

令和 4 年 12 月 5 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第二専門調査会

座 長 堀本 政夫

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 4 年 8 月 24 日付け厚生労働省発生食 0824 第 5 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ジフェノ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・添加物評価書

ジフェノコナゾール (第6版)

令和4年（2022年）12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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	7
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿	9
○ 要 約	10
 I. 評価対象農薬・添加物の概要	 11
1. 用途	11
2. 有効成分の一般名	11
3. 化学名	11
4. 分子式	11
5. 分子量	11
6. 構造式	11
7. 物理的・化学的性状	12
8. 開発の経緯	12
 II. 安全性に係る試験の概要	 13
1. 土壌中動態試験	13
(1) 土壌中動態試験	13
(2) 土壌表面光分解試験①	13
(3) 土壌表面光分解試験②	14
(4) 土壌吸着試験	14
2. 水中動態試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験	14
3. 土壌残留試験	15
(1) ジフェノコナゾール	15
(2) 分解物	15
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験	15
(1) 植物代謝試験	15
(2) 作物残留試験	27
(3) 後作物残留試験	27
(4) 家畜代謝試験	28
(5) 畜産物残留試験	31
(6) 推定摂取量	32
5. 動物体内動態試験	33

(1) ラット①	33
(2) ラット②	39
(3) 肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 比較代謝試験 (ヒト、ラット)	39
6. 急性毒性試験等	41
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	41
(2) 一般薬理試験	43
7. 亜急性毒性試験	44
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	44
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	45
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	46
(4) 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	47
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	48
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	48
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	49
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	49
9. 神経毒性試験	51
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	51
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	51
10. 生殖発生毒性試験	52
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	52
(2) 発生毒性試験 (ラット)	53
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	53
11. 遺伝毒性試験	54
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	56
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	56
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	56
(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	56
(4) 22 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	56
13. その他の試験	57
(1) 18 週間白内障確認試験 (イヌ)	57
(2) 若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験	58
(3) 肝臓における酵素誘導試験	58
(4) 発がんメカニズム検討試験	59
(5) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)	74
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	75
1. 急性毒性試験	75
(1) 急性毒性試験	75

2. 遺伝毒性試験	75
IV. 食品健康影響評価	76
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	85
・ 別紙 2 : 検査値等略称	86
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）	88
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）	108
・ 別紙 5 : 作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用）	127
・ 別紙 6 : 代謝物の作物残留試験成績	129
・ 別紙 7 : 畜産物残留試験成績	130
・ 別紙 8 : 推定摂取量	134
・ 参照	137

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

1993年	4月	28日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2009年	5月	29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値設定依頼（適用拡大：ピーマン、なす及び茶）
2010年	9月	24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0924第3号）、関係書類の接受（参照2～5）
2010年	9月	30日	第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010年	11月	15日	追加資料受理（参照6）
2010年	12月	20日	インポートトレランス設定の要請（トマト等）
2010年	12月	21日	追加資料受理（参照7）
2011年	6月	21日	第8回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	21日	インポートトレランス設定の要請（スカッシュ等）
2012年	3月	22日	追加資料受理（参照9）
2012年	7月	19日	追加資料受理（参照10～12）
2012年	8月	3日	第19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） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照13）
2014年	4月	24日	残留農薬基準告示（参照14）

－第2版関係－

2014年	1月	20日	インポートトレランス設定の要請（とうがらし）
2014年	8月	13日	インポートトレランス設定の要請（チコリ等）
2014年	9月	9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0909第4号）、関係書類の接受（参照15～37）
2014年	9月	16日	第530回食品安全委員会（要請事項説明）

2014 年	11 月	5 日	第 116 回農薬専門調査会幹事会
2014 年	12 月	3 日	第 117 回農薬専門調査会幹事会
2014 年	12 月	16 日	第 542 回食品安全委員会（報告）
2014 年	12 月	17 日	から 2015 年 1 月 15 日まで 国民からの意見・情報の募集
2015 年	2 月	16 日	第 119 回農薬専門調査会幹事会
2015 年	2 月	24 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年	3 月	3 日	第 551 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 39）
2016 年	4 月	4 日	残留農薬基準告示（参照 40）

－第 3 版関係－

2016 年	7 月	1 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値設定依頼（適用拡大：パセリ及びしょうが）
2016 年	12 月	1 日	インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー）
2016 年	12 月	13 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 1213 第 6 号）
2016 年	12 月	14 日	関係書類の接受（参照 41～44）
2016 年	12 月	20 日	第 633 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	2 月	28 日	第 640 回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 45）
2018 年	3 月	30 日	残留農薬基準告示（参照 46）

