

令和3年5月17日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第二専門調査会

座 長 浅野 哲

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

令和2年11月11日付け厚生労働省発生食1111第2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ウニコナゾールP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

ウニコナゾールP (第2版)

2021年5月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験（ラット）	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	11
(1) 水稻	12
(2) 小麦	12
(3) トマト	13
(4) リンゴ	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 土壌中運命試験	13
(2) 土壌表面光分解試験	14
(3) 土壌吸脱着試験及び溶脱性（リーチング）試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 水中加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
(1) 作物残留試験	16

(2) 推定摂取量	17
7. 後作物残留試験	17
8. 一般薬理試験	17
9. 急性毒性試験	19
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
11. 亜急性毒性試験	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	22
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	23
13. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	24
14. 遺伝毒性試験	25
15. その他の試験—ウニコナゾールPの発がん性メカニズムに関する検討	27
(1) マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験	27
(2) ウニコナゾールPの雄マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験	27
III. 食品健康影響評価	29
・別紙1：代謝物/分解物略称	38
・別紙2：検査値等略称	39
・別紙3：作物残留試験成績	40
・別紙4：後作物残留試験成績	41
・参照	42

＜審議の経緯＞

―第1版関係―

- 1991年 4月 1日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2006年 3月 17日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：レタス、たまねぎ）
2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904006号）、関係書類の接受（参照2～4）
2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年 11月 13日 第1回農薬専門調査会確認評価第三部会
2006年 12月 6日 第8回農薬専門調査会幹事会
2007年 2月 23日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0223004号）
2007年 2月 27日 関係書類の接受（参照5）
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 3月 14日 第13回農薬専門調査会幹事会
2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会（報告）
2007年 4月 12日 から5月11日まで 国民からの意見・情報の募集
2007年 5月 29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
2007年 5月 31日 第192回食品安全委員（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照6）
2007年 12月 12日 残留農薬基準告示（参照7）

―第2版関係―

- 2019年 9月 11日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：トマト）
2020年 11月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1111第2号）、関係書類の接受（参照8～10）
2020年 11月 17日 第797回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年 1月 15日 第7回農薬第二専門調査会
2021年 3月 16日 第808回食品安全委員会（報告）
2021年 3月 17日 から4月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2021年 5月 17日 農薬第二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＞

（2006年12月20日まで）	（2009年6月30日まで）	（2018年7月1日から）
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	佐藤 洋（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）	山本茂貴（委員長代理）

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健司

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村博人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理) *

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から
*** : 2007 年 6 月 30 日まで
**** : 2007 年 7 月 1 日から

<食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

(2020 年 4 月 1 日から)

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	中塚敏夫
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	野村崇人
赤池昭紀	田中徹也	藤本成明
稲見圭子	豊田武士	森田 健

<第 7 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

堀本政夫 (千葉科学大学危機管理学部動物危機管理学科教授)

要 約

トリアゾール系の植物成長調整剤である「ウニコナゾール P」(CAS No. 83657-17-4)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験(トマト)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、トマト等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験の結果から、ウニコナゾール P 投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加、肝細胞肥大:ラット、マウス及びイヌ、肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死:ラット及びマウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスでごく弱い肝発がん性が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をウニコナゾール P(親化合物)及び(*E*)-(*R*)体と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2 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 0.02 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)とした。

ウニコナゾール P の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児における 14 肋骨の発現頻度増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：ウニコナゾール P

英名：uniconazole P (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*E*)-(*S*)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

英名：(*E*)-(*S*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ol

CAS (No.83657-17-4)

和名：[S-(*E*)]-β-[(4-クロロフェニル)メチレン]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：[S-(*E*)]-β-[(4-chlorophenyl)methylene]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

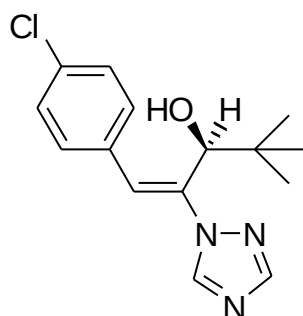
4. 分子式

C₁₅H₁₈ClN₃O

5. 分子量

291.78

6. 構造式



7. 開発の経緯

1979 年住友化学株式会社によって、ジベレリンの生合成阻害により矮化作用を示すウニコナゾールが開発され、1985 年に我が国で農薬登録を取得した。その後、

この化合物には光学異性体が存在し、矮化作用は一方の光学異性体 (*d* 体) に由来することが明らかとなったため、*d* 体含有量の高い (80%) 化合物をユニコナゾール P として開発が行われた。国内では 1991 年に初回農薬登録された。

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (適用拡大: トマト) がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ウニコナゾール P ((*E*)-(*S*)体) とその異性体である(*E*)-(*R*)体、(*Z*)-(*S*)体及び(*Z*)-(*R*)体のトリアゾール環 3 位と 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P」、「[tri- ^{14}C](*E*)-(*R*)体」、「[tri- ^{14}C](*Z*)-(*S*)体」及び「[tri- ^{14}C](*Z*)-(*R*)体」という。）並びにそれぞれの化合物のフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ウニコナゾール P」、「[phe- ^{14}C](*E*)-(*R*)体」、「[phe- ^{14}C](*Z*)-(*S*)体」及び「[phe- ^{14}C](*Z*)-(*R*)体」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からウニコナゾール P の濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 吸収

①血中濃度

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P 又は[tri- ^{14}C](*E*)-(*R*)体を 1 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）で単回経口投与し、血漿中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P 投与時には、 $T_{\max}$ は雌雄とも投与後 2～4 時間後であり、[tri- ^{14}C](*E*)-(*R*)体投与時には、 $T_{\max}$ は 4～8 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P		[tri- ^{14}C](<i>E</i>)-(<i>R</i>)体	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	4	2～4	8	4
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	150	140	790	460
$T_{1/2}$ (hr)	22	11	5	10
AUC_{0-24} (hr · $\mu\text{g/mL}$)	2,730	2,280	10,700	6,940

②吸収率

排泄試験〔1. (4)〕における胆汁及び尿中排泄率の合計から、経口投与後 48 時間の吸収率は[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P 投与群で少なくとも 86.9%、[tri- ^{14}C](*E*)-(*R*)体投与群で少なくとも 84.6%と算出された。（参照 2）

(2) 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[tri- ^{14}C]ウニコナゾール P、[tri- ^{14}C](*E*)-(*R*)

体又は[tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体を経口投与し、体内分布試験が実施された。

[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を低用量及び 200 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与後、両群とも副腎、肝臓及び脂肪に比較的残留量が多くみられたが、低用量群で 1～8 時間内、高用量群で 24 時間に最高値に達し、5～12 時間の半減期で減少した。投与 7 日後に最も高濃度の放射能が検出された組織は体毛であったが、低用量群で 3～5 ng/g、高用量群で 0.7～1.8 µg/g であった。投与 7 日後の他の組織における放射能濃度はほとんど検出限界以下であった。

[tri-¹⁴C](*E*)-(R)体及び[tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体を低用量で単回経口投与した場合並びに[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を低用量で反復経口投与した場合は、いずれも投与 7 日後には全ての組織で検出された放射能濃度が 10 ng/g を超えることはなかった。（参照 2、3）

（3）代謝

分布試験 [1. (2)] 及び排泄試験 [1. (4)] で得られた各種試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を低用量で単回投与した群、[tri-¹⁴C](*E*)-(R)体を低用量で単回投与した群、[tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体を低用量で単回経口投与した群、[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を高用量で単回経口投与した群及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を低用量で反復経口投与した群のいずれにおいても、尿、糞中の主要代謝物はカルボン酸誘導体 COOH-E ([tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体投与時には COOH-Z) であり、投与後 2～3 日で糞中では 9%TAR～45%TAR、尿中では 14%TAR～57%TAR 検出された。もう一つの主要代謝物はアルコール体 CH₂OH-E ([tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体投与時には CH₂OH-Z) であり、糞中で 5%TAR～25%TAR、尿中で 0.1%TAR～6.4%TAR ([tri-¹⁴C](*Z*)-(S)体投与時の雌の尿中では 13.0%TAR) 検出され、糞中への排泄量が尿中より多かった。未変化のウニコナゾール P は糞中に 1%TAR～13%TAR 検出されたが、尿中への排泄はごく僅かであった。そのほかに検出された代謝物は、CC 酸、Phenyl-OH-E、1,2,4-トリアゾールであった。代謝物によっては尿中及び糞中の存在比率に性差がみられた。

胆汁導出ラットに[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C](*E*)-(R)体をそれぞれ低用量で経口投与し、またこのラットから採取した胆汁を更に別のラットの十二指腸内に投与し、胆汁中の代謝物の同定、定量を行った。いずれの異性体を経口投与したラットでも、胆汁中の主要代謝物は CH₂OH-E のグルクロン酸抱合体 (41%TAR～54%TAR) 及び COOH-E (5%TAR～17%TAR) であった。尿中には COOH-E 及び 1,2,4-トリアゾールが、糞中には未変化のウニコナゾール P が検出された。

[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C](*E*)-(R)体をそれぞれ低用量で単回投与し、血液、腎臓、肝臓中の代謝物濃度の変化を投与後 72 時間まで測定した結果、

未変化のウニコナゾール P、CH₂OH-E、COOH-E 及び 1,2,4-トリアゾールが測定した組織全てに検出された。いずれの異性体を投与した場合も、雌雄とも主要代謝物は肝臓で CH₂OH-E 及び COOH-E、腎臓で COOH-E であった。

