	処理後 経過 日数	水相				底質			
			エポキ シコナ ゾール	Ff	未測定	その他	エポキ シコナ ゾール	Ff	未測定	その他
池水/ 底質	[cph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	93.6	<LOQ	0.8	0.7	<LOQ	<LOD	<LOD	0.0
		100	3.6	<LOD	<LOD	0.0	64.0	3.7	1.9	0.9
	[fph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	91.1	1.4	0.8	1.7	3.2	<LOD	<LOD	0.0
		100	4.5	<LOD	<LOD	0.1	58.5	5.7	2.5	1.7
湖水/ 底質	[cph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	93.4	<LOD	1.4	1.4	2.0	<LOD	<LOD	0.0
		100	6.3	<LOD	<LOD	0.1	33.6	32.7	2.1	0.6
	[fph- ¹⁴ C] エポキシ コナゾール	0	91.1	1.7	<LOD	1.3	2.7	<LOD	<LOD	0.0
		100	6.6	<LOD	<LOD	0.0	37.2	28.1	1.8	1.1

<LOQ : 定量限界未満、<LOD : 検出限界未満

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

海外ほ場において、小麦等を用いてエポキシコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。可食部におけるエポキシコナゾールの最大残留値は、冬大麦（種子）の 0.393 mg/kg であった。（参照 15、55）

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛

ホルスタイン種乳牛（投与群：一群 3～5 頭）に、エポキシコナゾールを飼料中濃度 0、5、15 及び 50 mg/kg（0、0.12、0.39 及び 1.16 mg/kg 体重/日相当）で、28 日間混餌投与し、乳汁、臓器及び組織（腎臓、肝臓、筋肉、腹腔内及び皮下脂肪）を採取して、エポキシコナゾールを分析対象化合物とした残留試験が実施された。

エポキシコナゾールの全乳中残留値は表 30 に、スキムミルク中残留値は表 31 に、クリーム中残留値は表 32 に、臓器及び組織中残留値は表 33 に示されている。

エポキシコナゾールの平均残留値の最大は全乳で 0.023 µg/g、スキムミルクで 0.006 µg/g、クリームで 0.16 µg/g であり、臓器及び組織中では肝臓の 0.25 µg/g であった。（参照 16、56）

表 30 エポキシコナゾールの全乳中平均残留値 (µg/g)

投与量 (mg/kg)		5	15	50
投与前日		<0.001	<0.001	<0.001
投与期間	投与 1 日	<0.001	<0.001	0.004
	投与 3 日	0.001	0.002	0.010
	投与 5 日			0.023
	投与 7 日	<0.001	0.002	0.018
	投与 10 日	<0.001	0.002	0.015
	投与 12 日			0.017
	投与 14 日	<0.001	0.003	0.020
	投与 18 日	<0.001	0.003	0.020
	投与 21 日	<0.001	0.003	0.010
	投与 23 日			0.012
	投与 24-25 日	<0.001	0.002	0.017
	投与 27-28 日	<0.001	0.002	0.011
投与中止後	1 日			0.003
	2 日			<0.001
	3 日			<0.001
	5 日			<0.001
	7 日			<0.001

表 31 エポキシコナゾールのスキムミルク中残留値 (µg/g)

投与量(mg/kg)	5		15		50	
	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
投与 1 日	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.003	0.002
投与 14 日	<0.001	<0.001	0.002	0.001	0.014	0.006
投与 28 日	<0.001	<0.001	0.002	0.001	0.005	0.004

表 32 エポキシコナゾールのクリーム中平均残留値 (µg/g)

投与量 (mg/kg)	5	15	50
投与 1 日	<0.01	0.02	0.08
投与 14 日	<0.01	0.02	0.16
投与 28 日	<0.01	0.02	0.11

表 33 エポキシコナゾールの臓器及び組織中平均残留値 (µg/g)

投与量 (mg/kg)	試料採取日	腎臓	肝臓	筋肉	皮下脂肪	腹腔内脂肪
5	投与 28 日	<0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
15	投与 28 日	<0.01	0.10	<0.01	<0.01	<0.01
50	投与 28 日	0.02	0.25	<0.01	<0.01	0.01
50	投与中止 3 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
50	投与中止 7 日後	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

② 産卵鶏

産卵鶏を用いた体内運命試験 [1. (4)] において、エポキシコナゾールの臓器及び組織中残留放射能濃度 (表 15 参照) 並びに卵中残留放射能濃度 (表 18 参照) が測定され、エポキシコナゾールの最大残留値は、卵中では卵黄の 9.36 µg/g、臓器及び組織では肝臓の 22.3 µg/g であった。(参照 9、56)

7. 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。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

エポキシコナゾール (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。(参照 17~19、56)

表 34 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 雌雄各 5 匹	約 3,160	>5,000	呼吸困難、運動失調、興奮、攻撃性、歩行失調、立毛、麻痺性歩行 雌雄：3,160 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸促迫、鼻部周囲に赤色分泌物付着 雌雄：死亡例なし
		>5.3	>5.3	

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日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 20、56)

表 35 急性神経毒性（原体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 7 日後） ・立毛（投与 7 日後） ・着地開脚幅減少（投与 7 日後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛（投与 7 日後） ・自発運動量減少（投与 7 日後）
1,000 mg/kg 体重以上	・自発運動量減少（投与 7 日後）	1,000 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
500 mg/kg 体重	・毒性所見なし	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

White Vienne ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。EEC(83/467/EEC)の評価方法により、眼及び皮膚に対して刺激性なしと判断された。

Dunkin Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。（参照 21～23、56）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	90 ppm	270 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	7	20	59
	雌	3	8	22	67

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

全投与群の雄において、副腎絶対及び比重量²の統計学的に有意な減少がみられたが、用量との関連性が明らかではなく、重量変化を裏付ける病理組織学的変化は観察されなかったことから、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、270 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 90 ppm（雄：7 mg/kg 体重/日、雌：8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24、56）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 37 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝ホモジネート中 GGT 増加 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 血清及び肝ホモジネート中 GGT 増加 Chol 増加 肝絶対及び比重量増加 び慢性肝細胞肥大^a
270 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
90 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料³>

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000、1,500 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。本試験は最大耐量を検討するために実施された。

表 38 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35	70	106	143
	雌	41	82	120	161

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

全投与群の雄において、副腎絶対及び比重量の統計学的に有意な減少がみられたが、用量との関連性が明らかではなく、雄での病理組織学的検査が行われていないことから、検体投与による毒性影響か判断できなかった。（参照 25、55、56）

表 39 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少^a 肝絶対及び比重量増加 	
1,500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 血清中 GGT 増加 Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質脂肪沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝ホモジネート中 GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 血清及び肝ホモジネート中 GGT 増加 Chol 増加
500 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加

^a：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

³ 本試験は最大耐量を検討するために実施されたもので、病理組織学的検査の対象が十分でなく、副腎の変化について判断が困難であることから参考資料とした。

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）①

C57BL/6N マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、125、250、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は最大耐量及び標的臓器を検討するために実施された。

表 40 90日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg/体重日)	雄	2	26	53	100	204
	雌	2	37	80	146	324

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7.5 ppm（2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26、55、56）

表 41 90日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 ・ 肝ホモジネート中 GGT 増加^a ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞単細胞性壊死/好酸性変化 ・ 小葉周辺性肝細胞脂肪沈着^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALT 増加 ・ クロール増加 ・ 肝細胞単細胞性壊死/好酸性変化 ・ 小葉周辺性肝細胞脂肪沈着 	
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ Ure 増加 	
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb、TG 及び Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb^b、TG^a 及び Chol^a 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
7.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：1,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b：125 及び 1,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）②

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90 及び 270 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 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（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	90 ppm	270 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	19	60
	雌	9	25	74

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で TG 及び Chol 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm 未満（雄：6 mg/kg 体重/日未満、雌：9 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 27、56）

表 43 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
270 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及びクロール増加 ・肝細胞単細胞性壊死/好酸性変化^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP 及び Alb 減少 ・Ure 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム、TG 及び Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 及び Chol 減少

^a：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（5）90 日間亜急性毒性試験（マウス）③

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、15 及び 30 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、90 日間亜急性毒性試験（マウス）② [10. (4)] において設定できなかった無毒性量を求めるために実施された。

表 44 90 日間亜急性毒性試験（マウス）③の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	15 ppm	30 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	4	7
	雌	2	5	9

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄で Chol 減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 7.5 ppm（2 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 30 ppm（9 mg/kg 体重/日）であ

ると考えられた。(参照 28、56)

表 45 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 ppm	・ TG 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加	30 ppm 以下 毒性所見なし
15 ppm 以上	・ Chol 減少	
7.5 ppm	毒性所見なし	

以上、B6C3F₁ マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験②及び③ [10. (4) 及び (5)] の総合評価として、無毒性量は雄で 7.5 ppm (2 mg/kg 体重/日)、雌で 15 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 46 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	6.8	28.2
	雌	2.0	7.8	32.3

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で腎尿細管上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.8 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (7.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29、56)

表 47 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
800 ppm	・ Chol 減少 ・ ALT 増加 ^a	・ ALP 増加 ・ 腎尿細管上皮細胞肥大 ^a
200 ppm 以上	・ 腎尿細管上皮細胞肥大 ^b	200 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

^a : 1 例のみであるが、毒性影響と判断した。

^b : 200 ppm 投与群の雄では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750 及び

2,000(雄)/3,000(雌)ppm：平均検体摂取量は表 48 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 48 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	50	133	
	雌	20	59		227

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 750 ppm (50 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 3,000 ppm (227 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 30、56)

表 49 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
3,000 ppm		3,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 体重増加抑制 	
750 ppm 以下	毒性所見なし	

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮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 50 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC 及び Ht 減少等が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 400 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31、56)

表 50 21 日間亜急性経皮毒性試験 (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"> ・ RBC 及び Ht 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 51 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	15	49
	雌	1.6	16	51

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で RBC 及び Hb 減少等が、500 ppm 以上投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（1.6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32、56）