－第 4 版関係－

2018 年	1 月	31 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値設定依頼（適用拡大：アスパラガス）
2018 年	4 月	18 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 0418 第 23 号）、関係書類の接受（参照 47～49）
2018 年	4 月	24 日	第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年	5 月	22 日	第 697 回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 50）
2019 年	6 月	27 日	残留農薬基準告示（参照 59）

－第 5 版関係－

2018 年	12 月	25 日	インポートトレランス設定の要請（大豆、にんじん等）
--------	------	------	---------------------------

2019 年 2 月 20 日 厚生労働大臣から残留基準設定及び添加物の指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 0220 第 7 号)、関係書類の接受(参照 51～57)

2019 年 2 月 26 日 第 732 回食品安全委員会(要請事項説明)

2019 年 6 月 18 日 第 746 回食品安全委員会(審議)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照 58)

2020 年 6 月 18 日 残留農薬基準告示(参照 60)

―第 6 版関係―

2022 年 4 月 27 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値設定依頼(新規:かんきつ)

2022 年 4 月 28 日 インポートトレランス設定の要請(とうもろこし、ラズベリー等)

2022 年 8 月 24 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 0824 第 5 号)、関係書類の接受(参照 61～81)

2022 年 8 月 30 日 第 871 回食品安全委員会(要請事項説明)

2022 年 10 月 17 日 第 22 回農薬第二専門調査会

2022 年 12 月 5 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>

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*: 2009 年 7 月 9 日から

*: 2011 年 1 月 13 日から

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)	(2021 年 6 月 30 日まで)
佐藤 洋(委員長)	佐藤 洋(委員長)	佐藤 洋(委員長)
山添 康(委員長代理)	山添 康(委員長代理)	山本茂貴(委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本茂貴	吉田 緑

石井克枝
堀口逸子
村田容常

石井克枝
堀口逸子
村田容常

香西みどり
堀口逸子
吉田 充

(2021 年 7 月 1 日から)

山本茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<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)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
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
栗形麻樹子***
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
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

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
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)

上路雅子

松本清司

西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	栞形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 3 月 31 日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清

松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015 年 6 月 30 日まで
		** : 2015 年 9 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

堀本政夫（座長）	清家伸康
平塚 明（座長代理 第一順位）	田中徹也
豊田武士（座長代理 第二順位）	中塚敏夫
稲見圭子	野村崇人
佐藤順子	藤本成明
篠原厚子	森田 健

＜第 19 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 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
------	-----

〔調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〕¹

高須伸二（第 6 版）

¹ 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「ジフェノコナゾール」(CAS No.119446-68-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第6版の改訂に当たっては、厚生労働省から、植物代謝試験(小麦)、作物残留試験(国内:みかん、かぼす等、海外:とうもろこし、ラズベリー等)、動物体内動態試験(ヒト及びラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 比較代謝試験)、発がんメカニズム検討試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(トマト、ばれいしょ等)、作物等残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(マウス)等である。

各種毒性試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び眼(白内障:イヌ)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの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。また、メカニズム試験の結果から、ジフェノコナゾール投与によるマウス肝細胞腫瘍の発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各種試験結果から、ばく露評価対象物質は、農産物ではジフェノコナゾール(親化合物のみ)、畜産物ではジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ジフェノコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬・添加物の概要

1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

2. 有効成分の一般名

和名：ジフェノコナゾール

英名：difenoconazole（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：3-クロロ-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-メチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]フェニル=4-クロロフェニル-エーテル

英名：3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-methyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether

CAS (No.119446-68-3)

和名：1-[2-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[2-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1*H*-1,2,4-triazole

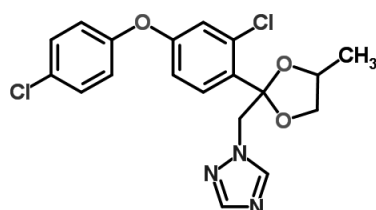
4. 分子式

C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₃

5. 分子量

406.3

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 82.0～83.0℃
沸点	: 熱分解により測定不可（常圧）、101℃（3.7 mPa）
密度	: 1.39 g/cm ³ （22℃）
蒸気圧	: 3.32×10 ⁻⁸ Pa（25℃）
外観（色調及び形状）、臭気	: 白色固体、無臭
水溶解度	: 15 mg/L（25℃）
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 4.4（25℃）
解離定数	: pK _a = 1.1（20℃）

8. 開発の経緯

ジフェノコナゾールは、チバガイギー社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU 等において登録されている。国内では 1993 年に初回農薬登録された。また、2020 年に国内において、防かび目的で収穫後の農作物に使用するための添加物として指定されている²。

第 6 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：かんきつ）及びインポートトレランス設定の要請（とうもろこし、ラズベリー等）がなされている。