以上の結果から、ウニコナゾール P の動物体内での代謝経路は、いずれの異性体も 4-メチル基の酸化によるアルコール体とカルボン酸体の生成が主要な代謝反応と考えられた。（参照 2、3）

（4）排泄

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P、[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体又は[tri-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体を投与し、排泄試験が実施された。[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P、[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体又は[tri-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体をそれぞれ低用量で単回経口投与した試験では、立体構造にかかわらず速やかに吸収され、排泄された。投与後 3 日にはいずれの異性体も、雄で尿中に 20%TAR～42%TAR、糞中に 55%TAR～77%TAR、雌で尿中に 44%TAR～65%TAR、糞中に 35%TAR～53%TAR 排泄された。糞中と尿中の排泄量の比率に若干の性差はみられたものの、いずれの場合も排泄量を合計すると投与後 3 日には 94%TAR～100%TAR 排泄された。

[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を高用量で単回経口投与した排泄試験では、低用量で投与した場合に比べ、投与後 24 時間の排泄量が顕著に低下したが、投与後 3 日の総排泄量（尿中、糞中合計）は 96%TAR～98%TAR であった。

[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を低用量で反復経口投与した場合も、排泄パターンは単回経口投与時とほぼ同じであった。

胆汁導出雌雄ラットに[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P 又は[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体をそれぞれ低用量で経口投与し、また、このラットから採取した胆汁を更に別のラットの十二指腸内に投与したところ、経口投与ではいずれの異性体でも 48 時間以内に胆汁中に 61%TAR～80%TAR が排泄された。十二指腸内投与した場合も、48 時間以内の胆汁中排泄量は 55%TAR～76%TAR であった。したがって、糞中の排泄はほとんどが胆汁中の排泄によるものと考えられた。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を水稻（品種：コシヒカリ）及び小麦（品種：農林 61 号）に、[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P をトマト（品種：patio）及びリンゴ（品種：Red Rome）に処理して、植物体内運命試験が実施¹された。なお、水稻及び小麦の試験では、[phe-¹⁴C](*E*)-(*R*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体及び [phe-¹⁴C](*Z*)-(*R*) 体並びに [tri-¹⁴C](*E*)-(*R*) 体、[tri-¹⁴C](*Z*)-(*S*) 体及び [tri-¹⁴C](*Z*)-(*R*)体を用いた試験も実施された。

¹ 小麦を除き、ウニコナゾール P の分析値は、ウニコナゾール P と(*E*)-(*R*)体の合計である。

(1) 水稻

温室内において湛水散布及び水耕栽培試験を実施した。湛水試験における水稻試料は、0.8 mg/L 水溶液の[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 又は[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P をそれぞれ 20 g ai/ha の処理量で出穂 2 週間前に処理し、9 週間栽培後に収穫した水稻の地上部、根及び穂を用いた。また、[phe-¹⁴C](*E*)-(*R*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*R*)体又は[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体についても同様に試験が実施された。放射能全体として、地上部、根及び穂にそれぞれ 25~43 µg/kg、7~10 µg/kg 及び 6~14 µg/kg の放射能濃度が検出された。水耕試験における水稻試料は、[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P をそれぞれ 80 µg/L 含む水中に出穂一週間前に移植し 3 週間後に収穫した水稻の根部及び地上部を用いた。水中放射能の約 40%が植物体に吸収され、吸収された植物体中の 66%TRR~88%TRR が未変化のウニコナゾール P であった。検出された代謝物としては、ケトン体 (7KE、7KZ)、フェノール体 (Phenyl-OH-E、Phenyl-OH-Z)、アルコール体 (CH₂OH-E、CH₂OH-Z)、カルボン酸体 (COOH-E、COOH-Z)、*Z*体からはメチル基の酸化された代謝物 (CH₂OH-Z、COOH-Z) の抱合体も検出された。代謝物はいずれも 6%TRR 以下であった。更に、水稻に [tri-¹⁴C]ウニコナゾール P の 4 種の異性体混合物の用量を 4 倍にして湛水散布した試験を実施した。放射能全体として、植物体の地上部から 420 µg/kg、玄米から 170 µg/kg の放射能濃度が検出された。地上部中に確認された化合物は未変化体及びその抱合体が 126 µg/kg 及び 46 µg/kg、アルコール体 (CH₂OH-E) 及びその抱合体が 9 µg/kg 及び 59 µg/kg、そのほかケトン体 (7KE) が検出された。玄米中からは 1,2,4-トリアゾールの抱合体が 31 µg/kg、未変化体及びその抱合体が 2 µg/kg 及び 27 µg/kg 検出された。(参照 2)

(2) 小麦

播種 4 か月後の葉表面に[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 又は[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を一葉当たり 4 µg 塗布した後温室内で栽培し、処理 3、7、14、21、28、60 日後に採取した葉を用いた。また、[phe-¹⁴C](*E*)-(*R*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*R*)体、[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体、[tri-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体又は[tri-¹⁴C](*Z*)-(*R*)体についても同様に試験が実施された。植物体中の放射能は 44.3%TAR~66.0%TAR が処理葉に分布しており、非処理葉及び穂へ移行した放射能濃度はそれぞれ 1%TAR 以下であった。ウニコナゾール P 処理葉中には未変化のウニコナゾール P (8.6%TAR~9.5%TAR)、代謝物として CH₂OH-E の抱合体 (4.5%TAR~5.7%TAR)、Phenyl-OH-E の抱合体 (3.7%TAR~5.2%TAR)、(*Z*)-(*S*)体 (3.5%TAR~3.7%TAR)、CYC-4Cl (1.7%TAR)、Phenyl-OH-E (1.0%TAR~1.2%TAR)、7KE 及び 7KZ (0.4%TAR~0.7%TAR)、CH₂OH-E (0.4%TAR) が検出された。[phe-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体又は[tri-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体を処理した葉では未変化の(*Z*)-(*S*)体 (0.7%TAR~3.7%TAR)のほか、ウニコナゾール P (1.1%TAR~

5.3%**TAR**)、Phenyl-OH-Z の抱合体 (10.6%**TAR**~11.9%**TAR**)、CH₂OH-Z の抱合体 (3.7%**TAR**~7.9%**TAR**) が検出された。(参照 2)

(3) トマト

直径 1 cm の実が生長したトマトに[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P を 140 g ai/ha の処理量で 14 日おきに 2 回噴霧した後温室内で栽培し、処理 49 日後に収穫した葉、茎及び可食部(トマト果実)を用いた。植物体中の放射能は 4.42 mg/kg (87.5%**TRR**) が葉に存在し、茎及び果実中にはそれぞれ 0.27 mg/kg (11.1%**TRR**) 及び 0.053 mg/kg (1.4%**TRR**) であった。葉及び茎中では未変化のウニコナゾール P が 1.50 mg/kg (38.1%**TRR**) 認められた。このほか代謝物として Z 体の 0.37 mg/kg (9.3%**TRR**)、CYC-4Cl の 0.25 mg/kg (6.3%**TRR**) に加え、7KE、7KZ、CH₂OH-E や、これらの化合物の抱合体が検出された。果実中では未変化のウニコナゾール P が 0.020 mg/kg (37.9%**TRR**) 認められた。このほか、代謝物として Z 体の 0.0044 mg/kg (8.3%**TRR**)、CYC-4Cl の 0.0039 mg/kg (7.4%**TRR**) に加え、7KE、7KZ や、これらの化合物の抱合体が検出された。(参照 2、3)

(4) リンゴ

リンゴの木の幹に穴を開け、[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P を 25 mg 注入した後、86 日後に採取した成熟果実を用いた。枝から検出された放射能は 14.6 mg/kg (85.2%**TRR**) であり、葉及び果実から検出された放射能はそれぞれ 9.88 mg/kg (14.5%**TRR**) 及び 0.023 mg/kg (0.3%**TRR**) であった。主要な放射性残留物は茎葉、果実とも未変化のウニコナゾール P であった。代謝物として Z 体、CYC-4Cl、CH₂OH-E、CH₂OH-Z 及びこれらの化合物の抱合体が検出されたが、これらの化合物は葉及び枝、果実中いずれも 3%**TRR** を超えなかった。(参照 2、3)

ウニコナゾール P の植物における代謝経路は植物種によって大きな相違はなく、代謝物として *E/Z* 幾何異性体、水酸基の酸化されたケトン体 (7KE、7KZ)、メチル基が酸化されたアルコール体 (CH₂OH-E、CH₂OH-Z) 及びカルボン酸体 (COOH-E、COOH-Z)、フェニル基が酸化された Phenyl-OH-E 及び Phenyl-OH-Z、イソキノリン誘導体への環化反応を受けた環化体 (CYC-4Cl) 並びに各代謝物の抱合体が検出された。なお、*E/Z* 異性化及び環化反応は光反応によるものと推定された。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を用いた水田条件

及び畑条件下における土壌中運命試験が実施された。

水田条件では、埴壌土（牛久土壌）及び壤土（木之本土壌）に[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び同化合物の 3 種の異性体である[phe-¹⁴C](*E*)-(*R*)体、[phe-¹⁴C](*Z*)-(*S*)体及び[phe-¹⁴C](*Z*)-(*R*)体並びに[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び同化合物の異性体のうち[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体をそれぞれ乾土当たり 0.5 mg/kg (500 g ai/ha) 添加した。半減期は牛久土壌ではいずれの化合物も 66～111 日であったが、木之本土壌では *E*体で 295～448 日、*Z*体で 172～184 日と、異性体によって差がみられた。土壌中化合物は未変化体が最も多く、分解物としては 7KE、7KZ、7KZ の二重結合の還元化合物 (7SK) 及び CO₂ への無機化が確認された。また、土壌抽出残渣中の放射能はフミン画分において経時的に増加し、最高で 365 日後に約 52%TAR (牛久土壌) に達した。