表 52 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（2 例：肝臓障害） ・ 体重増加抑制 ・ ALP 増加 ・ Ure、TP、Alb、Glob 及び Chol 減少 ・ MCHC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺（1 例：肝臓障害） ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 ・ ALT 増加 ・ 慢性肝炎^a
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 ・ 慢性肝炎^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ Chol 減少
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht^b 減少 ・ PLT 増加 	50 ppm 毒性所見なし

^a：500 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 投与群の雌では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b：500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雄 6 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、30 及び 40 ppm：平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験は、1 年間慢性毒性試験（イヌ）① [11. (1)] において設定できなかった雄の無毒性量を求めるために実施された。

表 53 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	30 ppm	40 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	0.6	0.9	1.1

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、雄の無毒性量は本試験の最高用量 40 ppm (1.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33、56)

以上、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①及び② [11. (1) 及び(2)] の総合評価として、無毒性量は雄で 40 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(3) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 54 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	6	32	67
	雌	2	9	44	89

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で PLT 減少等が、150 ppm 以上投与群の雌で TG 減少等が認められたため、無毒性量は雄で 150 ppm (6 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34、55、56)

表 55 2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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • MCV 及び MCH 減少 • TG 減少 • Alb 増加 • ウロビリノーゲン増加 • 肝絶対及び比重量増加 • 腎臓円形細胞浸潤^a、尿細管萎縮、蛋白円柱 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制^a • 摂餌量減少^a • GGT 及び TP 増加 • ウロビリノーゲン増加 • 肝絶対及び比重量増加 • 副腎皮質細胞肥大^a • PLT 減少
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 摂餌量減少^b • GGT 増加 • 肝細胞肥大 • 副腎皮質血管拡張^b • PLT 減少 	<ul style="list-style-type: none"> • MCV、MCH 及び MCHC 減少 • Glob 増加 • 肝細胞肥大 • 卵巣嚢胞 • 子宮頸部肥大^b
150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> • Chol 増加 • TG 減少
30 ppm		毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b : 750 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 56 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1	6	34	69
	雌	2	8	45	90

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 57 に、副腎皮質腫瘍及び卵巣腫瘍の発生頻度は表 58 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、1,500 ppm 投与群の雌で副腎皮質腫瘍（腺腫と癌）の発生頻度が増加し、750 ppm 以上投与群の雌で卵巣の顆粒膜莢膜細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等が、150 ppm 以上投与群の雌で卵巣嚢胞の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm（6 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35、55、56）

（副腎皮質腫瘍及び卵巣腫瘍の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。）

表 57 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質血管拡張^a、結節性過形成^a 肺泡マクロファージ集簇^a 肺血管周囲性白血球集簇 下垂体前葉過形成^a 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝細胞肥大 副腎皮質結節性過形成 肺泡マクロファージ集簇^a 下垂体前葉過形成
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝細胞肥大 好酸性変異肝細胞巣 混合型変異肝細胞巣^b 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣嚢胞
30 ppm		毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b : 750 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 58 2年間発がん性試験（ラット）における副腎皮質腫瘍及び卵巣腫瘍の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	30	150	750	1,500	0	30	150	750	1,500
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎皮質	腺腫	1	2	3	5	6	3	2	2	3	10
	癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
卵巣	顆粒膜莢膜細胞腫						2	4	2	10*	13 **

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6N マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、200 及び 500(雄)/1,000(雌) ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。なお、本試験では、対照群が 2 群設けられた。

表 59 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	200 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	0.69	28.1	72.2	
	雌	0.22	0.92	42.4		214

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 60 に、肝及び腎腫瘍の発生頻度は表 61 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、500 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加がみられた。500

ppm 投与群の雄において、腎臓の移行上皮乳頭腫の発生頻度が統計学的に有意な上昇を示したが、移行上皮乳頭腫は対照群を含む各群の雌雄に発生がみられることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄：0.69 mg/kg 体重/日、雌：0.92 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36、55、56)

(肝腫瘍の発生機序に関しては [14. (3)] を参照。)

表 60 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・腹部伸展 ・一般状態不活発化^a ・好酸性変異肝細胞巢 ・肝細胞過形成
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞過形成^a ・好酸性変異肝細胞巢 ・小葉中心性肝細胞肥大 	
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 61 18 か月間発がん性試験 (マウス) における肝腫瘍及び腎腫瘍の発生頻度

性別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	0	1	5	200	500	0	0	1	5	200	1,000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	5 *
	肝細胞癌	1	0	0	0	3	33 **	0	1	1	1	1	33 **
腎臓	移行上皮乳頭腫	0	3	1	1	1	7 *	1	3	4	1	4	4
	移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

1 2. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、25 及び 250 ppm、平均検体摂取量 : 表 62 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、本試験では、P 世代の第 1 産児 (F_{1a}) で継代させ、第 2 産児 (F_{1b}) については離乳まで観察した後、試験から除外された。

表 62 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.9	2.4	24.1
		雌	1.0	2.6	25.8
	F ₁ 世代	雄	0.8	1.9	20.1
		雌	0.9	2.2	22.0

各投与群で認められた毒性所見は表 63 に示されている。

本試験において、親動物では 250 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雄で授胎率低下等が、P 及び F₁ 世代雌で膣出血等が、さらに P 世代の雌では妊娠期間延長、出産率低下等が認められ、F₁ 及び F₂ 児動物では死産児数増加等が認められたので、一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量は、親動物及び児動物とも 25 ppm (P 雄 : 2.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、56)

表 63 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 _{1a} 、F _{1b}		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 授胎率低下[§](F_{1b}) 	<ul style="list-style-type: none"> 膣出血[§] (6 例、F_{1a} 妊娠中) 死亡[§] (2 例、F_{1a} 妊娠中、妊娠 23 及び 25 日) 摂餌量減少 (F_{1a} 哺育中) 妊娠期間延長 (F_{1a} 妊娠時) 全児死産 (4 例、F_{1a} 出産時、妊娠 24 又は 25 日) 出産率低下 (F_{1a} 出産時) 児動物の喰殺 (F_{1b} 出産後 1 日) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少(生育期間) 授胎率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 膣出血[§] (1 例、妊娠中) 肝絶対及び比重量増加 児動物の喰殺 (F₂ 出産後 1~4 日)
	25 ppm 以下	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	250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生産児数減少 体重増加抑制(哺育 7~14 日) 不活発[§](F_{1a} 生後 1 日) 		<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加、生産児数減少 哺育 4 及び 21 日生存率低下 体重増加抑制(哺育 7~21 日) 	
	25 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

[§] : 統計学的有意差はないが、毒性所見と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 21～24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 再蒸留水液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 64 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で胎盤重量増加が、胎児で 14 肋骨増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38、56）

表 64 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
45 mg/kg 体重/日		・後期吸収胚数増加 ・痕跡状過剰肋骨増加
15 mg/kg 体重/日以上	・胎盤重量増加	・14 肋骨増加
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料⁴>

Wistar ラット（一群雌 9～10 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、45、60 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 再蒸留水液）投与して発生毒性試験が実施された。本試験は、エポキシコナゾールの母動物に対する毒性の詳細を検討する目的で実施されたものであり、妊娠 20 日に母動物の剖検、血液学的検査及び血液生化学的検査を行い、胎児の観察は行われなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

本試験において、全投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が観察され、貧血所見及び肝機能の変動がみられた。（参照 39、56）

⁴ 本試験は母体毒性の詳細を把握するために実施された試験であり、胎児の観察は実施されていないため参考資料とした。

表 65 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物
75 mg/kg 体重/日	・肝比重量増加
60 mg/kg 体重/日以上	・臍出血 ^a ・PLT 減少 ・ALT 減少
45 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ^b ・摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・AST 増加 ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・Glu 増加

^a : 60 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、75 mg/kg 体重/日投与群で 4 例、いずれも統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b : 45 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（４）発生毒性試験（ラット）③<参考資料⁵>

Wistar ラット（一群雌 19～22 匹）の妊娠 6～19 日に、バッチ#1 及び#2 の原体（0 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 再蒸留水液）を強制経口投与して発生毒性試験が実施された。

本試験では、純度の異なる 2 つのバッチ（#1：純度 94.7%、#2：純度 99.8%）の原体を用いて、ラットの母動物及び胎児に対する影響について比較検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。

バッチ#1 投与群では、母動物にホルモン不均衡、貧血、肝機能に対する影響、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎盤重量の顕著な増加等の毒性が発現した。同群の胎児では、後期吸収胚数が著しく増加し、外表奇形、骨格奇形及び骨格変異の発現頻度増加が認められた。全身浮腫がみられた胎児には、ドーム頭、異常回転肢又は巨舌の併発がみられた。バッチ#2 投与群の母動物及び胎児においても同様の毒性影響が認められたことから、両検体間に明らかな毒性学的差異はないものと考えられた。（参照 40、55、56）

⁵ 本試験は、純度の異なる 2 つの原体を用いて 1 用量のみで実施された試験であるため、参考資料とした。

表 66 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	バッチ#1：純度 94.7% 180 mg/kg 体重/日	バッチ#2：純度 99.8% 180 mg/kg 体重/日
母動物	<ul style="list-style-type: none"> ・臆出血 (6 例)^a 及び立毛 (3 例)^a ・体重増加抑制 (妊娠 6~20 日) ・摂餌量減少 (妊娠 6~20 日) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・MCHC 及び PLT 減少 ・PT 延長 ・AST 及び無機リン増加 ・ALP、カリウム、TP、Alb、Glob 及びマグネシウム減少 ・エストラジオール、プロゲステロン及びプロラクチン減少 ・脾腫 (1 例)^a ・胎盤重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・臆出血 (2 例)^a 及び立毛 (1 例)^a ・体重増加抑制(妊娠 6~8、19~20 日) ・摂餌量減少 (妊娠 15~20 日) ・MCHC 及び PLT 減少 ・PT 延長 ・AST 及び Ure 増加 ・ALT、カリウム、TP、Alb^a、Glob 及びマグネシウム減少 ・エストラジオール、プロゲステロン及びプロラクチン減少 ・脾腫 (1 例)^a ・胎盤重量増加
胎児	<ul style="list-style-type: none"> ・後期吸収胚数増加 ・生存胎児数減少 ・外表奇形 [全身浮腫 (5 例/4 腹)、口蓋裂 (2 例/1 腹)^a 等] ・骨格奇形 [上腕骨三角筋粗面の欠損 (24 例/12 腹)又は小型化 (12 例/10 腹)] ・骨格変異 (舌骨未骨化、蝶形骨基底骨化不全、腰椎弓未骨化、胸骨分節未骨化、14 肋骨及び頸肋) 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・後期吸収胚数増加 ・生存胎児数減少 ・外表奇形 [全身浮腫 (2 例/2 腹)^a、口蓋裂 (1 例/1 腹)^a] ・骨格変異 (蝶形骨基底骨化不全、腰椎弓未骨化、胸骨分節未骨化、14 肋骨及び頸肋) 増加