² 現在、ばれいしょについて、使用が認められている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、ジフェノコナゾールのフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）及びトリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ジフェノコナゾール」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比放射能（質量放射能）からジフェノコナゾールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

1. 土壌中動態試験

（1）土壌中動態試験

[tri- ^{14}C]ジフェノコナゾールを用いて、好氣的、好氣的/嫌氣的及び好氣的滅菌条件下における土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、15）

表 1 土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
9.68 mg/kg 乾土、25℃、暗所、365 日間好氣的条件下でインキュベート	砂壤土 (米国)	C、D、G 及び H 並びに未知化合物[1]及び[2] (いずれも 6%TAR 以下)	882 日
9.68 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好氣的条件下で 30 日間培養後、湛水して 61 日間嫌氣的条件下でインキュベート			1,140 日
9.68 mg/kg 乾土、25℃、暗所、181 日間好氣的滅菌条件下でインキュベート		分解は認められない	算出不可能

/: 該当なし

（2）土壌表面光分解試験①

[phe- ^{14}C]ジフェノコナゾールを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、15）

表 2 土壌表面光分解試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
10 mg/kg 乾土、太陽光(照射強度： $2.0\sim 2.6\times 10^{-5}\text{ W/cm}^2$)、最長 30 日間照射	砂壤土 (米国)	C、D 及び未知化合物(いずれも 6%TAR 以下)	69.8 日
10 mg/kg 乾土、水銀アーク光(照射強度： $2.0\sim 4.2\times 10^{-5}\text{ W/cm}^2$)、最長 15 日間照射			23.6 日

(3) 土壌表面光分解試験②

[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、15)

表 3 土壌表面光分解試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
10 mg/kg 乾土、太陽光(照射強度： 2.0～2.6×10 ⁻⁵ W/cm ²)、最長 30 日 間照射	砂壤土 (米国)	未知化合物(いずれも 8%TAR 未満)	39.4 日
10 mg/kg 乾土、水銀アーク光(照射 強度：2.0～4.2×10 ⁻⁵ W/cm ²)、最長 15 日間照射			29.1 日

(4) 土壌吸着試験

ジフェノコナゾールを用いて、土壌吸着試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、15)

表 4 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 K _{ads}	有機炭素含有率により補正 した吸着係数 K _{oc}
砂壤土(愛知)、埴壤土(和歌山)、砂質埴壤土 (岡山)及び壤土(熊本)	41.7～150	1,160～10,700

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

ジフェノコナゾールを用いて、加水分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 2、15)

表 5 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
1 mg/L、50℃、暗所、最長 5 日間インキュベート	pH 4.0(フタル酸緩衝液)	—	1 年以上
	pH 7.0(リン酸緩衝液)	—	1 年以上
	pH 9.0(ホウ酸緩衝液)	—	1 年以上

—：該当なし

(2) 水中光分解試験

[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを用いて、水中光分解試験が実施された。
試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 2、15)

表 6 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
1.52 mg/L、25.1±0.2℃、キセノンランプ(光強度：52.0 W/m ²)、最長 15 日間連続照射	滅菌緩衝液(pH 7)	未知化合物(いずれも 10%TAR 未満)	92.1 日 (616 日)
1 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：33.2 W/m ²)、最長 30 日間連続照射	滅菌自然水[河川水(米国)]	L(41.8%TAR)、C(1%TAR 未満)、D(1%TAR 未満)	4.6 日 (19.7 日)

^a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

(1) ジフェノコナゾール

ジフェノコナゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 7 に示されている。（参照 2、15）

表 7 土壌残留試験の概要及び結果

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期
容器内試験	畑地状態	0.4 mg/kg (1 回)	火山灰土・埴土(長野)	約 56 日
			沖積土・砂壤土(新潟)	約 620 日
ほ場試験	畑地状態	250 g ai/ha (3 回)	火山灰土・埴土(長野)	約 135 日
			沖積土・砂壤土(新潟)	約 22 日

^a：容器内試験では純品、ほ場試験では水和剤を使用

(2) 分解物

ほ場（長野及び石川）に 250 g ai/ha の用量でジフェノコナゾール水和剤を 3 回散布し、ジフェノコナゾール並びに分解物 D 及び H を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

その結果、最大残留値はそれぞれジフェノコナゾールで 1.15 mg/kg、分解物 D で 0.02 mg/kg、分解物 H で 0.017 mg/kg であった。（参照 2、15）

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① トマト①

温室栽培トマト（品種：サニー）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目の散布直後（移植 55 日後）及び 3 回目の散布前（移植 69 日後）にトマトの茎葉を採取し、5 回目の散布前（移植 83 日後）並びに最終散布（移植 90 日後）の 1 週間後（移植 97 日後）又は 16 日後（移植 106 日後）にトマトの茎葉及び果実をそれぞれ採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～