畑条件では、砂壌土（牛久土壌）に[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び同化合物の 2 種の異性体である[phe-¹⁴C](*E*)-(*R*)体及び[phe-¹⁴C]*Z*体並びに[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び同化合物の異性体である[tri-¹⁴C](*E*)-(*R*)体を乾土当たり 0.25 mg/kg (250g ai/ha) 添加した。土壌中の半減期はウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体で 185～220 日、*Z*体で 8 日であった。ウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体では土壌中には顕著な分解物はなかったが、環の一部無機化が起こり、生成した CO₂ は 181 日後に[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P では 4%TAR～8%TAR、[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P では 0.1%TAR～0.4%TAR であった。*Z*体では主要分解物として 7SK が生成し、最大で 22%TAR に達したが、その後減少した。*Z*体及びその代謝物の一部は CO₂ にまで無機化され、発生量は最大 22.8%TAR であった。また、土壌抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、181 日後に約 37%TAR～43%TAR に達した。（参照 2）

（2）土壌表面光分解試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P をガラス板上に作成した土壌薄層プレートに約 0.12 µg/cm² (12 g ai/ha) の割合で塗布し、土壌表面光分解試験が実施された。土壌は埴壌土（札幌土壌）及び砂質埴壌土（千葉土壌）を用いた。

ウニコナゾール P の消失半減期は 8.8～13.6 日であり、試験 28 日後の未変化のウニコナゾール P は 24.6%TAR～37.5%TAR であった。主要生成物は *Z*体で、照射 2～3 日後に最大 7.2%TAR 検出されたが、その後は減少した。ほかに微量分解物として CYC-4Cl、7KE、7KZ、7SA 及び 7SK が存在したほか、フェニル標識体固有の分解物として ClPhCOOH が確認されたが、いずれも 4.3%TAR 以下であった。土壌抽出残渣中の放射能は最も多いフルボ酸画分において経時的に増加し、28 日後には 8.5%TAR～29.6%TAR に達した。暗対照区では試験 28 日後においても未変化のウニコナゾール P は 96.0%TAR～89.5%TAR 残存していた。（参照 2）

(3) 土壌吸脱着試験及び溶脱性（リーチング）試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P の土壌吸脱着試験が 10 種類の国内土壌（小平、札幌、牛久、茨城、千葉、岩手、木之本、交野、愛知、武庫）を用いて実施された。吸着係数は $K_{ads}=0.2\sim48.6$ 、有機炭素吸着係数 $K_{oc'ads}=200\sim1,060$ であった。脱着係数は武庫土壌以外について計算され、 $K_{des}=1.3\sim51.9$ 、有機炭素脱着係数は $K_{oc'des}=239\sim1,130$ であった。

また、4 種の国内土壌（牛久、久喜、木之本、武庫）を用いてリーチング試験（4 週間エージング）が実施された。有機物を 2 %以上含む牛久、久喜、木之本土壌では放射性成分は処理部分及び処理部分から 0～5 cm の土壌層に 89% TAR 以上存在していた。一方、武庫砂（有機物含量 0.1%）では、放射性成分は 72% TAR ～91% TAR が溶出液中にまで移行した。したがって、ウニコナゾール P は砂土以外の通常農耕地でリーチングを起こす可能性は少ないと考えられた。（参照 2、3）

4. 水中運命試験

(1) 水中加水分解試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を用い、pH 5（酢酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

pH 及び標識位置にかかわらず、試験期間中（30 日まで）常にウニコナゾール P の回収率は 98 %を上回っていて減少はみられず、ウニコナゾール P は本試験条件下で加水分解に対し安定であることが示された。（参照 2）

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ウニコナゾール P 及び[tri-¹⁴C]ウニコナゾール P を用い、太陽光及びキセノンランプによる光分解試験が実施された。

太陽光照射下においては pH 7.8 のホウ酸緩衝液中でウニコナゾール P の分解は急速に進み、標識位置にかかわらず半減期は 0.17 日であった。分解は *EZ* 異性化、イソキノリン誘導体（CYC-4Cl）の生成及びそれに続く脱クロル化（DCCYC）、*tert*-ブチル基の脱アルキル化（DBCYC-4Cl）及びイソキノリン環の開裂（CIPhCHO-Trz）であった。これらの分解物は DBCYC-4Cl を除き試験 0.5～10 日後に 16% TAR～38% TAR に達したが、その後は更に分解が進み、より極性の高い化合物が生じた。

キセノンランプ照射下においては純水中及び pH 7 のフミン酸水溶液中でウニコナゾール P は速やかに分解し、半減期は純水及びフミン酸水溶液中でそれぞれ 0.47 日及び 0.57 日であった。これは太陽光（東京、春）換算するとそれぞれ 0.94 日及び 1.15 日になったが、太陽光照射の pH 7.8 緩衝液中での半減期の約 6

～7 倍遅かった。主な生成物及び分解物は Z 体、CYC-4Cl、ClPhCHO-Trz であり、Z 体及び CYC-4Cl は試験 48 時間以内に最高 54%TAR に、ClPhCHO-Trz は試験 8 日に 32%TAR～33%TAR に達したが、その後分解が進み、極性化合物及び CO₂ を生じた。暗条件下ではウニコナゾール P は安定であり、加水分解又は異性化は認められなかった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城、熊本及び栃木）、沖積土・壤土（滋賀）、沖積土・軽埴土（福岡）及び火山灰土・壤土（埼玉）を用いて、ウニコナゾール P を分析対象化合物²とした土壌残留試験（容器及びほ場）が実施された。

推定半減期は表 2 に示されている。（参照 2）

表 2 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度	土壌	ウニコナゾール P
容器内試験	水田	0.5 mg/kg	火山灰土・埴壤土	90 日
			沖積土・壤土	1 年以上
	畑地	0.5 mg/kg	火山灰土・壤土	1 年以上
		0.76 mg/kg	沖積土・壤土	1 年以上
ほ場試験	水田	20 ^G g ai/ha	火山灰土・埴壤土	5 日
			沖積土・壤土	13 日
		0.01 ^L mg ai/L 種子浸漬 +12 ^G g ai/ha	火山灰土・埴壤土	15 日
			沖積土・軽埴土	90 日
	畑地	6 ^{EC} g ai/ha	火山灰土・埴壤土	22 日
			沖積土・壤土	2 日

※容器内試験で純品、ほ場試験では G:粒剤、L:液剤、EC:乳剤を使用

6. 作物残留試験

（1）作物残留試験

水稻、いちご等を用いて、ウニコナゾール P、ウニコナゾール P 抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体及び CYC-4Cl を分析対象化合物²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。

ウニコナゾール P の最大残留値は、処理 75 日後に収穫された稲わらの 0.02 mg/kg、可食部では処理 75 日後に収穫された玄米の 0.005 mg/kg であった。ウニコナゾール P 抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体及び CYC-4Cl はいずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 2、8）

² ウニコナゾール P の残留値は、ウニコナゾール P と (*E*)-(*R*)体の合計である。

(2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体をばく露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 3 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 3 食品中から摂取されるウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米(玄米)	0.005	164	0.82	85.7	0.43	105	0.53	180	0.90
合計			0.82		0.43		0.53		0.90

注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のウニコナゾール P の平均残留値³のうち最大のものを用いた(参照 別紙 3)。

- ・「ff」：平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 11)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたウニコナゾール P 及び(*E*)-(*R*)体の推定摂取量(μg/人/日)
- ・てんさい(根部)、キャベツ(葉球)、レタス(茎葉)、たまねぎ(鱗茎)、トマト(果実)及びいちご(果実)は全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

7. 後作物残留試験

小麦、大豆等を用いて、ウニコナゾール P を分析対象化合物³とした後作物残留試験が実施された。その結果は別紙 4 に示されている。残留値は全て定量限界未満であった。(参照 2)

8. 一般薬理試験

ウニコナゾール P (原体) のラット、マウス、ウサギ、モルモット、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 4 に示されている。(参照 2)

³ ウニコナゾール P の残留値は、ウニコナゾール P と(*E*)-(*R*)体の合計である。

表 4 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態・運動量	マウス (ddy)	雄 5	200、500、 1,000、 2,000 (経口)	200	500	500 mg/kg 体重以上で体姿勢・四肢位置の変化、歩行失調、正向反射の消失 1,000 mg/kg 体重以上で運動量の抑制、死亡例
	ペントバルビタール睡眠	マウス (ddy)	雄 10	0.5、1、5、 10 (経口)	0.5	1	睡眠延長作用
	急性脳波	ウサギ (日本在来白色種)	雌 4	0.1、1、10、 50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし
	体温	ウサギ (日本在来白色種)	雌 2	200、500、 1,000、 2,000 (皮下)	2,000	—	投与による影響なし
呼吸循環器系	呼吸・血圧	イヌ (雑種)	雌雄 1~3	0.05、0.1、 0.5、1、5 (静脈内)	0.05	0.1	血圧低下 呼吸に対する影響なし
	心電図	ウサギ (日本在来白色種)	雌 2~3	0.1、1、10、 20、50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし
	摘出心房	モルモット (Hartley)	雄 2	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/ml (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/ml	10^{-4} g/ml	振幅・心房拍動数減少、不整脈、心房の自動運動停止
自律神経系	摘出回腸	モルモット (Hartley)	雌 2	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/ml (<i>in vitro</i>)	10^{-6} g/ml	10^{-5} g/ml	10^{-5} g/ml で軽度の収縮作用、Ach、His、セロトニン及びバリウムによる収縮抑制作用、 10^{-4} g/ml で弛緩作用
		ウサギ (日本在来白色種)	雌 2	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/ml (<i>in vitro</i>)	10^{-6} g/ml	10^{-5} g/ml	自動収縮抑制作用、Ach 又はバリウムによる収縮抑制作用、停止作用
	腸管輸送能	マウス (ddy)	雄 8	200、500、 1,000、 2,000 (皮下)	2,000	—	投与による影響なし