^a：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(5) 発生毒性試験（ラット）④

Wistar ラット（一群雌 23~25 匹）の妊娠 6~15 日に経皮（原体：100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

胎児の外表検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂が 1 例（0.3%）みられた。発現頻度は背景データの範囲（0~0.4%）内であったが、経口投与による発生毒性試験（[12. (2)] の用量設定試験及び [12. (4)]）でも発現がみられたことから、検体投与による影響と考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胎盤重量増加が、胎児で口蓋裂の発現及び骨格変異（14 肋骨及び頸肋）の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 41、56）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 13~15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、

5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等がみられ、胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で早期吸収胚数の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 42、55、56)

表 67 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日		・ 早期吸収胚数増加
20 mg/kg 体重/日以上	・ 出血 (1 例) ^a ・ 体重増加抑制 ^b ・ 摂餌量減少	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

^b 20 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

エポキシコナゾール（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卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験並びにラット及びマウスを用いた DNA 付加体形成試験が実施された。

結果は表 68 に示されているとおり、全て陰性であったことから、エポキシコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43～49、55、56)

表 68 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, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 CHO 細胞	10~140 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 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄ 株) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	0.05~1.0 mg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.15~150 µg/mL	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)	200, 1,000, 5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	DNA 付加体形成試験	Wistar ラット (雌 3 匹) C57BL マウス (雄 12 匹)	ラット: 1,500 ppm で 24 日間混餌投与後、 ¹⁴ C 標識体を 131 mg/kg 体重で単回経口投与 マウス: 500 ppm で 24 日間混餌投与後、 ¹⁴ C 標識体を 27.8 mg/kg 体重で単回経口投与	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットのホルモン産生能に対する影響試験

① 血中ホルモン濃度の測定

Wistar ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) にエポキシコナゾールを 0、1,500 及び 3,000 ppm の用量で 4~6 日間若しくは 4 週間混餌投与して又は 200 mg/kg 体重/日で 4~6 日間強制経口投与して、血中ホルモン濃度の変化について検討された。さらに、雌の発情周期に対する影響についても検討された。

3,000 ppm の 4 週間投与群の雌雄におけるホルモン濃度の変化は表 69 に示されている。

投与開始直後に、全投与群の雌において発情周期が延長し、大部分の雌で発情周期は不規則となった。これは投与 4 日後に認められたホルモン濃度の変化に対応しており、雌では少なくとも投与 1 週間以内にホルモンの不均衡が誘発されたことが示唆された。

雌雄のラットでアンドロゲン性ステロイドの増加、副腎皮質ステロイド (コルチコステロン及びアルドステロン) の減少及び ACTH の増加がみられた。雌ではエストラジオールが減少し、特に発情間期に LH 及び FSH が増加した。雄及び発情前期の雌ではプロラクチンが減少した。

アンドロゲン性ステロイドの増加、エストラジオールの減少並びに LH 及び

FSH の増加がみられたことから、エポキシコナゾールによるアロマターゼ阻害作用が示唆された。副腎皮質ステロイド（コルチコステロン及びアルドステロン）の減少及び ACTH の増加がみられたことから、11-又は 12-ヒドロキシラーゼの活性阻害が考えられた。（参照 51、53）

表 69 3,000 ppm の 4 週間投与群の雌雄におけるホルモン濃度の変化
（対照群の値に対する%）

ホルモン	雄	雌	
		発情間期	発情前期
テストステロン	124		
DHEA	94	270***	150**
アンドロステンジオン	170*	470***	232
エストラジオール	67	14*	21**
LH	117	224***	117
FSH	207**	129**	106
プロラクチン	44*	105	44**
コルチコステロン	59*	83	36***
アルドステロン	75	37	15***
ACTH	127	309*	145*

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001
DHEA : デヒドロエピアンドロステロン

② *In vitro* における卵巣及び副腎ステロイド並びに下垂体ホルモン（プロラクチン）に対する影響試験

ラットの顆粒膜細胞、副腎細胞及び下垂体細胞、ヒトの顆粒膜細胞及び副腎細胞並びにブタの黄体細胞及び副腎細胞を用い、エストラジオール、プロゲステロン、コルチコステロン、コルチゾール、17-OH-プロゲステロン及びプロラクチンの産生に対するエポキシコナゾールの影響について検討された。陽性対照としてケトコナゾール（副腎ステロイド合成阻害剤）及びドーパミン（プロラクチン分泌抑制剤）が用いられた。

各ホルモンの産生に対する影響は表 70 に示されている。

いずれの動物種の細胞においても、エポキシコナゾールのアロマターゼ阻害作用が認められたが、その作用には種差が認められ、ヒト顆粒膜細胞はブタ黄体細胞及びラット顆粒膜細胞より感受性が低かった。エポキシコナゾールの副腎ステロイド産生阻害作用はケトコナゾールよりも弱かった。エポキシコナゾールは 17-ヒドロキシラーゼ酵素活性に対して中等度の阻害作用を有することが示された。

また、*in vivo* 試験 [14. (1)①] において、発情前期の雌ではプロラクチンの減少がみられたが、*in vitro* 試験では、ラットの下垂体細胞におけるプロラクチン分泌への影響はみられなかった。（参照 51、53）

表 70 各ホルモン産生に対する影響

ホルモン	細胞	エポキシコナゾール 処理濃度(μmol/L)	基礎分泌量に対する%
エストラジオール	ラット顆粒膜細胞	0 (DMSO)	425
		0.1	125
		1	100
	ヒト顆粒膜細胞	0 (DMSO)	360
		1	250
	ブタ黄体細胞	0 (DMSO)	130
		0.01	75
		0.1	25
		1	25
		10	20
プロゲステロン	ブタ黄体細胞	0 (DMSO)	100
		0.01	90
		0.1	80
		1	70
		10	40
	ラット副腎細胞	0 (DMSO)	2,000
		0.01	1,900
		0.1	1,750
		1	2,200
		ケトコナゾール(1 μmol/L)	1,000
17-OH-プロゲステロン	ブタ副腎細胞	0 (DMSO)	330
		0.01	330
		0.1	370
		1	450
		ケトコナゾール(1 μmol/L)	120
コルチゾール	ブタ副腎細胞	0 (DMSO)	500
		0.01	500
		0.1	480
		1	180
		ケトコナゾール(1 μmol/L)	125
コルチコステロン	ラット副腎細胞	0 (DMSO)	825
		0.01	825
		0.1	875
		1	925
		ケトコナゾール(1 μmol/L)	100
プロラクチン	ラット下垂体細胞	0 (DMSO)	210
		0.01	190
		0.1	220

		1	225
		ドーパミン (1 μmol/L)	100

③ *In vitro*におけるアロマターゼ活性に対する影響試験

ラット及びヒトの顆粒膜細胞を用い、エストラジオールを免疫学的手法で測定し、エポキシコナゾールのアロマターゼ活性に及ぼす影響について検討された。陽性対照としてボロゾールが用いられた。

アロマターゼ活性に対する影響は表 71 に示されている。

いずれの細胞においてもエポキシコナゾールのアロマターゼ阻害作用が認められたが、その作用には種差がみられ、ラットの顆粒膜細胞の感受性はヒトの顆粒膜細胞と比べて 10~100 倍高かった。(参照 51、53)

表 71 アロマターゼ活性に対する影響 (対照区に対する%)

被験物質	エタノール		エポキシコナゾール		ボロゾール		
	濃度(mol/L)	不明	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	10 ⁻⁷
ヒト顆粒膜細胞	100	93	-	84	6.2	13.6	
ラット顆粒膜細胞	80	70	15	10	10	10	

-: 測定されず

(2) ラットにおける肝酵素誘導能検討試験

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) にエポキシコナゾールを 0、50、225、1,000 及び 4,500 ppm の用量で 14 日間混餌投与して、エポキシコナゾールの肝酵素誘導能について検討された。陽性対照群 (雌雄各 5 匹) には、フェノバルビタールを 50 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間腹腔内投与した。なお、4,500 ppm 投与群で投与第 1 週に著しい体重減少及び摂餌量減少がみられたため、投与を中止して同群の動物は検査から除外した。

結果の概要は表 72 に示されている。

1,000 ppm 投与群では、顕著な肝比重量増加及び肝ミクロソームのシトクロム P450 誘導並びに第 1 相及び 2 相肝酵素の誘導が認められ、肝酵素誘導の程度は、陽性対照群と同等又はそれ以上であった。225 ppm 投与群においても肝酵素誘導は認められたが、陽性対照群よりも誘導の程度は弱かった。50 pm 投与群では肝重量及び酵素活性は対照群より高い値を示したが、雌のシトクロム P450 誘導を除き、統計学的有意差はみられなかった。(参照 51、53)