15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では 36.6%TRR～58.2%TRR (1.04～2.24 mg/kg) であった。ほかに代謝物として C+D (0.023～0.048 mg/kg) 及び G (0.096～0.159 mg/kg) が同定されたが、いずれも 5.6%TRR 以下であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区での未変化のジフェノコナゾールは 35.8%TRR～58.2%TRR (1.01～1.22 mg/kg) で、ほかの代謝物としては C+D が 1.9%TRR 以下 (0.025～0.039 mg/kg) であった。

果実中の残留放射能濃度は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区が[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区に比較して 3～8 倍高濃度であり、フェニル環とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は 0～7.6 cm の土壌層に分布し、0.004～0.108 mg/kg であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール散布による土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 59.6%TRR (0.052 mg/kg) で、その他の分解物として C、D 及び J が認められたが、いずれも 5.3%TRR 以下であった。(参照 2、15)

表 8 各試料中の残留放射能分布 (トマト①)

標識体	採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留 放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾー ル	5 回目散布前 (移植 82 日後)	茎葉	2.68	80.7	0.498	15.0	0.402	12.1	3.32
		果実	0.054	68.6	0.015	18.4	0.004	5.0	0.079
	最終散布後 (移植 97～106 日)	茎葉	1.61	56.7	0.725	25.5	0.378	13.3	2.84
		未成熟 果実	0.008	52.8	0.005	31.6	0.002	11.5	0.016
		成熟 果実	0.018	48.9	0.014	37.2	0.004	10.1	0.037
[tri- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾー ル	5 回目散布前 (移植 82 日後)	茎葉	1.65	69.3	0.484	20.4	0.195	8.2	2.37
		果実	0.121	52.1	0.101	43.4	0.016	6.9	0.232
	最終散布後 (移植 97～106 日)	茎葉	1.39	49.4	0.825	29.4	0.345	12.3	2.81
		未成熟 果実	0.002	1.7	0.117	91.0	0.001	0.6	0.129
		成熟 果実	0.011	9.1	0.097	79.5	0.002	1.3	0.122

② トマト②

ほ場栽培トマト (品種 : UC-82) に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 247 g ai/ha の用量で 3 回散布し、1 回目の散布直後 (移植 63

日後) 及び 2 回目の散布 (移植 77 日後) 前にトマトの茎葉、最終散布直前及び最終散布 40 日後 (移植 141 日後) に茎葉及び果実をそれぞれ採取して、植物代謝試験が実施された。

また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0~7.6 cm、7.6~15.2 cm、15.2~22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では 31.3%TRR~59.1%TRR (1.11~1.26 mg/kg)、ほかの代謝物として C+D (0.081~0.121 mg/kg) 及び G (0.091~0.184 mg/kg) が同定されたが、いずれも 5.2%TRR 以下であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では、未変化のジフェノコナゾールが 27.8%TRR~52.1%TRR (1.54~2.06 mg/kg)、ほかの代謝物として C+D (0.103~0.319 mg/kg) が認められたが、4.3%TRR 以下であった。

果実中の残留放射能濃度は、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区が[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区と比較して 8~10 倍高濃度であり、フェニル環とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は 0~7.6 cm の土壌層に分布し、0.056~0.354 mg/kg であった。成熟期における主要成分は未変化のジフェノコナゾール (0.080~0.141 mg/kg、33.9%TRR~39.8%TRR) で、ほかに分解物として C、D 及び G が認められたが、いずれも 7.9%TRR 以下であった。(参照 2、15)

表 9 各試料中の残留放射能分布（トマト②）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度 mg/kg
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	最終散布前 (移植 91 日後)	茎葉	1.66	78.1	0.274	12.9	0.270	12.7	2.13
		果実							0.012
	最終散布 40 日後 (成熟期、移植 141 日後)	茎葉	1.93	54.5	0.791	22.3	0.557	15.7	3.55
		未成熟 果実							0.029
		成熟 果実							0.026
[tri- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	最終散布前 (移植 91 日後)	茎葉	1.78	60.5	0.439	14.9	0.236	8.0	2.95
		果実	0.012	10.3	0.110	96.9	0.001	1.3	0.114
	最終散布 40 日後 (成熟期、移植 141 日後)	茎葉	3.64	49.1	2.06	27.8	1.52	20.5	7.41
		未成熟 果実	0.003	1.4	0.237	98.4	0.001	0.6	0.241
		成熟 果実	0.013	5.0	0.236	88.4	0.003	1.0	0.267