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
自律神経系	瞬膜	ネコ (雑種)	雄雌 1~3	0.1、1、5、 10、50 (静脈内)	10	50	10 mg/kg 体重以下で瞬膜の収縮に対して影響なし 50 mg/kg 体重で死亡例
	摘出輸精管	モルモット (Hartley)	雄 1~2	10^{-8} ~ 10^{-4} g/ml (<i>in vitro</i>)	10^{-6} g/ml	10^{-5} g/ml	電気刺激条件下の筋緊張度低下/収縮の抑制、アドレナリンによる筋収縮に対する抑制
末梢神経系	神経筋接合部	ラット (Wistar)	雄 2~5	10^{-8} ~ 10^{-5} g/ml (<i>in vitro</i>)	10^{-5} g/ml	—	投与による影響なし
	局所麻酔作用	ウサギ (日本在来白色種)	雌 4	1、10%液を 0.2mL (点眼)	10%	—	投与による影響なし
血液	血液凝固作用	ウサギ (日本在来白色種)	雌 4	0.05、0.1、 0.5% (<i>in vitro</i>)	0.5%	—	投与による影響なし
	溶血作用	ウサギ (日本在来白色種)	雌 3	0.05、0.1、 0.5、1% (<i>in vitro</i>)	0.05%	0.1%	溶血作用

9. 急性毒性試験

ウニコナゾール P (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。(参照 2、3)

表 5 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 ^a	SD ラット 雌雄各 10 匹	460	430	投与量：25、100、200、280、390、550、770、1,080、1,500 mg/kg 体重 280 mg/kg 体重以上(雄)及び 390 mg/kg 体重以上(雌)：肝臓線維化 200 mg/kg 体重以上(雄)及び 280 mg/kg 体重(雌)：体重増加抑制、肝臓重量増加、肝細胞空胞化 200 mg/kg 体重以上(雌雄)：自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、流涙、立毛 雌雄：280 mg/kg 体重以上で死亡例 剖検所見では胃底腺部粘膜に出血、肝臓の小葉構造明瞭化、眼房水の白濁、肝臓黄白色網状域、肝重量増加、肝細胞空胞形成、肝臓線維化
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	3,600	4,320	投与量：50、250、1,000、1,400、1,800、2,300、3,000、3,900、5,000 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重以上(雌雄)：筋攣縮、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、軟便、下痢、体温降下、立毛、尾部先端の黒色化及び脱落 雄：1,800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例 剖検所見では胃底腺部粘膜及び小腸粘膜面に充・出血、尾部先端の脱落
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重減少、体重増加抑制、自発運動低下、尿失禁、呼吸不規則、呼吸深大・困難、鼻汁、鼻周囲の汚れ、流涎、眼周囲の暗赤色物付着、歩行失調、立毛 剖検所見では肝臓表面の黄白色病変、肝細胞質空胞形成、壊死性病変、線維化 死亡例なし
		>2.75	>2.75	

a：溶媒：コーン油に懸濁

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間ばく露（ダスト）

ユニコナゾール P の代謝物 CYC-4Cl 及び異性体 Z 体について、マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 急性経口毒性試験概要（代謝物及び異性体）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
CYC-4Cl	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則 死亡例なし
Z 体		>2,000	>2,000	体重増加抑制及び体重低下、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則 死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、ウニコナゾール P（原体）には眼に対しごく軽度の刺激性があると判断されたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）の結果から、ウニコナゾール P（原体）は皮膚感作性は陰性と判断された。（参照 2、3）

11. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 7 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.25	7.48	73.0	228
	雌	2.42	8.36	79.4	229

1,000 ppm 以上投与群で雌雄とも体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 5 週以降⁴）、摂餌量減少（雌雄：投与 1 週）、肝重量増加、小葉中心性肝細胞混濁腫脹、肝細胞空胞化、甲状腺小型濾胞数増加及び細胞質内空胞化がみられた。また 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群雌で貧血を示す所見（RBC、Ht 及び Hb 減少）がみられた。100 ppm 以上投与群雄では甲状腺細胞質内空胞化がみられた。

⁴ 3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

本試験の無毒性量は、雄 30 ppm (2.25 mg/kg 体重/日)、雌 100 ppm (8.36 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制カプセル経口 (原体 : 0、5、20、80 及び 320 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

320 mg/kg 体重/日投与群雄一頭が衰弱により死亡した。320 mg/kg 体重/日投与群雄及び 80 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制 (雄 : 投与 2 週以降、雌 : 80 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週以降、320 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (雄 : 投与 2 週以降、雌 : 80 及び 320 mg/kg 体重/日投与群とも投与 1 週以降) がみられた。BSP (ブロムスルフォレイン) 停滞率試験による肝機能検査を実施したところ、80 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で停滞率の増加が認められた。また同群雌雄で ALP 及び ALT の増加並びに肝重量の増加傾向がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群雌雄で肝重量の増加傾向が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた⁵。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制カプセル経口 (原体 : 0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制 (雄 : 投与 0~4 週及び 0~52 週の累積増加量、雌 : 投与 0~4 週の累積増加量)、ALT の増加、肝の胆汁色素増加、肝細胞肥大がみられた。また同群雌で肝重量増加及び PLT の増加がみられたが、PLT の増加に関しては毒性学的意義は少ないと考えられた。20 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で ALP の増加、同群雄で肝重量増加が、同群雌で胸腺重量減少が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、3)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 90 匹 : 主群 50 匹、中間と殺群 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 8 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

⁵ 「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」 (平成 28 年 10 月 31 日 農薬専門調査会決定) に基づき判断された。

表 8 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.42	1.64	8.29	43.1
	雌	0.53	2.17	10.9	56.7

注) 当該試験では、主群のほかに中間と殺群が設けられており、それぞれについて検体摂取量が算出されていたため、投与量として各用量ごとに主群、中間と殺群のうち低い値を示した。

対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。1,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制（雄：投与 0～13 週の累積増加量、雌：投与 0～78 週の累積増加量）、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、同群雄で小葉中心性肝細胞空胞化、同群雌で血中コレステロールの増加及び肝細胞単細胞壊死がみられた。200 ppm 以上投与群雌では小葉中心性肝細胞空胞化がみられた⁶。

本試験の無毒性量は、雄 200 ppm（8.29 mg/kg 体重/日）、雌 40 ppm（2.17 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹：主群 50 匹、中間と殺群 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、200 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 9 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	200 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	5.44	27.4	208
	雌	1.71	6.75	35.0	256

注) 当該試験では、主群のほかに中間と殺群が設けられており、それぞれについて検体摂取量が算出されていたため、投与量として各用量ごとに主群、中間と殺群のうち低い値を示した。

1,500 ppm 投与群雌雄で肝重量の増加、び慢性肝細胞肥大、び慢性肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死が認められ、また同群雄で明/好酸性変異肝細胞巢の増加が認められた。同群雄では肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、生存率が対照群に比べ有意に増加していること及び腫瘍のほとんどが試験の最終時に認められたことから、程度は非常に弱いものの検体投与に起因する肝発がん性が疑われた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 200 ppm（雄 27.4 mg/kg 体重/日、雌 35.0 mg/kg 体重/日）と考えられた。ウニコナゾール P はマウスに対しごく弱い肝発がん性があると考えられた。（参照 2）

⁶ 「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」（平成 28 年 10 月 31 日 農薬専門調査会決定）に基づく見直しに伴い、肝臓に認められた所見を精査した結果、200 ppm 投与群雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞空胞化は検体投与による影響ではないと判断された。

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			15 ppm	150 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.13	11.1	112
		雌	1.43	14.2	135
	F ₁ 世代	雄	1.10	11.2	120
		雌	1.27	12.7	133

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1～7 週、雌：投与 3～8 週）、摂餌量減少（雄：投与 1 及び 6 週、雌：投与 1、3、5～8 週）、肝重量増加、肝細胞肥大、空胞化、壊死が認められ、児動物では 1,500 ppm 投与群で生存率低下、体重増加抑制が認められたことから、一般毒性の無毒性量は親動物及び児動物とも 150 ppm（P：雄 11.1 mg/kg 体重/日、雌 14.2 mg/kg 体重/日、F₁：雄 11.2 mg/kg 体重/日、雌 12.7 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 2、3）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）を用い、妊娠 6～15 日に検体を強制経口（原体：0、1、5、25 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少（妊娠 9 日）が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 9 及び 12 日）が認められた。

胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で 14 肋骨の発生頻度増加が、50 mg/kg 体重/日投与群で頸肋出現頻度増加等骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 5 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に検体を強制経口（原体：0、1、3、10 及び 20 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制（妊娠 7～19 日）及び摂餌量減少（妊娠 10～13 日及び 13～16 日）が認められた。

胎児では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

1 4. 遺伝毒性試験

ウニコナゾール P（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来（CHO-K1）細胞及びチャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来（CHO-K1）細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、ラットの肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞を用いた染色体異常試験において弱い染色体異常誘発性がみられたが、他の試験では結果は全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、3）

表 11 遺伝毒性試験結果概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	100～5,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①50～2,000 μg/プレート (-S9) ②100～5,000 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 肺由来(V79)細胞 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	14.6～87.5 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター 卵巣由来(CHO-K1)細胞	5.84～58.4 μg/mL (-S9、24～48 時間処理) 14.6～87.5 μg/mL (+S9、6 時間処理)	弱陽性 ¹⁾
	染色体異常試験②	チャイニーズハムスター 肺由来(CHL/IU)細胞	80～120 μg/mL(-S9、6 時間処理) 120～135 μg/mL(+S9、6 時間処理) 30～90 μg/mL(-S9、24 時間処理)	陰性 ¹⁾
	姉妹染色分体交換 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来(CHO-K1)細胞	14.6～87.5 μg/mL (+/-S9) 29.2～87.5 μg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	0、300 mg/kg 体重(12～ 48 時間) 単回強制経口投与	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 6 匹)	①0、400 mg/kg 体重 (24 ～72 時間) ② 0、100、200、400 mg/kg 体重 (72 時間) 単回腹腔内投与	陰性 ²⁾

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 染色体異常試験①は検体純度 75.4%、1987 年実施。②は検体純度 98.8%、2006 年実施

2) 400 mg/kg 投与の 72 時間処理において有意な小核の増加が認められたが、同投与群において動物の死亡が認められたことなどから、ウニコナゾール P の直接的な作用にはよらない可能性が高いと考えられた。

ウニコナゾール P の異性体 Z 体及び代謝物 CYC-4Cl（植物及び土壌水中光分解由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及び代謝物 COOH-E（動物及び植物由来）のチャイニーズハムスター肺線維芽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。

代謝物 COOH-E のチャイニーズハムスター肺由来(CHL)細胞を用いた染色体異

常試験において、代謝活性化系非存在下で染色体構造異常の出現頻度が僅かに増加した。（参照 2）

表 12 遺伝毒性試験概要（異性体及び代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
Z 体	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	47～1500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
CYC-4Cl		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50～2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
COOH-E	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来(CHL)細胞	213～1,700 µg/mL(-S9、24 時間処理) 200～1,600 µg/mL(-S9、48 時間処理) 580～2,320 µg/mL(+/-S9、6 時間処理)	陽性 ^a

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：代謝活性化系存在下では陰性

15. その他の試験—ウニコナゾールPの発がん性メカニズムに関する検討

(1) マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス（一群雄各 5 匹）を用い、ウニコナゾール P を 2～4 週間混餌〔原体：0、40、200 及び 1500 ppm（2 週間投与群：5.04、22.9 及び 167 mg/kg 体重/日、4 週間投与群 4.74、21.9 及び 156 mg/kg 体重/日に相当）〕投与し、薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

高用量群では投与期間にかかわらず肝重量増加、肝ミクロソームタンパク量の増加、肝臓におけるび慢性肝細胞空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、単細胞壊死、巣状壊死が認められた。また中用量群以上で投与期間にかかわらずチトクローム P450 量の増加が認められたが、ウェスタンブロッティング法で分子種を検討したところ、誘導される分子種のパターンがマウス肝発がんに対してプロモーション作用を示す PB における分子種のパターンと類似することが明らかとなった。

本試験において、ウニコナゾール P の酵素誘導に対する無影響量は 4.74 mg/kg 体重/日であった。（参照 2）

(2) ウニコナゾールPの雄マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験

ICR マウス（一群雄各 6 匹）を用い、ウニコナゾール P を 2～4 週間混餌〔原体：0、40、200 及び 1,500 ppm（2 週間投与群：6.0、28.8 及び 223 mg/kg 体重/日、4 週間投与群：5.9、28.7 及び 217 mg/kg 体重/日に相当）〕投与し、また発がん性を有する物質として、PB（75.2～76.1 mg/kg 体重/日）、チオアセタ

ミド (TA、0.04～0.05 mg/kg 体重/日) を混餌投与、四塩化炭素 (CCl₄、600～1,200 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して、マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験が実施された。

肝臓重量の測定、肉眼的病理検査、病理組織学的検査、BrdU の免疫染色による細胞増殖の評価、過酸化脂質及び還元型 GSH の測定による酸化ストレスの測定、肝臓中アポトーシスの測定、DNA チップを用いた肝臓の遺伝子発現解析を実施した。試験期間にかかわらず、TA 及び CCl₄ 投与群では肝細胞変性・壊死、細胞増殖亢進、還元型 GSH 増加がみられたのに対し、ウニコナゾール P 中用量及び PB 投与群では共通してみられたのは肝細胞肥大であり、また還元型 GSH 増加はみられなかった。また細胞増殖亢進及びアポトーシス誘導作用も TA 及び CCl₄ 投与群より弱いなど、異なる結果を示した。ウニコナゾール P 高用量投与群では、肝細胞空胞化、壊死もみられたが、いずれも限局性的変化であった。更に DNA チップ解析の結果、ウニコナゾール P と PB は類似した遺伝子発現変動パターンを示すことが明らかになった。発現上昇の著しい遺伝子は、ウニコナゾール P 及び PB とともに薬物代謝酵素であり、その分子種は CYP2B あるいは CYP2C であった。したがって、ウニコナゾール P 投与によりみられたマウス肝発がんは PB と同様に酵素誘導を介した結果生じた可能性が推察された。酵素誘導作用を有する薬剤のプロモーション作用には閾値設定が可能であることから、ウニコナゾール P の作用に対しても閾値が設定できると考えられた。本試験において 2 週間投与群で 200 ppm 以上投与群において肝細胞肥大が観察されたことから、無影響量は 40 ppm (6.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ウニコナゾール P」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験（トマト）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したウニコナゾール P を用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 48 時間の吸収率は、少なくとも 84.6%と算出された。ウニコナゾール P は動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要な代謝物は COOH-E 、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 、 Phenyl-OH-E 、 CC 酸及び 1,2,4-トリアゾールであった。

^{14}C で標識したウニコナゾール P 又は異性体である (*E*)-(*S*)体、(*E*)-(*R*)体、(*Z*)-(*S*)体及び(*Z*)-(*R*)体の混合物を用いた植物体内運命試験の結果⁷、水稻、トマト及びリンゴにおける残留放射能の主要な成分は未変化のウニコナゾール P、ウニコナゾール P 抱合体、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体であり、そのほかに 7KE、7KZ、 Phenyl-OH-E 、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH-Z}$ 抱合体、 COOH-E 、並びに *Z* 体、CYC-4Cl 及びこれらの代謝物の抱合体が認められた。小麦においては、残留放射能の主要な成分は未変化のウニコナゾール P、 Phenyl-OH-E 抱合体、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 抱合体及び *Z* 体であった。

ウニコナゾール P、ウニコナゾール P 抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体、CYC-4Cl を分析対象化合物⁸とした作物残留試験の結果、ウニコナゾール P の最大残留値は稲わらの 0.02 mg/kg、可食部では玄米の 0.005 mg/kg であった。ウニコナゾール P 抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体及び CYC-4Cl はいずれの試料においても定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ウニコナゾール P 投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大：ラット、マウス及びイヌ、肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死：ラット及びマウス）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの雄に肝細胞腺腫の発生増加が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の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。

植物体内運命試験の結果、代謝物としてウニコナゾール P 抱合体、7KE、7KZ、 $\text{CH}_2\text{OH-Z}$ 抱合体、 COOH-E 、1,2,4-トリアゾール抱合体並びに *Z* 体、 Phenyl-OH-E 、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 、CYC-4Cl 及びこれらの代謝物の抱合体が認められたが、可食部又は家畜の飼料として供される部位における残留値はいずれも僅かと考えられ、*Z* 体及び 1,2,4-トリアゾールの毒性はウニコナゾール P より弱く、遺伝毒性の結果が陰性であった（参照 15）。一方、植物体内運命試験及び作物残留試験においてウニコナゾール P は(*E*)-(*R*)体との含量として分析結果が得られていることから、農産物

⁷ 小麦を除き、ウニコナゾール P の分析値は、ウニコナゾール P と(*E*)-(*R*)体の合計である。

⁸ ウニコナゾール P の残留値は、ウニコナゾール P と(*E*)-(*R*)体の合計である。

中のばく露評価対象物質をウニコナゾール P（親化合物）及び（*E*）-（*R*）体と設定した。

各試験における無毒性量等は表 13 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 14 に示されている。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2 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 0.02 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、ウニコナゾール P の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児における 14 肋骨の発生頻度増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※一般の集団

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

※妊娠又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
< 参考 >	
< 豪州 (2000 年) >	
ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 年間慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.86 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
< 米国 (2008 年) >	
cRfD	0.02 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
aRfD (対象 : 13~49 歳の女性)	0.05 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
< カナダ (2019 年) >	
ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	2 年間慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD (対象：一般の集団)	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(参照 3、12～14)