表 72 結果の概要

被験物質	エポキシコナゾール								フェノバルビタール	
	0 ppm		50 ppm		225 ppm		1,000 ppm		50 mg/kg	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝絶対重量 (g)	14.1	7.7	15.6	8.4	15.7	8.9	17.7	10.6	16.1	9.2
肝比重量 (%)	4.00	3.40	4.32	3.57	4.51*	3.79	5.25**	4.65**	4.69**	4.02*
P450 (nmol/mg protein)	0.61	0.49	0.70	0.62**	0.72*	0.66**	1.18**	0.76**	1.24**	0.94**
ミクロソームタンパク質 (mg/g 肝)	29.0	29.7	26.8	27.9	31.0	29.9	36.4**	34.3**	35.4**	33.7**
AH 活性 (nmol/h/mg protein)	23.4	12.4	26.9	14.9	28.4	17.9	37.6**	28.4**	61.0**	39.8**
APDM 活性 (μmol/h/mg protein)	365	163	390	169	491**	216	735**	408**	1,038**	598**
p-NP-GT 活性 (μmol/h/mg protein)	196	118	260	137	256	169**	360**	243**	261	164**
GST 活性 (μmol/min/mgprotein)	1.20	1.02	1.45	1.18	1.80	2.14**	3.05**	2.52**	2.87**	2.29**

* : p<0.05、** : p<0.01

AH : アニリンヒドロキシラーゼ

APDM : アミノピリン N-デメチラーゼ

p-NP-GT : p-ニトロフェノール-グルクロニル-トランスフェラーゼ

(3) マウスにおける肝酵素誘導能検討試験

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 10 匹) にエポキシコナゾールを 0、10、30、90 及び 270 ppm の用量で 14 日間混餌投与して、エポキシコナゾールの肝酵素誘導能について検討された。陽性対照群 (雌雄各 10 匹) には、フェノバルビタールを 50 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間腹腔内投与した。

結果の概要は表 73 に示されている。

肝酵素誘導の程度は、雄より雌においてやや強かった。270 ppm 投与群では、肝比重量増加及び肝ミクロソームのシトクロム P450 誘導並びに第 1 相酵素及び GST 誘導が認められ、肝酵素誘導の程度は陽性対照群と同等又はそれ以上で

あった。90 及び 30 ppm 投与群においても肝酵素誘導は認められたが、陽性対照群よりも誘導の程度は弱かった。10 ppm 投与群では主に雌において第 1 相酵素活性の上昇が認められたが、その程度は僅かであり、適応的変動と考えられた。（参照 51、53）

表 73 結果の概要

被験物質	エポキシコナゾール										フェノバルビタール	
	0 ppm		10 ppm		30 ppm		90 ppm		270 ppm		50 mg/kg	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝絶対重量 (g)	1.36	1.32	1.40	1.29	1.48	1.27	1.60	1.37	1.81	1.61	1.55	1.38
肝比重量 (%)	4.98	5.33	5.08	5.81	5.25	5.21	5.79**	5.51	6.42**	6.39**	5.60**	5.81*
P450 (nmol/mg protein)	0.57	0.53	0.65	0.66**	0.78**	0.78**	0.92**	0.94**	1.27**	1.24**	1.08**	1.13**
ミクロソームタンパク質 (mg/g 肝)	22.4	23.7	23.7	25.1	24.0	26.1	24.7	27.9**	26.7*	31.1**	26.6*	30.2**
AH 活性 (nmol/h/mg protein)	45.8	40.6	50.9	53.2**	53.7*	62.9**	64.0**	72.5**	72.9**	80.9**	71.5**	98.7**
APDM 活性 (μmol/h/mg protein)	0.287	0.275	0.435**	0.481**	0.537**	0.697**	0.679**	0.952**	0.784**	1.08**	0.839**	1.33**
p-NP-GT 活性 (μmol/h/mg protein)	0.40	0.30	0.34	0.30	0.32*	0.27	0.31**	0.25	0.26**	0.21	0.27**	0.23
GST 活性 (μmol/min/mg protein)	3.47	1.37	3.67	1.40	3.62	1.56*	4.07**	1.78**	4.85**	2.71**	3.77	1.84**

* : p<0.05、** : p<0.01

AH : アニリンヒドロキシラーゼ

APDM : アミノピリン N-デメチラーゼ

p-NP-GT : p-ニトロフェノール-グルクロニル-トランスフェラーゼ

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エポキシコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたエポキシコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 48 時間における体内吸収率は、少なくとも雄で 62.4%、雌で 43.2%と算出された。臓器及び組織への分布は速やかであったが、血液及び脾臓等の臓器では放射能の減衰は緩やかであった。主に糞中に排泄された。尿中及び胆汁中では未変化のエポキシコナゾールは検出されず、高用量群の糞中、肝臓及び腎臓で少量検出された。代謝物として、尿中では K、L、R 及び S、糞中では F、KK 及び QQ/QQ-i、胆汁中では Li、PP/PP-i/PP-ii、RR 及び VV、肝臓及び腎臓では B-i、K、L、R 及び S が認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能の乳汁及び卵への移行並びに組織中残留は低かった。畜産動物の可食部における主な成分は未変化のエポキシコナゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は、BB（最大 25.3%TRR、ヤギの腎臓）、CC（最大 12.9%TRR、ヤギの肝臓）及び G（最大 19.6%TRR、ニワトリの筋肉）であった。

^{14}C で標識されたエポキシコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のエポキシコナゾールであった。小麦及びバナナでは 10%TRR を超える代謝物は認められなかったが、コーヒー豆では Dd が 19%TRR 検出された。

エポキシコナゾールを分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、最大残留値は冬大麦（種子）の 0.393 mg/kg であった。

乳牛及び産卵鶏を用いた家畜残留試験の結果、エポキシコナゾールの最大残留値は全乳で 0.023 $\mu\text{g/g}$ 、スキムミルクで 0.006 $\mu\text{g/g}$ 、クリームで 0.16 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓（乳牛）で 0.25 $\mu\text{g/g}$ 、卵黄で 9.36 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓（産卵鶏）で 22.3 $\mu\text{g/g}$ であった。

各種毒性試験結果から、エポキシコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、副腎（副腎皮質脂肪沈着等：ラット）、卵巣（卵巣嚢胞：ラット）に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで副腎皮質腫瘍及び顆粒膜莢膜細胞腫、雌雄マウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果から腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験において、最高用量群の雄親動物で授胎率低下が、雌親動物で膣出血、妊娠期間延長等が認められ、死産児数が増加した。

ラットを用いた発生毒性試験においては、母動物で胎盤重量の増加が、胎児で 14 肋骨増加が認められた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、植物体において代謝物 Dd が、畜産動物の可食部において代謝物 BB、CC 及び G が

10%TRR を超えて認められた。エポキシコナゾールの急性経口毒性は弱いことに加え、代謝物 Dd の急性経口毒性も弱い（参照 57）こと、代謝物 BB 及び CC はいずれも抱合体でありエポキシコナゾールよりも毒性が強くなるとは考えにくいこと、代謝物 G はラットにおけるエポキシコナゾールの代謝過程でも生成しうると考えられることを総合的に勘案し、これらの代謝物は暴露評価対象物質に含めないこととした。以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエポキシコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

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 74 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.69 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 0.0069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0069 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	18 か月間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.69 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