/: 3 回散布前後の果実については残留放射能濃度が低値のため総残留放射能濃度のみに分析した。

③ トマト③

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目散布後（移植 28 日後）、3 回目散布前（移植 42 日後）、5 回目散布前（移植 56 日後）、最終散布前（移植 63 日後）、最終散布 1 週間後（移植 70 日後）及び収穫時（移植 97 日後）に試料を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 10 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び完熟果実中の主要成分は、未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ 64.7%TRR (5.36 mg/kg) 及び 66.3%TRR (0.110 mg/kg) であった。代謝物として C が 1.4%TRR～3.9%TRR (0.002～0.32 mg/kg)、D が 1.3%TRR～1.7%TRR (0.003～0.11 mg/kg) 及び G が 0.9%TRR (0.08 mg/kg) 以下認められた。また、酵素処理により代謝物 B が 1.5%TRR～1.8%TRR (0.003～0.15 mg/kg)、代謝物 D が 0.9%TRR～1.1%TRR (0.09～0.9 mg/kg) 及び代謝物 F が 1.3%TRR～2.1%TRR (0.002～0.17 mg/kg) 認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。

10%TRR を超える未同定画分 (13.6%TRR) が認められたが、未変化のジフェノコナゾール及び 2 種の未同定代謝物が混在し、10%TRR を超える単一成分は認めら

れなかった。

土壌中の放射能は主に 0～7.6 cm の層に分布し、残留濃度は 0.024～0.038 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 10 各試料中の残留放射能分布（トマト③）

採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		抽出残渣		総残留放射 能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5 回目散布前 (移植 56 日後)	茎葉	4.50	84.4	0.55	10.3	5.33
	未成熟果実	0.17	85.2	0.02	11.8	0.20
最終散布前 (移植 63 日後)	茎葉	5.76	84.2	0.83	12.1	6.84
	未成熟 果実	0.19	102	0.01	5.0	0.19
最終散布 (移植 70 日後)	未成熟 果実	0.19	84.2	0.03	12.1	0.22
収穫時 (移植 97 日後)	茎葉	6.82	82.3	1.13	13.6	8.29
	未成熟 果実	0.04	88.6	0.002	5.4	0.04
	完熟 果実	0.14	84.2	0.02	12.1	0.17

④ トマト④

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布後（移植 28 日後）、3 回目散布前（移植 42 日後）、5 回目散布前（移植 56 日後）、最終散布前（移植 63 日後）、最終散布 1 週間後（移植 70 日後）及び収穫時（移植 97 日後）に試料を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び果実中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ 68.0%TRR（5.25 mg/kg）及び 50.9%TRR（0.103 mg/kg）、代謝物として C が 0.52%TRR～1.63%TRR（0.001～0.126 mg/kg）及び D が 0.74%TRR～1.24%TRR（0.002～0.096 mg/kg）が認められた。また、茎葉の水溶性画分の酵素処理により代謝物 B が 2.89%TRR（0.224 mg/kg）、代謝物 D が 8.59%TRR（0.663 mg/kg）及び代謝物 F が 1.29%TRR（0.099 mg/kg）が認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。完熟果実には代謝物 K が 19.3%TRR（0.039 mg/kg）が認められた。

土壌中の放射能は主に 0～7.6 cm の層に分布し、残留放射能濃度は 0.009～0.062 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 11 各試料中の残留放射能分布（トマト④）

採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放 射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5 回目散布前 (移植 56 日後)	茎葉	5.13	80.0	0.848	13.2	0.278	4.33	6.42
	未熟 果実	0.115	66.0	0.050	28.9	0.005	3.00	0.174
最終散布前 (移植 63 日後)	茎葉	6.89	70.6	1.49	15.3	1.32	13.6	9.73
	未熟 果実	0.079	52.4	0.061	40.6	0.003	1.73	0.151
最終散布 1 週間後 (移植 70 日後)	未熟 果実	0.079	50.2	0.067	42.7	0.003	1.85	0.158
収穫時 (移植 97 日後)	茎葉	5.92	76.7	1.89	24.5	0.522	6.76	7.72
	未熟 果実	0.020	14.5	0.107	77.0	0.003	2.43	0.139
	半熟 果実	0.020	15.6	0.092	71.9	0.002	1.57	0.128
	完熟 果実	0.112	54.9	0.070	34.4	0.006	2.86	0.203

⑤ ばれいしょ①

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 14 日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 12 に示されている。

茎葉における残留放射能濃度は 2～3 mg/kg で、散布回数、採取時期及び標識体による差は認められなかった。主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 27%TRR～33%TRR (0.64～1.03 mg/kg)、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 20%TRR～36%TRR (0.59～0.86 mg/kg) 認められた。また、代謝物 C+D が[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 30%TRR～37%TRR (0.66～1.08 mg/kg)、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 29%TRR～42%TRR (0.87～1.29 mg/kg) が認められ、最終散布 14 日後に代謝物 J が 1%TRR (0.03 mg/kg) 認められた。