表 13 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⁾				
			豪州	米国	カナダ	食品安全委員会 農薬第二専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、 1,000、3,000 ppm 雄:0、2.25、7.48、 73.0、228 雌:0、2.42、8.36、 79.4、229	雄:2.25 雌:2.42 甲状腺組織病理学的 変化	雄:7.48 雌:8.36 雌雄:体重増加抑制、 肝重量増加、甲状腺細胞 質内空胞化等	雌雄:8 雌雄:体重増加抑制、 肝重量増加、肝細胞空 胞化等	雄:2.25 雌:8.36 雄:甲状腺細胞質内空 胞化 雌:体重増加抑制等	雄:2.25 雌:8.36 雄:甲状腺細胞質内空 胞化 雌:体重増加抑制等
	2年間慢 性毒性 ／発がん性併 合試験 ³⁾	0、10、40、200、 1,000 ppm 雄:0、0.42、1.64、 8.29、43.1 雌:0、0.53、2.17、 10.9、56.7	雄:1.86 ²⁾ 雌:2.36 ²⁾ 肝病理組織学的変化 (発がん性は認めら れない)	雄:7.78 ²⁾ 雌:9.37 ²⁾ 雌雄:体重増加抑制、 肝細胞肥大、肝細胞空 胞化等 (発がん性は認めら れない)	雌雄:2 ²⁾ 雌雄:体重増加抑制、 小葉中心性肝細胞肥 大、肝細胞空胞化 (発がん性は認めら れない)	雄:8.29 ²⁾ 雌:2.17 ²⁾ 雄:体重増加抑制、小 葉中心性肝細胞空胞 化等 雌:小葉中心性肝細胞 空胞化 (発がん性は認めら れない)	雄:1.64 ²⁾ 雌:2.17 ²⁾ 雌雄:肝細胞肥大、肝 細胞空胞化 (発がん性は認めら れない)
	2世代繁 殖試験	0、15、150、1,500 ppm P雄:0、1.13、 11.1、112 雌:0、1.43、 14.2、135 F ₁ 雄:0、1.10、 11.2、120 雌:0、1.27、 12.7、133	親動物及び児動物 150 ppm (15mg/kg 体重/日) 親動物:肝重量増加等 児動物:体重増加抑制 等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 150 ppm (7.5) ²⁾ 親動物:体重増加抑 制、肝重量増加等 児動物:体重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 7.5 ²⁾ 親動物:体重増加抑 制、肝重量増加等 児動物:体重増加抑制 (繁殖に対する影響 は認められない)	親動物及び児動物 P雄:11.1 雌:14.2 F ₁ 雄:11.2 雌:12.7 親動物:体重増加抑 制、肝細胞空胞化等 児動物:体重増加抑 制、生存率低下 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P雄:11.1 雌:14.2 F ₁ 雄:11.2 雌:12.7 親動物:体重増加抑 制、肝重量増加等 児動物:体重増加抑 制、生存率低下 (繁殖能に対する影 響は認められない)

	発 生 毒 性試験	0、1、5、25、50	5 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異発現頻 度増加	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：14 肋骨発現頻 度増加	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：頸肋及び14 肋 骨発現頻度増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異発現頻 度増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異発現頻 度増加 (催奇形性は認めら れない)
マ ウ ス	18 か月 間 発 が ん 性 試 験 ³⁾	0、10、40、200、 1,500 ppm 雄：0、1.37、5.44、 27.4、208 雌：0、1.71、6.75、 35.0、256	雄：28.5 雌：37.5 (雄で弱い肝発がん 性)	雌雄：30 ²⁾ 雌雄：肝細胞肥大、肝 細胞空胞化等 (雄で弱い肝発がん 性)	雄：28 ²⁾ 雌：40 ²⁾ 雌雄：肝細胞肥大、肝 細胞空胞化等 (雄で弱い肝発がん 性)	雄：27.4 雌：35.0 雌雄：肝細胞肥大、肝 細胞空胞化等 (雄でごく弱い肝発 がん性)	雄：27.4 雌：35.0 肝腫大、肝細胞肥大等 (雄でごく弱い肝発 がん性)
ウ サ ギ	発 生 毒 性試験	0、1、3、10、20	10 母動物：体重増加抑制 等 胎児：影響なし	母動物：10 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：影響なし	母動物：10 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：影響なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：影響なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：影響なし (催奇形性は認めら れない)
イ ヌ	90 日間 亜 急 性 毒 性 試 験	雌雄：0、5、20、 80、320	雄雌：5 肝重量増加等	雌雄：20 雌雄：ALP 増加、肝 重量増加等	雌雄：20 雌雄：肝細胞肥大、体 重増加抑制等	雌雄：20 雌雄：ALP、ALT 増 加等	雌雄：5 雌雄：肝重量増加
	1 年間慢 性 毒 性 試験	雌雄：0、2、20、 200	雄雌：2 ALP 増加等	2 雄：肝重量増加等	雌雄：2 雌雄：ALP 増加等	雌雄：2 雌雄：ALP 増加等	雌雄：2 雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL：1.86 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 UF：100 cRfD：0.02	NOAEL：2 UF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：1.64 SF：100 ADI：0.016

ADI 設定根拠資料	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	①ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 ②イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
------------	-----------------------	---------------	--	---------------	-----------------------

ADI : 許容一日摂取量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数

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⁾ : 無毒性量の違いは、検体摂取量の計算方法の違いによる。

³⁾ : 当該試験では、主群のほかに中間と殺群が設けられており、それぞれについて検体摂取量が算出されていたため、投与量として各用量ごとに主群、中間と殺群のうち低い値を示した。

表 14-1 ウニコナゾール P の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(一般の集団)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	雌雄：25、100、200、 280、390、550、770、 1,080、1,500	雌雄：100 雄：自発運動減少、歩行失調、四肢 麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、 肝細胞空胞化等 雌：自発運動減少、歩行失調、四肢 麻痺、正向反射消失、呼吸不規則等
マウス	一般薬理試験 (一般状態・運動量)	雄：200、500、1,000、 2,000	雄：200 雄：体姿勢及び四肢位置の変化、歩 行失調、正向反射の消失
	急性毒性試験	雌雄：50、250、1,000、 1,400、1,800、2,300、 3,000、3,900、5,000	雌雄：50 雌雄：筋攣縮、自発運動減少、歩行 失調、四肢麻痺、正向反射消失等
	一般薬理試験及び急性毒性試験の総合評価		雄：200
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 14-2 ウニコナゾール P の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、1、5、25、50	胎児：5 胎児：14 肋骨の発生頻度増加
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
(<i>E</i>)-(<i>R</i>)体 (<i>E</i> 体)	(<i>E</i>)-(<i>R</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
(<i>Z</i>)-(<i>S</i>)体 (<i>Z</i> 体)	(<i>Z</i>)-(<i>S</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
(<i>Z</i>)-(<i>R</i>)体 (<i>Z</i> 体)	(<i>Z</i>)-(<i>R</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
CH ₂ OH-E	(<i>E</i>)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン-1,3-ジオール
COOH-E	(<i>E</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン酸
Phenyl-OH-E (4-OH-E)	(<i>E</i>)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-yl)ペント-1-エン-3-オール
CH ₂ OH-Z	(<i>Z</i>)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン-1,3-ジオール
COOH-Z	(<i>Z</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン酸
Phenyl-OH-Z (4-OH-Z)	(<i>Z</i>)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
7KE	(<i>E</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オン
7KZ	(<i>Z</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オン
7SK	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オン
7SA	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オール
CC 酸	3-(4-クロロフェニル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)アクリル酸
1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
CYC-4Cl	1-(9-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>a</i>]イソキノリン-5-イル)-2,2- ジメチルプロパン-1-オール
DCCYC	2,2-ジメチル-1-[1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>a</i>]イソキノリン-5- イルプロパン-1-オール
ClPhCOOH	4-クロロ安息香酸
ClPhCHO-Trz	4-クロロ-2-(4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアルデヒド
DBCYC-4Cl	(9-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[5,1- <i>a</i>]イソキノリン-5-イル)メタノール

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Ach	アセチルコリン
ai	有効成分量
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))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
CCl ₄	四塩化炭素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TA	チオアセタミド
TAR	総処理 (投与) 放射能
T _{max}	血漿中放射能最高濃度到達時間
T _{1/2}	半減期
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ユニコナゾール P		ユニコナゾール P 抱合体		1,2,4- トリアゾール 抱合体		CYC-4Cl	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1987-1988年	2	12~16 ^G g ai/ha	1	55~75	0.005	0.005*	<0.005 ^a	<0.005 ^a				
水稻 (玄米) 1996年	2	1~1.5 ^L mg ai/L 水溶液に粉浸漬	1	175~ 178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
水稻 (玄米) 2000年	2	1 ^L mg ai/L水溶液に 種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	2	48~59	<0.005	<0.005						
水稻 (玄米) 2000年	2	0.8~1 ^L mg ai/L 水溶液に種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	2	124~ 129	<0.005	<0.005						
水稻 (玄米) 1989年	1	12 ^G g ai/ha	1	59			<0.005	<0.005	<0.09	<0.09		
水稻 (稲わら) 1987-1988年	2	12~16 ^G g ai/ha	1	55~75	0.02	0.01						
水稻 (稲わら) 1996年	2	1~1.5 ^L mg ai/L 水溶液に粉浸漬	1	175~ 178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
水稻 (稲わら) 2000年	2	1 ^L mg ai/L水溶液に 種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	2	48~59	<0.01	<0.01						
水稻 (稲わら) 2000年	2	0.8~1 ^L mg ai/L 水溶液に種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	2	124~ 129	<0.01	<0.01						
てんさい (露地)(根部) 1994年	2	1.25 ^L mg ai/冊	1	173~ 193	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
キャベツ (露地)(葉球) 1996年	2	0.0125 ^L mg ai/株	1	65~104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
レタス (露地)(茎葉) 2002年	2	0.1 ^L mg ai/トレイ	1	52~54	<0.01	<0.01						
たまねぎ (露地)(鱗茎) 2003年	2	1.25 ^L mg ai/トレイ	2	151~ 198	<0.01	<0.01						
トマト (施設)(果実) 2016年	2	0.25 ^L mg ai/トレイ	1	89~99	<0.01	<0.01						
いちご (施設)(果実) 1992年	2	0.25 ^L mg ai/株	1	121~ 146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫間隔までの日数 L：液剤、G：粒剤

a：1ほ場（PHI=55日）のみのデータ

- ・全データが検出限界未満の平均値を算出する場合は検出限界値を平均し、<を付した。
- ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした）。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・ユニコナゾールPの残留値はユニコナゾールP（親化合物）及び（E）-（R）体の合計を示す。
- ・ユニコナゾールP抱合体、1,2,4-トリアゾール抱合体、CYC-4Clの残留値はユニコナゾールPに換算して記載した。