表 74 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、30、90、270、800 ppm ----- 雄：0、2、7、20、59 雌：0、3、8、22、67	雄：7 雌：8 雌雄：肝細胞肥大等	雄：－ 雌：8 雄：副腎重量減少 雌：肝の病理組織学的変化	雄：7 雌：8 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大	雄：7 雌：8 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、250、750、 2,000(雄)/3,000(雌) ppm ----- 雄：0、16、50、133 雌：0、20、59、227	雄：16 雌：20 体重及び体重増加量減少 (神経毒性は認められない)	雄：50 雌：59 雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 (神経毒性は認められない)	雄：50 雌：227 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (神経毒性は認められない)	雄：16 雌：20 雌雄：臨床検査所見 (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	0、30、150、750、 1,500 ppm ----- 雄：0、1、6、32、67 雌：0、2、9、44、89	雄：1 雌：2 雄：PLT 減少 雌：TG 減少	/	雄：6 雌：2 雄：PLT 減少等 雌：TG 減少等	雄：1 雌：2 雄：PLT 減少 雌：TG 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、30、150、750、 1,500 ppm ----- 雄：0、1、6、34、69 雌：0、2、8、45、90 [0、2、7、40、80] ²⁾	雄：6 雌：2 雄：肝細胞肥大等 雌：卵巣嚢胞等 副腎皮質腫瘍、顆粒膜莖 膜細胞腫(雌)	雄：7 雌：2 雄：体重増加抑制等 雌：副腎の病理組織学的 変化、卵巣嚢胞 (発がん性の証拠あり)	雄：6 雌：2 雄：肝細胞肥大等 雌：卵巣嚢胞 副腎皮質腫瘍、顆粒膜莖 膜細胞腫発生頻度増加 (雌)	雄：6 雌：2 雄：肝細胞肥大等 雌：卵巣嚢胞 副腎皮質腫瘍、顆粒膜莖 膜細胞腫発生頻度増加 (雌)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、10、25、250 ppm	親動物、児動物、 繁殖能：2.3	親動物、繁殖能、児動物 雄：2.17 雌：2.41	親動物、児動物、 繁殖能： P 雄：2.4 P 雌：2.6 F ₁ 雄：1.9 F ₁ 雌：2.2	親動物、児動物、 繁殖能： 約 2.3
		P 雄：0、0.9、2.4、 24.1 P 雌：0、1.0、2.6、 25.8 F ₁ 雄：0、0.8、1.9、 20.1 F ₁ 雌：0、0.9、2.2、 22.0	親動物：体重増加抑制、 膣出血等 児動物：生存児数減少等 繁殖能：妊娠期間延長等	親動物 雄：体重増加量減少等 雌：死亡、膣出血等 児動物：体重増加抑制等 繁殖能：死産児増加等	親動物 雄：授胎率低下等 雌：膣出血等 児動物：死産児数増加等 繁殖能：妊娠期間延長等	親動物 雄：授胎率低下等 雌：膣出血等 児動物：体重増加抑制等 繁殖能：妊娠期間延長
	発生毒性 試験 ①	0、5、15、45	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡吸収率増加等	母動物：15 発生：5 母動物：体重増加量減少 等 発生：骨格変異増加	母動物：5 胎児：5 母動物：胎盤重量増加 胎児：14 肋骨増加	母動物：5 胎児：5 母動物：胎盤重量増加 胎児：骨格変異増加
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、7.5、125、250、 500、1,000 ppm	雄：2 雌：2 雌雄：肝重量増加等	雄：2 雌：2 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：2 雌：2 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：2 雌：2 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
		雄：0、2、26、53、 100、204 雌：0、2、37、80、 146、324 [0、2、32、67、 123、264] ²⁾				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、30、90、270 ppm	雄：－ 雌：－	/	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－
		雄：0、6、19、60 雌：0、9、25、74	雌雄：肝比重量増加		雌雄：TG及びChol 減少等	雌雄：TG及びChol 減少等
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	0、7.5、15、30 ppm	雄：4 雌：5	/	雄：2 雌：9	雄：2 雌：9
		雄：0、2、4、7 雌：0、2、5、9	雄：TG、Chol減少 雌：試験②の30ppm投 与群雌で肝比重量増加		雄：Chol減少 雌：毒性所見なし	雄：Chol減少 雌：毒性所見なし
	90日間亜急性毒性試験②及び③の 総合評価		4	/	雄：2 雌：5	雄：2 雌：5
18か月間 発がん性 試験	0、1、5、200、 500(雄)/1,000(雌) ppm	雄：0.7 雌：0.9	雌雄：200 ppm (検体摂取量不明)		雄：0.69 雌：0.92	雄：0.69 雌：0.92
	雄：0、0.12、0.69、 28.1、72.2 雌：0、0.22、0.92、 42.4、214	肝重量増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌 (雌雄)	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 (発がん性の証拠あり)	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌 発生頻度増加(雌雄)	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌 発生頻度増加(雌雄)	
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、80	母動物：5 胎児：20	母動物：5 胎児：20	母動物：5 胎児：20	
		母動物：体重増加抑制等 胎児：早期吸収胚数増加	母動物：体重増加量減少 胎児：早期吸収胚数増加	母動物：体重増加抑制等 胎児：早期吸収胚数増加	母動物：体重増加抑制等 胎児：早期吸収胚数増加	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、200、800 ppm	雄：1.9 雌：7.8	雄：6.8 雌：7.8	雄：1.8 雌：7.8	雄：1.8 雌：7.8
		雄：0、1.8、6.8、 28.2 雌：0、2.0、7.8、 32.3	雌雄：腎尿細管上皮細胞 肥大	雄：Chol、TP 減少等 雌：肝重量増加等	雌雄：腎尿細管上皮細胞 肥大等	雌雄：腎尿細管上皮細胞 肥大等
	1年間 慢性毒性 試験 ①	0、50、500、1,500 ppm	雄：－ 雌：1.6	雄：－ 雌：1.6	雄：－ 雌：1.6	雄：－ 雌：1.6
		雄：0、1.6、15、49 雌：0、1.6、16、51 [雄：0、1.5、14.4、46.1 雌：0、1.6、16.3、51.4] ²⁾	雄：RBC 減少等 雌：生化学検査値の変化 等	雌雄：低色素性貧血を示 す血液学的パラメータの 変化	雄：RBC 及び Hb 減少等 雌：ALP 増加等	雄：RBC 及び Hb 減少等 雌：ALP 増加等
1年間 慢性毒性 試験 ②	0、10、20、30、40 ppm	雄：1.1	雄：1.1	雄：1.1	雄：1.1	
	雄：0、0.3、0.6、0.9、1.1	雄：毒性所見なし		雄：毒性所見なし	雄：毒性所見なし	
1年間慢性毒性試験①及び②の 総合評価			雄：1.1 雌：1.6	雄：1.1 雌：1.6	雄：1.1 雌：1.6	
ADI (cRfD)			NOAEL：0.8 (雌雄の平均) SF：100 ADI：0.008	NOAEL：2 UF：100 cRfD：0.02	NOAEL：0.69 SF：100 ADI：0.0069	
ADI (cRfD) 設定根拠資料			マウス 18 か月間 発がん性試験	ラット 2 年間 発がん性試験	マウス 18 か月間 発がん性試験	

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できない /：記載なし

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)：米国資料に記載されている検体摂取量。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
A	480M1 BF480-1 Ex31、L31	3-(2-クロル-4-ヒト ^ド ロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)メチル]オキシラン
B	480M2 Ref. F BF480-2 クロロヒト ^ド ロキシ体 Ex33、L33、Mu33 MO7	3-(2-クロル-5-ヒト ^ド ロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)メチル]オキシラン
B-i	480M2 VI R7、R8、R9、R10 480M68	3-(2-クロル-x-ヒト ^ド ロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)メチル]オキシラン (x=I、VI:3、4、5、6 ; III:3,6 ; 480M68:4,5,6)
C	480M3 VIII X X X IV R10、R11、R47 Ex32	x-[3-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イルメチル)-2-オキシラニル]-y-フルオロフェニル [x、y=2、5(VIII、XXXIV)or5、2=480M3]
D	480M4 IX Ref.B、231 761 R12、R46 BF480-11 BF 480-11-DiaA BF 480-11-DiaB MO5	1-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)-1,2-プロパ ^ド ンジ ^ド オール
F	480M6 X X X I R43 Ex18、L17、LP24 EyP1/2、MO5/2	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)エタノ ^ド ル
G	480M7 BAS480F-アルコール Ex14、L14、Mu14 S14、Ew14、Ey14 MO1	1-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル)エタノール
K	480M10 V R6、L24/25、Mu24	3-(2-クロロ-x-硫酸フェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾ ^ド ール-1-イル-メチル)]オキシラン

記号	名称 (略称)	化学名
L	480M11 B-i のグルクロン酸 抱合体 IV、R5、R17 L18/20/25 Mu18/20/25	3-(2-クロロ-x- α -D-グルコピラノシルウロン酸フェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)]オキシレン (x=3,4,5,6)
L-i	C のグルクロン酸 抱合体 R18	3-(2-クロロフェニル)-2-[(4-フルオロ-x- α -D-グルコピラノシルウロン酸フェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)]オキシレン (x=3,4,5,6)
M	480M12 L29	1-(2-クロロフェニル)-1-(メチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
N	480M13 XXIII R31、R32、R33 Ex14、LP13/14 EyP1/2/3/4	[1-(2-クロロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]システイン
O	480M15 EyP4/5、LP15	N-(2-アミノ-3-[[1-(2-クロロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]スルファニル]プロピオン)- β -アラニン
P	480M16 Ex17	1-(2-クロロ-x-システイン)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,2-ジヒドロキシプロパノール (x=3,4,5,6)
Q	480M17 Ex 18/19	[1-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]システイン
R	480M18 II R2 thio-BF480-11	1-(2-クロロフェニル)-1-スルファニル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
S	480M19 III R3 Ex21/25	3-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(メチルスルファニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
T	480M20 Ex22	N-アセチル[1-(2-クロロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]システイン (x=3,4,5,6)
Y	480M23 Ex27	N-アセチル{x-クロロ-y-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-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 (x,y=3,4 or 2,3 or 4,3 or 2,1)

記号	名称 (略称)	化学名
Z	480M25 L26	未知物質 MW=57 が抱合した x-クロロ-y-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-スルファニル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (x,y=2,3 or 3,4 or 4,3 or 3,2)
BB	XIV R15, R16	(1-{{3-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシラニル}メチル}-1,2,4-トリアゾール-1-イル)D-1-デオキシグルコピラノシドuronate
CC	XIII R21, R22, R23	1-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル β-D-グルコピラノシドuron酸
KK	XXX R42, R44 (R42 の異性体)	2-(4-フルオロフェニル)-1-[2-(メチルスルファニル)フェニル]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1,2-プロパノール
PP	XVI R24	(2S)-2-アミノ-5-{{(1R)-2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-{{[1-(3-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-スルファニル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-6-オキソ-2-シクロヘキセン-1-イル}スルファニル]メチル}-2-オキソエチル}アミノ)-5-オキソヘンタノン酸
PP-i	XV R24	(2S)-2-アミノ-5-{{(1R)-2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-{{[1-(2-クロロ-4-スルファニル-5-オキソ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]スルファニル}メチル}-2-オキソエチル}アミノ}-5-オキソヘンタノン酸 (x=3,4,5,6)
PP-ii	XVII R24	4-クロロ-3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-R1-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-6-(R2)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-オール (R1=SG, R2=SH 又は R1=SH, R2=SG)
QQ	XXIX R41	4-クロロ-3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-スルファニル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-6-スルファニル-3-シクロヘキセン-1-オン
QQ-i	XXVIII R41	4-クロロ-3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-スルファニル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-6-スルファニル-2,4-シクロヘキサノール
RR	XIX R26, R27	(2S)-2-アミノ-5-{{(1R)-2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-{{[1-(2-クロロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]スルファニル}メチル}-2-オキソエチル}アミノ}-5-オキソヘンタノン酸 (x=3,4,5,6)
VV	XXVI R36, R37, R38	{x-クロロ-y-[3-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-2-オキシラニル]フェニル}システイン (x,y=2,3 or 3,4 or 4,3 or 3,2)
WW	480M65	3-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラニルのグルコース抱合体
YY	480M66	3-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラニルのグルコース抱合体 (x=2,3)
ZZ	480M67 MO7/8	3-(2-クロロ-x-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]オキシラニルのグルコース抱合体 (x=4,5,6)

記号	名称 (略称)	化学名
Dd	TA	トリアゾールアラニン
Ee	TAA	トリアゾール酢酸
Ff	BF 480-entriazole	1-[(2Z)-3-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2プロペニル]-1H-1,2,4-トリアゾール
Gg	BF 480-alcohol	1-(2-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン
Hh	BF 480-16	1,2,4-トリアゾール