塊茎における残留放射能濃度は 0.02～0.14 mg/kg であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコ

ナゾール処理区では[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区に比べ、未成熟時で 2 倍、成熟時で 7 倍高濃度であり、トリアゾール環を有する代謝物が塊茎に移行したものと考えられた。

土壌中 (0～7.6 cm) では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布 14 日後では[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 0.127 mg/kg、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区で 0.121 mg/kg であった。最終散布 14 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 35%TRR～39%TRR (0.036～0.047 mg/kg) であり、分解物として C+D が 34%TRR～41%TRR (0.043～0.046 mg/kg) 認められ、最終散布 6 日後に代謝物 J が 1%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。(参照 2、15)

表 12 各試料中の残留放射能分布 (ばれいしょ①)

標識体	採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度 mg/kg
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.32	84.5	0.349	12.7	0.135	4.9	2.75
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03
	最終散布 14 日後(収穫時)	茎葉	2.12	72.4	0.800	27.3	0.199	6.8	2.93
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.02
[tri- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.13	76.5	0.367	13.2	0.139	5.0	2.78
		塊茎	ND	ND	0.068	97.5	0.002	2.3	0.07
	最終散布 14 日後(収穫時)	茎葉	2.02	68.1	0.594	20.0	0.214	7.2	2.97
		塊茎	ND	ND	0.148	106	0.005	3.6	0.14

ND：検出せず。

⑥ ばれいしょ②

温室栽培された開花期のばれいしょ (品種：Red Pontiac) に[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後 (収穫時) に茎葉及び塊茎を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 13 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数の増加に伴って増加した。最終散布 10 日後での茎葉の主要成分として未変化のジフェノコナゾールが 71.3%TRR (6.66 mg/kg) 認められ、ほかに代謝物 C が 0.78%TRR (0.073 mg/kg)、代謝物 D が 1.85%TRR (0.173 mg/kg) 認められた。塊茎の主要成分は代謝物 K で 78.9%TRR (0.069 mg/kg) 認められ、ほかに未変化のジフェノコナゾールが 1.80%TRR (0.002 mg/kg)、微量の代謝物 C が 0.14%TRR (0.0001 mg/kg) 認められた。

土壌中 (0～7.6 cm) では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散

布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 13 各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ②）

採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放 射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布 直後	茎葉	2.26	101	0.040	1.8	0.034	1.5	2.24
	塊茎	—	—	—	—	—	—	—
2 回目散布 6 日後	茎葉	2.67	86.2	0.443	14.3	0.124	4.0	3.10
	塊茎	—	—	—	—	—	—	—
4 回目散布 6 日後	茎葉	47.72	85.9	0.780	14.2	0.247	4.5	5.49
	塊茎	ND	ND	0.048	92.9	0.001	1.8	0.052
最終散布 10 日後	茎葉	7.31	80.0	1.98	21.7	0.420	4.6	9.14
	塊茎	0.002	2.1	0.079	90.3	0.002	1.9	0.087

—：分析せず、ND：検出されず

⑦ ばれいしょ③

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取して、植物代謝試験が実施された。また、1 回目散布翌日及び 2 回目散布以降は植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 14 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数に応じて増加した。6 回散布 10 日後における茎葉の主要成分として未変化のジフェノコナゾールが 76.4%TRR (9.47 mg/kg) 認められ、代謝物として B が 1.0%TRR (0.12 mg/kg)、C が 1.1%TRR (0.14 mg/kg)、D が 2.2%TRR (0.27 mg/kg)、E が 3.0%TRR (0.37 mg/kg)、F が 0.8%TRR (0.10 mg/kg) 及び G が 0.5%TRR (0.07 mg/kg) 認められた。塊茎の主要成分は代謝物 E で 15.4%TRR (0.002 mg/kg) 認められ、未変化のジフェノコナゾールは 8.7%TRR (0.001 mg/kg) で、ほかに代謝物 C が 3.1%TRR (0.0004 mg/kg) 及び D が 3.0%TRR (0.0004 mg/kg) が認められた。

土壌中 (0～7.6 cm) では、散布回数に応じて増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 14 各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ③）

採取時期	試料	溶媒可溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布 直後	茎葉	3.35	96.3	0.006	1.9	3.48
	塊茎	—	—	—	—	—
2 回目散布 6 日後	茎葉	6.02	100	0.372	6.2	6.00
	塊茎	—	—	—	—	—
4 回目散布 6 日後	茎葉	8.97	90.9	0.582	5.9	9.86
	塊茎	0.003	51.0	0.003	57.7	0.006
最終散布 10 日後	茎葉	11.6	93.9	1.20	9.7	12.4
	塊茎	0.006	50.2	0.006	51.1	0.012