換算係数は、ユニコナゾールP/ユニコナゾールP抱合体=1.0

ユニコナゾールP/ CYC-4Cl=1.01

ユニコナゾールP/1,2,4-トリアゾール抱合体=4.22

<別紙４：後作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 ほ場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ウニコナゾールP	
					最高値	平均値
小麦 (露地)(玄麦) 2000年	1	0.01 ^L mg ai/kg 水溶液に種子浸漬 + 12 ^G g ai/ha	2	395	<0.01	<0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 2000年	1		2	510	<0.01	<0.01
ばれいしょ (露地)(塊茎) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
だいこん (露地)(根部) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
だいこん (露地)(葉部) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
はくさい (露地)(茎葉) 2000年	1		2	221	<0.01	<0.01
きゅうり (露地)(果実) 2000年	1		2	446	<0.01	<0.01

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫間隔までの日数 L：液剤、G：粒剤

・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

・ウニコナゾール P の残留値はウニコナゾール P（親化合物）及び (*E*)-(*R*)体の合計を示す。

< 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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録ウニコナゾール P（植物成長調整剤）（平成 18 年 1 月 31 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
3. Ausralia NRA : Evaluation of the new active UNICONAZOLE－P（2000）
4. 食品健康影響評価について（平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904006 号）
5. 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223004 号）
6. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 5 月 31 日付け府食第 545 号）
7. 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 19 年 12 月 12 日付け厚生労働省告示第 411 号）
8. 農薬抄録ウニコナゾール P（植物成長調整剤）（令和元年 8 月 8 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
9. ウニコナゾール P のトマトへの作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2017 年、未公表
10. 食品健康影響評価について（令和 2 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食 1111 第 2 号）
11. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
12. USEPA : Uniconazole-P Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Fruiting Vegetables (Except Cucurbits), Crop Group 8 (2008)
13. Health Canada : Proposed Re-evaluation Decision. Uniconazole-P and Its Associated End-use Products (2019)
14. APVMA : Acceptable Daily Intake (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals : Uniconazole-P, p.93 (2019)
15. 食品安全委員会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2018 年、公表

トリアゾール 共通代謝物

(改訂版)

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

目 次

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

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

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】	31
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	32
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用.....	32
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用.....	33
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路.....	33
Ⅳ. まとめ.....	34
・ 別紙 1 : 検査値等略称	44
・ 参照.....	45

<審議の経緯>

2012年	2月	14日	第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	7日	第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	3日	第445回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	4日	から10月3日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	10月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告）
2013年	5月	31日	第93回農薬専門調査会幹事会
2013年	7月	25日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	7月	29日	第483回食品安全委員会（報告）
2018年	2月	22日	第157回農薬専門調査会幹事会
2018年	3月	27日	第690回食品安全委員会（報告）
2018年	3月	28日	から4月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年	5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
2018年	5月	22日	第697回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	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
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
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

増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栞形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

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

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 4 月 1 日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

* : 2017 年 9 月 30 日まで

<第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

<第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

<第 157 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要 約

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

検討に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、急性毒性 (ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合 (ラット)、慢性毒性/神経毒性併合 (ラット)、1 世代及び 2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

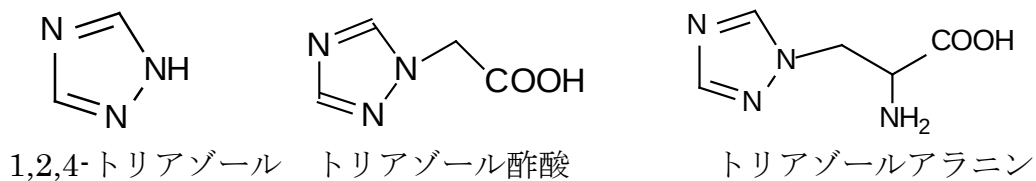
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

5. 構造式



6. 経緯

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

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008及び2015年にJMPRで評価され、ADI及びARfDが設定されたため、トリアゾール系農薬の評価の参考資料として利用するため、とりまとめを行ったものである。

II. 安全性に係る試験の概要

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

1,2,4-トリアゾールを用いた各種運命試験〔II-1.〕は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。）を用いて実施された。

トリアゾール酢酸を用いた各種運命試験〔II-2.〕は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。

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

放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8 及び 866 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織中放射能の合計から少なくとも 80.8%と算出された。（参照 1）

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.4 mg/kg 体重		48.8 mg/kg 体重		866 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

(2) ラット②

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

験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄された。

体内残留放射能は、静脈内投与 8 時間後に 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は、体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く (1.2 µg/g)、腎脂肪で最も低かった (0.48 µg/g)。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ¹⁴C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

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

（3）ラット③

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

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

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雄 3 匹	500～5,000		症状なし 5,000 mg/kg 体重で全例死亡
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 2 匹	200～5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 体重以上で全例死亡
吸入	Wistar ラット 性別及び引数不明	LC ₅₀ (mg/L)		参照した資料に記載なし
		2.05		
	NMRI マウス 性別及び引数不明	2.20		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：平均検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

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

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で精巣変性、精細管萎縮等が認められ、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったもので、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間

亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

5. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 10 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

2,000 ppm 投与群の雌雄で小脳虫部（特に背部）におけるプルキンエ細胞の統計学的に有意な減少（軽微～重度）が認められた。軽微の例では、内顆粒細胞層に沿って位置するプルキンエ細胞層の連続性に僅かなずれ（gap）又は亀裂（break）が認められた。重度の例では、プルキンエ細胞の減少が著しく、分子層の幅及び内顆粒細胞層の密度の減少を伴っていた。少数例で、個々の神経線維又は軸索の膨張又は断片化を伴った白質線維束の変化、貪食マクロファージの存在又は反応性星状膠細胞の増加が認められた。ほかに病理組織学的変化は認められなかった。1,000 ppm 以上投与群の雌雄では体重増加抑制が認められた。

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

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

6. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が、3,000 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等が認められた

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

ので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）、児動物ではいずれの世代においても 500 ppm 以下投与群では検体投与に関連した影響が認められなかったので、無毒性量は 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、500 ppm 以上投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少及び膣開口の遅延が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巢重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下 毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅延
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（2）発生毒性試験（ラット）①

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した影

響は認められなかったもので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）②

Wistar (Bor:WISW) ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホール EL）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

（４）発生毒性試験（ラット）③

Wistar (Bor:WISW) ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホール EL）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

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

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

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

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

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

7. 遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1)

表 13 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

8. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢、1~3 体節) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 µmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

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

本試験において 5,000 µmol/L 処理群で軽度の発育遅延が認められた。(参照 1)

II-2. 【トリアゾール酢酸】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。投与後 168 時間で尿中に 87.3% TAR ～104% TAR 、糞中に 1.2% TAR ～7.4% TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。組織中には 0.8% TAR ～3.1% TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

(2) ラット②

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

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内にほとんどが尿中に排泄された。尿中放射能の主要成分は未変化のトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 1）

表 14 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD (Tif:RAIf) ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

本試験においていずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）29 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 16 29 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	159	483	1,070
	雌	183	542	1,360

本試験において、いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,070

mg/kg 体重/日、雌：1,360 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（4）13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 18 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	94	495	1,000
	雌	119	627	1,180

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

本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：1,180 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 8）

4. 生殖発生毒性試験

（1）1 世代繁殖試験（ラット）

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

表 19 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料³＞

Wistar Hannover ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（トリアゾール酢酸：0、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して、発生毒性試験（予備試験）が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 8）

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で臨床症状、体重増加抑

³ 本試験は予備試験として実施されたため、参考資料とした。

制等が認められ、300 mg/kg 体重/日以下投与群の胎児に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は、母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（トリアゾール酢酸：0、100、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

100、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物のうち、それぞれ 1、6 及び 10 例が死亡又はと殺された。このうち、750 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 8 例の死亡は、本剤が強酸性（pH 1.9～2.0）であることによる局所性胃腸管障害によるもので、全身毒性によるものではないと考えられた。これらの死亡動物の大部分において、胃粘膜表面に多数のびらん又は潰瘍（点状～直径 1.0 cm）が認められた。このような胃の病変により摂餌量が減少し、体重増加量の著しい減少又は体重減少をきたして死亡したものと考えられた。検体投与に関連した死亡は、妊娠 9 日から認められた。その他の死亡は誤投与による検体とは関連のないものと考えられた。