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APDM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
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
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DHEA	デヒドロエピアンドロステロン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FSH	卵胞刺激ホルモン
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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
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
P450	シトクロム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
p-NP-GT	p-ニトロフェノール-グルクロニル-トランスフェラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

<別紙3：作物残留試験成績>

－海外ほ場－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
冬小麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 161 31	125 188 125	438	46	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 162 19	125 188 125	438	63	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 131 21	125 188 125	438	58	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 160 25	125 188 125	438	73	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	1	-	250	250	65	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合 SE	2	- 13	126 126	252	76	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合 SE	2	- 13	126 126	252	64	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 12	125 125	250	76	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 12	125 125	250	64	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 9	250 250	500	76	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 10	125 125	250	74	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬小麦 (種子) 1992年	ドイツ	茎葉散布 SE	3~4	- 23 5 36	125 125 125 125	375~500	35 41	<0.05/<0.05 <0.05/<0.05	<0.05 <0.05
冬小麦 (種子) 2002年	スぺ イン	茎葉散布 SC	1	-	125	125	72	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01
冬小麦 (種子) 2002年	ドイツ	茎葉散布 SC	1	-	125	125	68	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01
冬小麦 (種子) 2002年	フラ ンス	茎葉散布 SC	1	-	125	125	78	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
冬小麦 (種子) 2002年	英国	茎葉散布 SC	1	-	125	125	96	<0.01	<0.01
冬小麦 (種子) 2000年	スペイン	茎葉散布 SC	1	-	125	125	34 42	0.097 <0.05	0.097 <0.05
冬小麦 (種子) 2000年	フランス	茎葉散布 SC	1	-	125	125	36 42	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
冬小麦 (種子) 2001年	フランス	茎葉散布 SC	2	- 37	125 125	250	35 43	0.03 0.04	0.03 0.04
冬小麦 (種子) 2001年	イタリア	茎葉散布 SC	2	- 33	125 125	250	34 41	0.03 0.02	0.03 0.02
冬小麦 (種子) 2002年	スペイン	茎葉散布 SC	2	- 36	125 125	250	36 42	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
冬小麦 (種子) 2002年	フランス	茎葉散布 SC	2	- 33	125 125	250	35 41	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
春小麦 (種子) 1992年	ドイツ	茎葉散布 SE	3~4	- 7 7 21	125 125 125 125	375~500	35 42	<0.05/<0.05 <0.05/<0.05	<0.05 <0.05
春大麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 15 20	188 125 125	438	51	<0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	3	- 17 12	188 125 125	438	50	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	1	-	250	250	68	<0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合 SE	2	- 10	126 126	252	88	<0.05 <0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合 SE	2	- 7	126 126	252	46	0.055 0.051 <0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 10	125 125	250	88	<0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 8	125 125	250	46	<0.05	<0.05
春大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 12	125 125	250	53	<0.05 <0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
春大麦 (種子) 1992年	ドイツ	茎葉散布 SE	3~4	- 5 4 4	125 125 125 125	375~500	35 42	<0.05/<0.05 <0.05/<0.05	<0.05 <0.05
冬大麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	4	- 84 39 20	125 188 125 125	563	63	<0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1991年	英国	茎葉散布 SC	4	- 137 20 11	125 188 125 125	563	85	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合SE	2	- 7	126 126	252	59	<0.05 <0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 混合SE	2	- 8	126 126	252	67	<0.05 <0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 7	125 125	250	59	<0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 8	125 125	250	67	<0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 10	125 125	250	66	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 1992年	英国	茎葉散布 SC	2	- 12	250 250	500	65	<0.05	<0.05
冬大麦 (種子) 2000年	ス ペ イ ン	茎葉散布 SC	1	-	125	125	35 42	0.294 0.271	0.297 0.271
冬大麦 (種子) 2000年	イ タ リ ア	茎葉散布 SC	1	-	125	125	35 42	0.393 0.368	0.393 0.368
冬大麦 (種子) 2002年	フ ラ ン ス	茎葉散布 SC	2	- 28	125 125	250	35 50	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
冬ライ麦 (種子) 1992年	ドイツ	茎葉散布 SE	3~4	- 13 7 34	125 125 125 125	375~500	35 42	<0.05/<0.05 0.063/0.065	<0.05 0.064
オート麦 (種子) 1992年	ドイツ	茎葉散布 SE	3~4	- 13 15 24	125	375~500	35 41	0.057/0.064 <0.05/0.096	0.061 (0.096)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール		
								反復分析値	平均値	
コーヒー (豆) 1995年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	90	75	125	15	<0.05	<0.05
						50		30	<0.05	
								45	<0.05	
								60	<0.05	
								75	<0.05	
コーヒー (豆) 1995年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	90	75	45	<0.05	<0.05	
						50	150	<0.05	<0.05	
コーヒー (豆) 1995年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	90	75	125	35	<0.05	<0.05
						50	125	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1995年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	90	150	250	45	<0.05	<0.05
						100	250	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 EC ^a	2	-	114	150	250	89	0.008	-
コーヒー (豆) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 EC ^b	2	-	114	150	250	89	0.009	-
コーヒー (豆) 2000年	ブラ ジル	葉上散布	1	-	-	275	275	45	<0.05	<0.05
						549	549	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 2000年	ブラ ジル	葉上散布	1	-	-	275	275	45	<0.05	<0.05
						549	549	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 2000年	ブラ ジル	葉上散布	1	-	-	275	275	45	<0.05	<0.05
						549	549	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	60	75	125	44	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	60	75	125	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	60	75	125	35	<0.05	<0.05
						50		45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	ブラ ジル	葉上散布 SC	2	-	60	375	625	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	コロ ン ビア	葉上散布 SC	2	-	32	75	125	35	<0.05	<0.05
						50		44	<0.05	<0.05
								55	<0.05	<0.05
								66	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	コロ ン ビア	葉上散布 SC	2	-	32	75	125	45	<0.05	<0.05
						50		45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	コロ ン ビア	葉上散布 SC	2	-	32	375	625	45	<0.05	<0.05
						250		45	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
コーヒー (豆) 1997年	コスタ リカ	葉上散布 SC	2	- 60	75 50	125	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	ホンジ ユラス	葉上散布 SC	2	- 60	75 50	125	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	メキ シコ	葉上散布	2	- 60	75 50	125	45	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 1997年	メキ シコ	葉上散布	2	- 61	75 50	125	44	<0.05	<0.05
コーヒー (豆) 2002年	ブラ ジル	葉上散布 CS	2	- 90	75 50	125	0	<0.02	<0.02
							15	<0.02	<0.02
							30	<0.02	<0.02
							45	<0.02	<0.02
							60	<0.02	<0.02
コーヒー (豆) 2002年	ブラ ジル	葉上散布 CS	2	- 90	75 50	125	45	<0.02	<0.02
							150 100	250	45
コーヒー (豆) 2002年	ブラ ジル	葉上散布 CS	2	- 90	75 50	125	45	<0.02	<0.02
							150 100	250	45
コーヒー (豆) 2002年	ブラ ジル	葉上散布 CS	2	- 90	75 50	125	45	<0.02	<0.02
							150 100	250	45
コーヒー (豆) 2002年	ブラ ジル	葉上散布 CS	2	- 90	75 50	125	45	<0.02	<0.02
							150 100	250	45
コーヒー (豆) 2005年	ブラ ジル	葉上散布 混合剤	2	詳細 不明	177 147.5	324.5	0	<0.02	<0.02
							15	<0.02	<0.02
							30	<0.02	<0.02
							45	<0.02	<0.02
コーヒー (豆) 2005年	ブラ ジル	葉上散布 混合剤	2	詳細 不明	177 147.5	324.5	45	<0.02	<0.02
					177 147.5	324.5	45	<0.02	<0.02
コーヒー (豆) 2005年	ブラ ジル	葉上散布 混合剤	2	詳細 不明	177 147.5	324.5	45	<0.02	<0.02
					354 295	649	45	<0.02	<0.02
コーヒー (豆) 2005年	ブラ ジル	葉上散布 混合剤	2	詳細 不明	177 147.5	324.5	45	0.03	0.03
					354 295	649	45	0.03	0.03

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
コーヒー (豆) 2005年	ブラ ジル	葉上散布 混合剤	2	詳細 不明	177	324.5	45	<0.02	<0.02
					147.5				
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆) SC ^b	4	- 21 54 22	150	600	1	未熟成: 0.011	0.008
150					未熟成: 0.006				
150					熟成: 0.010				
バナナ (果皮) 1995年					150			9.088	12.61
バナナ (葉) 1995年					150		16.481		
					150		12.256		
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆) SC ^a	4	- 21 54 22	150	600	1	未熟成: 0.020	0.013
バナナ (果皮) 1995年					150			未熟成: 0.028	
バナナ (葉) 1995年					150			熟成: 0.009	
					150			9.853	13.784
					150		12.339		
					150		19.160		
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆) SC ^b	4	- 21 54 22	150	600	1	未熟成: 0.029	0.025
バナナ (果皮) 1995年					150			未熟成: 0.071	
バナナ (葉) 1995年					150			熟成: 0.036	
					150			12.797	16.35
					150		10.077		
					150		23.779		
					150			18.764	
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆) SC ^a	4	- 21 54 22	150	600	1	未熟成: 0.012	0.011
バナナ (果皮) 1995年					150			未熟成: 0.051	
バナナ (葉) 1995年					150			熟成: 0.024	
					150			19.513	17.110
					150		14.533		
					150		17.283		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆) SC ^b	4	-	150 150 150 150	600	1	未熟成: 0.015	0.016
熟成: 0.017									
未熟成: 0.019									
バナナ (果皮) 1995年								熟成: 0.032	0.026
バナナ (全果実) 1995年							未熟成: 0.034	0.042	
							熟成: 0.049		
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆) SC ^a	4	-	150 150 150 150	600	1	未熟成: 0.008	0.008
熟成: 0.008									
未熟成: 0.013								0.013	
バナナ (果皮) 1995年							熟成: 0.013		
バナナ (全果実) 1995年							未熟成: 0.021		0.021
							熟成: 0.021		
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆) SC ^b	4	-	150 150 150 150	600	1	未熟成: 0.005	0.005
熟成: 0.005									
未熟成: 0.005								0.005	
バナナ (果皮) 1995年							熟成: 0.005		
バナナ (全果実) 1995年							未熟成: 0.010		0.010
							熟成: 0.010		
バナナ (果肉) 1995年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆) SC ^a	4	-	150 150 150 150	600	1	未熟成: 0.006	0.006
熟成: 0.006									
未熟成: 0.008								0.008	
バナナ (果皮) 1995年							熟成: 0.007		
バナナ (全果実) 1995年							未熟成: 0.014		0.014
							熟成: 0.013		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	92.8	371.2	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	92.8	371.2	0	0.044	0.044
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.071	0.071
							5	0.16	0.16
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	99.2	396.8	0	0.026	.026
							10	0.032	0.032
							15	0.05	0.05
							25	0.043	0.043
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	0.053	0.053
							10	<0.025	<0.025
							15	0.082	0.082
							25	0.054	0.054
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	99.2	396.8	0	-	-
							10	0.17	0.17
							15	0.058	0.058
							25	0.044	0.044
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.41	0.41
							5	0.17	0.17
							10	0.40	0.40
							15	0.12	0.12
							25	0.079	0.079
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	91.8	367.2	0	-	-
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	0.033	0.033