—：分析せず

⑧ 小麦①

ほ場に播種された小麦（品種：w-911）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 128 g ai/ha の用量で播種 56 日後及び 71 日後に散布し、1 回目散布後及び最終散布 21 日後に茎葉を採取し、最終散布 33 日後（成熟期）に茎葉、外皮及び子実を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 15 に示されている。

試験期間を通して、茎葉に 3.20～10.3 mg/kg の残留放射能が認められ、子実及び外皮は茎葉に比べ低濃度(0.135～3.55 mg/kg) であった。

[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール及び[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区における収穫期の外皮の残留放射能濃度は、それぞれ 3.84 及び 3.55 mg/kg で、子実中では 0.135 及び 1.02 mg/kg であった。子実中の標識体による差は水溶性画分における濃度の差からも確認され、フェニル環及びトリアゾール環が脱離し、トリアゾール代謝物が選択的に子実中へ移行したものと考えられた。

[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の茎葉、外皮及び子実の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ、11%TRR (1.13 mg/kg)、22%TRR (0.845 mg/kg) 及び 15%TRR (0.020 mg/kg) であり、主な代謝物としては、C+D が 10%TRR (1.03 mg/kg)、18%TRR (0.691 mg/kg) 及び 13%TRR (0.018 mg/kg) であった。ほかに代謝物 G が 3%TRR (0.309 mg/kg)、3%TRR (0.115 mg/kg) 及び 3%TRR (0.004 mg/kg) 認められた。

[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の主要成分は未変化のジフェノコナゾール並びに代謝物 C 及び D であったが、分離定量できなかった。

土壌中の放射能濃度は低く、0～7.6 cm 層に 0.055～0.086 mg/kg 認められた。土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、そのほかに分解物 C+D が認め

られた。(参照 2、15)

表 15 各試料中の残留放射能分布 (小麦①)

標識体	採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能 残留濃度 mg/kg
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	播種	茎葉	3.82	37.1	3.71	36.0	1.84	17.9	10.3
	104 日後	外皮	1.45	37.7	0.925	24.1	1.08	28.0	3.84
	収穫期	子実	0.049	36.3	0.028	20.7	0.059	43.4	0.135
[tri- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	播種	茎葉	3.57	50.2	2.19	30.7	1.09	15.3	7.12
	104 日後	外皮	1.17	33.0	1.23	34.5	0.927	26.1	3.55
	収穫期	子実	0.012	1.2	0.758	74.3	0.162	15.9	1.02

⑨ 小麦②

容器で栽培された春小麦 (品種: ジェームズ) に [phe-¹⁴C] ジフェノコナゾール又は [tri-¹⁴C] ジフェノコナゾールを 61.8 g ai/ha の用量で播種 43、50、57 及び 64 日後に茎葉散布し、播種 43 及び 58 日後に地上部を採取し、播種 94 日後に茎幹、もみ殻及び子実を採取して、植物代謝試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 16 に示されている。

播種 58 日後までの総残留放射能はいずれの標識体においても 6.27～8.70 mg/kg であり、播種 94 日後の収穫期の茎幹で 46.7～53.8 mg/kg、もみ殻で 4.13～5.20 mg/kg 及び子実で 0.064～1.4 mg/kg であった。

茎幹の主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。地上部、茎幹及びもみ殻の残留放射能濃度はほぼ同じであり、トリアゾール環とフェニル環の脱離は起こらないと考えられた。子実中の残留放射能濃度には標識体による顕著な差が認められ、フェニル環及びトリアゾール環の脱離が起こったと考えられ、[tri-¹⁴C] ジフェノコナゾール処理区の子実中に代謝物 J が 10%TRR (0.14 mg/kg) 及び代謝物 L が 20%TRR (0.28 mg/kg) 認められた。ほかの代謝物として茎幹に B が 1%TRR (0.54 mg/kg)、D が 5%TRR (2.7 mg/kg) 及び F が 1%TRR (0.54 mg/kg) 認められた。

[phe-¹⁴C] ジフェノコナゾール処理区では子実中に代謝物 G+I が 35%TRR (0.02 mg/kg) 認められた。ほかに茎幹に代謝物 B、C 及び F が合計約 10%TRR 認められた。

土壌中の残留放射能は 0～7.6 cm 層に最高で 0.06 mg/kg 認められ、主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。(参照 2、15)