本試験において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡、体重増加抑制等が、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8）

表 20 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日		
750 mg/kg 体重/日以上	・ 死亡 ・ 流産^a ・ 異常呼吸音（ラ音）^a ・ 少量糞 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 胃の病変（びらん、潰瘍）	・ 低体重
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：750 mg/kg 体重/日投与群のみ

5. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 21 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

表 21 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

投与後 24 時間で投与放射能のほとんど（雄：96.1%TAR~97.7%TAR、雌：92.0%TAR~99.0%TAR）が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3%TAR~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。投与 168 時間後において、0.5 mg/kg 体重投与群では組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 µg/g 以下認められた。

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

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

(2) ラット②

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

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

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

また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿中放射能の 82%～93%が未変化のトリアゾールアラニンであり、13%～30%がアセチル誘導体（*N*-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 1）

表 22 急性毒性試験概要（トリアゾールアラニン）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar(Bor:WISW) ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar(Alderly Park) ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量⁴増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

⁴ 体重比重量を比重量という。（以下同じ。）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar (Bor:WISW) ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm (370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

(3) 2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵⁾＞

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 1）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

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

4. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

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

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

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

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

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

本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄：916 mg/kg 体重/日、雌：1,270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。慢性神経毒性は認められなかった。(参照 8)

5. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁶⁾>

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

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

殖試験（予備試験）が実施された。

親動物では、検体投与に関連した影響は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められた。（参照 1）

（2）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar (Alpk:AP) ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、500、2,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（トリアゾールアラ

ニン：0、30、100 及び 250 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重及び骨格変異増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8）

表 27 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・ 軟便又は液状便（妊娠 10 日以降） ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～29 日）	・ 低体重 ・ 骨格変異（角張った舌骨翼：hyoid, angulated ala、肋骨肥厚）増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

表 28 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 <i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	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
	小核試験 NMRI マウス (雌雄各 15 匹)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験 CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
	小核試験 チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 μ M 若しくはシトラールを 200 μ M 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、培養胚における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胚及び咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部及び心臓異常の発生率は変化しなかった。

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

との仮説が支持された。（参照 5）

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

IV. まとめ

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

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主に尿中に排泄され、吸収率は少なくとも 80.8%と算出された。

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

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

1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンの各試験における無毒性量等はそれぞれ表 29、30 及び 31 に示されている。

<参考>

<JMPR、2015 年>

【1,2,4-トリアゾール】

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
------	--------------

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

【トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン】

ADI	1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 7～16 日
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD ⁷	3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA、2011 年>

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

⁷ 2008 年の JMPR の評価においては「ARfD 設定の必要なし」

(不確実係数)	3,000
aRfD (13～49 歳の女性)	0.03 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000
aRfD (一般の集団)	0.03 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000

表 29 各試験における無毒性量等 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、 267	雌雄：体重増加抑制等	雄：体重増加抑制、 痙攣、肝臓の脂肪 浸潤	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験	0、250、500、3,000、 1,000/4,000 ppm	33	16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、183、 210 雌：0、19、41、234、 276	体重増加抑制、 FOB 変化等	雄：TSH 減少	雌雄：体重増加抑制、 振戦等
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、125、375、1,000、 2,000 ppm	21		雄：21 雌：26
		雄：0、6.9、21、58、 113 雌：0、8.3、26、71、 136	体重増加抑制		雌雄：体重増加抑制
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm ²⁾	親動物 雄：— 雌：36.2	親動物：— 児動物：— 繁殖能：15	親動物 P 雄：— P 雌：36.2
		P 雄：0、15.4、30.9、 189 P 雌：0、17.5、36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、32.0 F ₁ 雌：0、18.9、37.5 [雄：0、15、31、189 雌：0、18、36、218] ³⁾	児動物：35.8 繁殖能 雄：15.4-16.0 雌：17.5-18.9		F ₁ 雄：— F ₁ 雌：37.5 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 繁殖能 P 雄：15.4 P 雌：17.5 F ₁ 雄：16.0 F ₁ 雌：18.9

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
			親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死、黄体数増加、子宮角拡張 児動物：毒性所見なし 繁殖能：異常精子数増加、黄体数減少	親動物雄：体重増加抑制 雌：脾臓重量減少 児動物：体重増加抑制、脳重量減少、脾臓重量減少 繁殖能：異常精子	親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等 児動物：毒性所見なし 繁殖能：異常精子増加、黄体数減少及び膈開口の遅延
	発生毒性試験①	0、25、100	母動物：100 胎児：100 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：100 胎児：100 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、骨格変異、停留精巣	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重
	発生毒性試験③	0、100、200	母動物：－ 胎児：－ 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、胎盤重量減少、骨格変異増加 (口蓋裂、後肢奇形)		母動物：－ 胎児：－ 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 (口蓋裂、後肢奇形)
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm	雄：90 雌：479	90	雄：90 雌：479
		雄：0、9、47、90、 356 雌：0、12、60、120、 479	雄：精巣変性、精細管萎縮等 雌：毒性所見なし	雄：精巣変性	雄：精巣変性、精細管萎縮等 雌：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、487、 988 雌：0、105、215、 663、1,350	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等	雄：精巣重量減少、 精巣の顕微鏡的変 化	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨 床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状、 妊娠子宮重量減少 胎児：低体重 (尿路奇形)

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

²⁾：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

³⁾：米国資料に記載されていた値。

表 30 各試験における無毒性量等（トリアゾール酢酸）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	14 日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、8,000 ppm	雌雄：704	雄：788 雌：704	雄：788 雌：704
		雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	29 日間 亜急性 毒性試験	0、3,250、6,500、 13,000 ppm	940		雄：993 雌：940
		雄：0、243、483、 993 雌：0、260、519、 940	雌雄：毒性所見なし		雌雄：毒性所見なし
	13 週間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験	0、100、300、1,000	1,000		雄：1,000 雌：1,180
		雄：0、94、495、1,000 雌：0、119、627、 1,180	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性 は認められない)		雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性 は認められない)
	1 世代 繁殖試験	0、100、300、1,000	親動物：287 児動物：770 繁殖能：959		親動物 P 雄：287 P 雌：976 F ₁ 雄：280 F ₁ 雌：770 児動物 P 雄：959 P 雌：976 F ₁ 雄：926 F ₁ 雌：770
		P 雄：0、96、287、 959 P 雌：0、98、293、 976 F ₁ 雄：0、93、280、 926 F ₁ 雌：0、78、246、 770	親動物：体重増加 抑制及び摂餌量減少（雄） 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められない)		親動物 雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし 児動物：毒性所見 なし (繁殖能に対する 影響は認められない)

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

/：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 31 各試験における無毒性量等（トリアゾールアラニン）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、5,000、 20,000 ppm	370 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、 1,680			
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、600、2,000、 6,000、20,000 ppm	916 毒性所見なし (慢性神経毒性は 認められない)		雄：916 雌：1,270 雌雄：毒性所見なし (慢性神経毒性は 認められない)
		雄：0、28、93、278、 916 雌：0、36、120、 375、1,270			
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,000、 10,000 ppm	親動物：929 児動物：192 親動物：毒性所見 なし 児動物：同腹児重 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 繁殖能 雄：929 雌：988 親動物：毒性所見 なし 児動物：同腹児重 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物 P 雄：1,100 P 雌：1,110 F ₁ 雄：929 F ₁ 雌：988 児動物 P 雄：213 P 雌：223 F ₁ 雄：192 F ₁ 雌：199 親動物：毒性所見 なし 児動物：同腹児重 量減少 (繁殖能に対する 影響は認められな い)
		P 雄：0、50、213、 1,100 P 雌：0、51、223、 1,110 F ₁ 雄：0、47、192、 929 F ₁ 雌：0、49、199、 988			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、100、250	母動物：100 胎児：100 母動物：軟便又は液状便、体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重、舌骨の変異、肋骨肥厚 (催奇形性は認められない)		母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重、骨格変異増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3,200、8,000、 20,000 ppm	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345
		雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少	雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース（血糖）
P450	チトクローム P450
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

< 参照 >

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

ウニコナゾール P 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 令和 3 年 3 月 1 7 日～令和 3 年 4 月 1 5 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 1 通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第二専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第二専門調査会の 回答
【意見】 承認農薬の成分数だけで 1,842 種（2021/3/31 現在）に上っており、添加物（829 種。天然の添加物も含む）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え、ゲノム編集成分など、全部合わせればどんな数字になるのか想像するだけで食欲が失せます。 そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっています。 複合効果を検証しろと意見を出しても「世界的機関でその必要性はないと言われているし、複合効果の検証方法は確立されていないので、現在検証方法等について検討している段階なので・・・」という言い訳をいつまでされるつもりでしょうか？ 複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を 1,000 に設定して基準を厳しくすべきです。	【回答】 - 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）や JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 - 本剤の評価においては、各試験で得られた無毒性量を基に許容一日摂取量（ADI）を、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を基に急性参照用量（ARfD）を、それぞれヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数 100 で除して設定しております。食品安全委員会農薬第二専門調査会は、今回設定した ADI 及び ARfD に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えています。 - 農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。

※頂いたものをそのまま掲載しています。