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	91.8	367.2	0	0.15	0.15
5							0.11	0.11	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.21	0.21
5							5	0.13	0.13
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	95.6	382.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	95.6	382.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	87.2	348.8	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	0.035	0.035
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	87.2	348.8	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	0.035	0.035
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	96.2	384.8	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	<0.025	<0.025

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	96.2	384.8	0	0.036	0.036
5							0.028	0.028	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.044	0.044
5							5	0.04	0.04
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	91.6	366.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
10							<0.025	<0.025	
15							<0.025	<0.025	
25							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	<0.025	<0.025
10							10	<0.025	<0.025
15							15	<0.025	<0.025
25							25	0.026	0.026
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	91.6	366.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
10							0.03	0.03	
15							0.028	0.028	
25							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.04	0.04
5							5	<0.025	<0.025
10							10	0.049	0.049
15							15	<0.025	<0.025
25							25	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	88.8	355.2	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	88.8	355.2	0	0.025	0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.05	0.05
5							5	<0.025	<0.025

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	83.8	335.2	0 5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	83.8	335.2	0 5	0.045	0.045
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								0.09	0.09
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	84.3	337.2	0 5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	84.3	337.2	0 5	0.031	0.031
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								0.059	0.059
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	グアテ マラ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	96.1	384.4	0 5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	グアテ マラ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	96.1	384.4	0 5	0.074	0.074
バナナ (熟成) (全果実) 1996年								0.23	0.23
								0.11	0.11
								0.18	0.18

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	メキシコ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	91.5	366	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	0.025	0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	メキシコ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	91.5	366	0	0.041	0.041
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	0.072	0.072
							5	0.071	0.071
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	91.5	366	0	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	91.5	366	0	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	85.6	342.4	0	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	85.6	342.4	0	<0.025	<0.025
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
							5	<0.025	<0.025

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	90.6	362.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5	<0.025	<0.025							
バナナ (熟成) (果肉) 1996年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	90.6	362.4	0	<0.025	<0.025
5							<0.025	<0.025	
バナナ (熟成) (全果実) 1996年							0	<0.025	<0.025
5	<0.025	<0.025							
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	101-104	606-624	0	<0.05	<0.05
3							<0.05	<0.05	
5							<0.05	<0.05	
7							<0.05	<0.05	
10							<0.05	<0.05	
0							<0.05	<0.05	
3							<0.05	<0.05	
5							<0.05	<0.05	
7							<0.05	<0.05	
10							<0.05	<0.05	
0							<0.05	<0.05	
3							<0.05	<0.05	
5	<0.05	<0.05							
7	<0.05	<0.05							
10	<0.05	<0.05							
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
3	<0.05	<0.05							
5	<0.05	<0.05							
7	<0.05	<0.05							
10	<0.05	<0.05							
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	101-104	606-624	0	<0.05	<0.05
3							<0.05	<0.05	
5							<0.05	<0.05	
7							<0.05	<0.05	
10							<0.05	<0.05	
0							<0.05	<0.05	
3							<0.05	<0.05	
5							<0.05	<0.05	
7							<0.05	<0.05	
10							<0.05	<0.05	
0							<0.05	<0.05	
3							<0.05	<0.05	
5	<0.05	<0.05							
7	<0.05	<0.05							
10	<0.05	<0.05							
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
3	<0.05	<0.05							
5	<0.05	<0.05							
7	<0.05	<0.05							
10	<0.05	<0.05							

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	91-94	364-376	0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	0.055	0.055
							10	0.06	0.06
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	91-94	364-376	0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	0.133	0.133
							3	0.107	0.107
							5	0.121	0.121
							7	0.115	0.115
							10	0.12	0.12
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	0.239	0.239
							3	0.152	0.152
							5	0.088	0.088
							7	0.18	0.18
							10	0.1	0.1
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	98-103	588-618	0	<0.05	<0.05
							0	<0.05	<0.05
							0	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コスタ リカ	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	98-103	588-618	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	100-105	600-630	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							10	<0.05	<0.05
							0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
	5	<0.05	<0.05						
バナナ (熟成) (全果実) 2002年	7	<0.05	<0.05						
	10	<0.05	<0.05						
	0	<0.05	<0.05						
	3	<0.05	<0.05						
バナナ (熟成) (果皮) 2002年	5	<0.05	<0.05						
	7	<0.05	<0.05						
	10	<0.05	<0.05						
	0	<0.05	<0.05						

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	90-92	360-368	0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年			0	<0.05	<0.05				
				3	<0.05	<0.05			
				5	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05			
				10	<0.05	<0.05			
バナナ (熟成) (果皮) 2002年			0	<0.05	<0.05				
				3	<0.05	<0.05			
				5	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05			
				10	<0.05	<0.05			
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	90-92	360-368	0	<0.05	<0.05
							3	<0.05	<0.05
							5	<0.05	<0.05
							7	<0.05	<0.05
							10	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年			0	<0.05	<0.05				
				3	<0.05	<0.05			
				5	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05			
				10	<0.05	<0.05			
バナナ (熟成) (果皮) 2002年			0	<0.05	<0.05				
				3	<0.05	<0.05			
				5	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05			
				10	<0.05	<0.05			
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	エクア ドル	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	99-102	594-612	0	<0.05	<0.05
							0	<0.05	<0.05
							0	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	エクア ドル	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	99-102	594-612	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	102-104	612-624	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	102-104	612-624	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	4	10-15	90-92	360-368	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	4	10-15	90-92	360-368	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	102-104	612-624	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	コロン ビア	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	102-104	612-624	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	99-100	594-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	99-100	594-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	99-100	594-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	ホン ジュ ラス	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	99-100	594-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	グアテ マラ	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	97-101	582-606	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	グアテ マラ	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	97-101	582-606	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	メキ シコ	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	101-106	606-636	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	メキ シコ	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	101-106	606-636	0	0.116	0.116
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	0.098	0.098
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	マルテ イニー ク	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	96-100	576-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年							0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年							0	0.074	0.074

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	マルテ イニク	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	96-100	576-600	0	0.180	0.180
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								0.230	0.230
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								0.486	0.486
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	マルテ イニク	葉上散布 (房被覆)	6	10-15	98-100	588-600	0	<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								<0.05	<0.05
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								0.082	0.082
バナナ (熟成) (果肉) 2002年	マルテ イニク	葉上散布 (房無被覆)	6	10-15	98-100	588-600	0	0.098	0.098
バナナ (熟成) (全果実) 2002年								0.317	0.317
バナナ (熟成) (果皮) 2002年								0.338	0.338
だいち (子実) 2002年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	37.5	75	14	<0.02 0.002	<0.02
だいち (子実) 2002年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	37.5	75	14	ND <0.002	<0.002
だいち (子実) 2002年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	37.5	75	14	0.03	0.03
だいち (子実) 2002年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	37.5	75	14	ND <0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール	
								反復分析値	平均値
だいず (子実) 2004年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	44	88	0 7 14 21 28	<0.02 <0.02 0.02 <0.02 <0.02	0.02
だいず (子実) 2004年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	44	88	14	0.03	0.03
だいず (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	44	88	14	<0.02	<0.02
だいず (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	44	88	14	0.02	0.02
だいず (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	2	14-21	44	88	14	<0.02	<0.02
らっかせい (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	4	14-21	44	176	7 14 21 28	ND/<0.006 ND/<0.006 ND/<0.006 ND/<0.006	<0.006
らっかせい (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	4	14-21	44	176	14	ND <0.006	<0.006
らっかせい (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	4	14-21	44	176	14	ND <0.006	<0.006
らっかせい (子実) 2005年	ブラ ジル	SE ^c	4	14-21	44	176	14	ND <0.006	<0.006
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SE ^c ×5	1 + 5	畝間 99 茎葉 18-20	200 ^e ×1 206 ^e ×5 77.5 ^f ×5	1230.75 ^e 387.5 ^f	0 15 30 40	0.020 0.015 0.021 0.017	0.020 0.015 0.021 0.017
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SE ^c ×5	1 + 5	畝間 115 茎葉 20	200 ^e ×1 206 ^e ×5 77.5 ^f ×5	1230.75 ^e 387.5 ^f	0 15 30 40	0.013 0.026 0.025 0.020	0.013 0.026 0.025 0.020
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SE ^c ×5	1 + 5	畝間 145 茎葉 20	200 ^e ×1 206 ^e ×5 77.5 ^f ×5	1230.75 ^e 387.5 ^f	30	0.017	0.017
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SE ^c ×5	1 + 5	畝間 385 茎葉 20	200 ^e ×1 206 ^e ×5 77.5 ^f ×5	1230.75 ^e 387.5 ^f	30	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用方法 剤型	回 数 (回)	散布 間隔 (日)	使用量 (g ai/ha)		PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					1回当たり 最大処理量	1作付当たり 最大処理量		エポキシコナゾール		
								反復分析値	平均値	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 112 茎葉 20-21	200 ^e ×1	1201 ^e	0 15 30 45	0.028	0.028	
									0.034	0.034
									0.046	0.046
									0.029	0.029
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 129 茎葉 20	200 ^e ×1	1201 ^e	0 15 30 45	0.033	0.033	
									0.051	0.051
									0.10	0.10
									0.022	0.022
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d 1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 145 茎葉 20	200 ^e ×1	1201 ^e	30	0.078	0.078	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 EC ^d ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 161 茎葉 20	200 ^e ×1	1201 ^e	30	0.019	0.019	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 SC ^e ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 112 茎葉 19-20	200 ^e ×6	1201.2 ^e	0 15 30 45	0.042	0.042	
								0.038	0.038	
								0.043	0.043	
								0.025	0.025	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 SC ^e ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 129 茎葉 20	200 ^e ×6	1201.2 ^e	0 15 30 45	0.022	0.022	
								0.030	0.030	
								0.050	0.050	
								0.042	0.042	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 SC ^e ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 127 茎葉 20	200 ^e ×6	1201.2 ^e	30	0.074	0.074	
さとうきび (茎) 2010年	ブラ ジル	畝間散布 SC ^e ×1 茎葉散布 SC ^e ×5	1 + 5	畝間 161 茎葉 20	200 ^e ×6	1201.2 ^e	30	0.017	0.017	

SC：フロアブル剤、SE：サスポエマルジョン剤、EC：乳剤、CS：濃縮懸濁液、ND：検出限界以下

a [fph-¹⁴C]エポキシコナゾール使用

b [cph-¹⁴C]エポキシコナゾール使用

c ピラクロストロビン及びエポキシコナゾールの混合剤

d ピラクロストロビン単剤

e ピラクロストロビン

f エポキシコナゾール

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 エポキシコナゾール（平成 23 年 9 月 15 日改訂）：ハンティンドンライフサイエンス株式会社、未公表
3. [¹⁴C]-エポキシコナゾールのラットにおける代謝試験（吸収、分布、排泄）（GLP 対応）：RCC Umweltchemie AG（スイス）、1990 年、未公表
4. [¹⁴C]-エポキシコナゾールのラットにおける代謝試験（代謝物：特定、同定）（GLP 対応）：RCC Umweltchemie AG（スイス）、1990 年、未公表
5. [¹⁴C]-エポキシコナゾールのラットにおける代謝試験（代謝物同定）（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991 年、未公表
6. ¹⁴C-エポキシコナゾール 0.5 mg/kg を経口投与した泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：NATEC-INSTITUTE FUR NATUR-WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE DIENSTE（ドイツ）、1989 年、未公表
7. ¹⁴C-エポキシコナゾール 10 mg/kg を経口投与した泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：NATEC-INSTITUTE FUR NATUR-WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE DIENSTE（ドイツ）、1989 年、未公表
8. ¹⁴C-エポキシコナゾールの泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1990 年、未公表
9. エポキシコナゾールの産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（英国）、1993 年、BASF 株式会社（ドイツ）、1999 年、未公表
10. [¹⁴C]-エポキシコナゾールのコーヒーにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業センター（ドイツ）、1991 年、未公表
11. トリアゾル-3(5)-¹⁴C エポキシコナゾールの春小麦における代謝試験(1)（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991 年、未公表
12. オキシラン-2-¹⁴C エポキシコナゾールの春小麦における代謝試験(2)（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991 年、未公表
13. フェニル-U-¹⁴C エポキシコナゾールのバナナにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1996 年、未公表
14. フルオロフェニル-U-¹⁴C エポキシコナゾールのてんさいにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1999 年、未公表
15. 作物残留試験：Huntingdon Research Centre（英国）、BASF 株式会社（ドイツ、英国、ブラジル）等、1993～2011 年、未公表
16. エポキシコナゾールの乳牛における乳肉残留試験（GLP 対応）：CEM Analytical Services Ltd.（英国）、ADAS Bridgents（英国）、1998 年、未公表
17. エポキシコナゾールのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF

- 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
18. エポキシコナゾールのラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
 19. エポキシコナゾールのラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
 20. エポキシコナゾールのラットを用いた単回経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1996年、未公表
 21. エポキシコナゾールのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
 22. エポキシコナゾールのウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
 23. エポキシコナゾールのモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1988年、未公表
 24. エポキシコナゾールのラットを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991年、未公表
 25. エポキシコナゾールのラットを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（長期毒性試験における最大耐量検討用補足試験）（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991年、未公表
 26. エポキシコナゾールのマウスを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（最大耐量および標的臓器検討）（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991年、未公表
 27. エポキシコナゾールのマウスを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991年、未公表
 28. エポキシコナゾールのマウスを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討）（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1991年、未公表
 29. エポキシコナゾールのイヌを用いた混餌投与による 3 カ月間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1990年、未公表
 30. エポキシコナゾールのラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性神経毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1996年、未公表
 31. エポキシコナゾール原体のラットを用いた 3 週間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1992年、未公表
 32. エポキシコナゾールのイヌを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1992年、未公表
 33. エポキシコナゾールの雄イヌを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（補足試験）（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1992年、未公表
 34. エポキシコナゾールのラットを用いた混餌投与による 24 カ月間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：BASF 株式会社（ドイツ）、1992年、未公表

35. エポキシコナゾールのラットを用いた混餌投与による 24 カ月間反復経口投与発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1992 年、未公表
36. エポキシコナゾールのマウスを用いた混餌投与による 78 週間反復経口投与発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1992 年、未公表
37. エポキシコナゾールのラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1992 年、未公表
38. エポキシコナゾールのラットを用いた催奇形性試験 (1) (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1990 年、未公表
39. エポキシコナゾールの妊娠雌ラットに対する影響試験 : 催奇形性試験 (2) (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、2001 年、未公表
40. エポキシコナゾール原体 2 バッチのラットを用いた催奇形性試験 (3) (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、2002 年、未公表
41. エポキシコナゾール経皮投与によるラットを用いた催奇形性試験 (4) (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1993 年、未公表
42. エポキシコナゾールのウサギを用いた催奇形性試験 (5) (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1990 年、未公表
43. エポキシコナゾールのネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1987 年、未公表
44. エポキシコナゾールの大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1989 年、未公表
45. エポキシコナゾールの CHO 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : Cytotest Cell Research (ドイツ)、1989 年、未公表
46. エポキシコナゾールのマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : BASF 株式会社 (ドイツ)、1991 年、未公表
47. エポキシコナゾールの雄ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Cytotest Cell Research (ドイツ)、1991 年、未公表
48. エポキシコナゾールの CHO 細胞を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : HAZLETON (米国)、1990 年、未公表
49. エポキシコナゾールのラットおよびマウスを用いた *in vivo* DNA 付加体形成試験 (GLP 対応) : スイス連邦工科大学チューリヒ校 (スイス)、1992 年、未公表
50. 食品健康影響評価について (平成 23 年 10 月 6 日付、厚生労働省発食安 1006 第 21 号)
51. EU EFSA : Conclusion on the peer review of epoxiconazole、EFSA Scientific Report (2008) 138, 1080
52. EU EFSA : Draft Assessment Report (DAR), Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance

- EPOXICONAZOLE, Volume 3, Annex B, B8 (2006)
53. EU EFSA : Draft Assessment Report (DAR), Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance EPOXICONAZOLE, Volume 3, Annex B, B6 (2006)
 54. US EPA : Pesticide Fact Sheet, Epoxiconazole (2006)
 55. エポキシコナゾール 追加資料要求事項に対する回答：ハンティンドン ライフサイエンス株式会社、平成 25 年 9 月、未公表
 56. 農薬抄録 エポキシコナゾール（平成 25 年 9 月 18 日改訂）：ハンティンドン ライフサイエンス株式会社、一部公表
 57. 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表

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
．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
．安全性に係る試験の概要	8
- 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	8
(2) ラット	8
(3) ラット	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

- 2 . 【トリアゾール酢酸】	17
1 . 動物体内運命試験	17
(1) ラット	17
(2) ラット	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
- 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	19
(2) ラット	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
. 【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
. 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

<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）	代田真理子	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
三枝順三

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

(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

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

田村廣人

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

松本清司

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

増村健一

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、食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（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。

．検討対象物質の概要

1 ．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2 ．化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3 ．分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

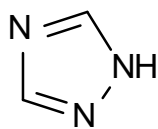
4 ．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

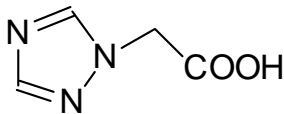
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン: 172.14

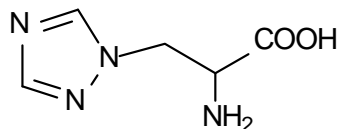
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

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

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

．安全性に係る試験の概要

- 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 [-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

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

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

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

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

2. 急性毒性試験

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

表3 急性毒性試験概要（原体）

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（ 2 ） 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 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/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 µg/mL	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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)

- 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 [-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

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

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

注) +/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

- 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[-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

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

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
<i>in vitro</i>	<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

・【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)

・まとめ

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

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主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 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm 雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制 等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	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* 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	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等 児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)

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

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では 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 農薬専門調査会
トリア ゾール アラニ ン	ラット	28 日間 亜急性 毒性 試 験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間 亜急性 毒性 試 験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm ----- 雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		2 世代 繁殖 試 験	0、500、2,000 10,000 ppm ----- 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：929 児動物：192 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 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 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)
	発 生 毒 性 試 験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	
	イヌ	90 日間 亜急性 毒性 試 験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm ----- 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	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 農薬専門調査会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm ----- 雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン <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,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

エポキシ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25年11月26日～平成25年12月25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 エポキシ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。