表 16 各試料中の残留放射能分布（小麦②）

標識体	採取 時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能 残留濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- ¹⁴ C] ジフェノコ ナゾール	播種 94 日後	茎幹	24.2	51.8	13.9	29.8	6.49	13.9	46.7
		もみ殻	1.37	26.4	1.36	26.1	2.11	40.6	5.20
		子実	ND	ND	ND ¹⁾	ND ¹⁾	0.052	81.5	0.064
[tri- ¹⁴ C] ジフェノコ ナゾール	播種 94 日後	茎幹	27.0	50.1	14.7	27.4	7.10	13.2	53.8
		もみ殻	0.962	23.3	1.44	34.8	1.28	31.1	4.13
		子実	ND	ND	0.973	69.5	0.317	22.7	1.4

ND：検出せず

¹⁾：クロマトグラフィーで一つのピークが認められ、その濃度は約 0.02 mg/kg（35%TRR）であった。

⑩ 小麦③

春小麦（品種：Tybalt）の種子に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 30 mg ai/100 g 種子で処理した。処理後の種子は容器内の土壤に播種栽培して、青刈、干草、わら及び子実の各試料を、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールでは処理後 24、50、148/155 及び 148/155 日に、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールでは処理後 23、49、147/154 及び 147/154 日にそれぞれ採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 17 に示されている。

各試料を抽出して測定した残留放射能の合計は、青刈で 0.148～0.218 mg/kg、干草で 0.030～0.113 mg/kg、わらで 0.107～0.275 mg/kg、子実で 0.402 mg/kg であり、直接燃焼して測定した残留放射能濃度とよく一致した。

[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理による各試料中の 10%TRR を超える主要成分は、青刈では代謝物 D+E が 47.1%TRR（0.070 mg/kg）、干草では代謝物 D+E が 58.8%TRR（0.018 mg/kg）、わらでは代謝物 D が 12.2%TRR（0.013 mg/kg）認められ、子実では認められなかった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理による各試料中の 10%TRR を超える主要成分は、青刈では代謝物 D+E が 60.9%TRR（0.133 mg/kg）、干草では代謝物 D+E が 22.7%TRR（0.026 mg/kg）、代謝物 L が 29.9%TRR（0.034 mg/kg）、代謝物 K が 15.9%TRR（0.018 mg/kg）、わらでは代謝物 D が 10.9%TRR（0.030 mg/kg）、代謝物 L が 41.1%TRR（0.113 mg/kg）、代謝物 K が 11.2%TRR（0.031 mg/kg）、子実では代謝物 L が 32.5%TRR（0.131 mg/kg）、代謝物 K が 26.9%TRR（0.108 mg/kg）であった。そのほかに、青刈、干草及びわらでは、少量の未変化のジフェノコナゾールが認められたが、子実では検出されなかった。（参照 62、63）

表 17 各試料中の総残留放射能分布（小麦③）

標識体	試料	直接燃焼 ^a	抽出				
			抽出画分		抽出残渣		合計 ^b
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- ¹⁴ C] ジフェノコナ ゾール	青刈	0.097	0.131	88.3	0.017	11.7	0.148 ^c
	干草	0.030	0.024	79.9	0.006	20.1	0.030
	わら	0.106	0.069	64.1	0.038	35.9	0.107
	子実	0.005					
[tri- ¹⁴ C] ジフェノコナ ゾール	青刈	0.180	0.198	90.8	0.020	9.3	0.218 ^d
	干草	0.106	0.100	89.7	0.012	10.4	0.113
	わら	0.307	0.216	78.3	0.059	21.6	0.275
	子実	0.422	0.370	91.8	0.033	8.1	0.402

/: 直接燃焼による TRR 値が 0.01 mg/kg 未満であったため、抽出は実施しなかった。

a: 各試料を燃焼後 LSC 分析して算出した。

b: 各試料の抽出画分及び抽出残渣の合計値を示す。

c: 当初の抽出で算出された TRR 値は 0.104 mg/kg であったが、分析のための抽出手順に失敗があったため、その値は用いず再度抽出した。

d: 当初の抽出で算出された TRR 値は 0.190 mg/kg であったが、分析のための抽出手順に失敗があったため、その値は用いず再度抽出した。

⑪ りんご（葉細胞）＜参考資料³＞

27℃暗所で培養されたりんご（品種：ゴールデンデリシャス）の葉の保存培養細胞の対数増殖期に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールの 1.58×10^{-2} mol/L 溶液を 160 μ L 又は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールの 1.48×10^{-2} mol/L 溶液を 170 μ L 添加し、培養 7、14 及び 26 日後に培養細胞及び培養液を試料として植物代謝試験が実施された。

いずれの標識体においても、残留放射能の 68%TRR～86%TRR が細胞中に取り込まれた。14 及び 26 日後の細胞中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 17.7%TRR～36.7%TRR であった。代謝物では D (6.7%TRR～14.0%TRR) 及び G (0.1%TRR～0.4%TRR) が認められた。また、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区の 14 及び 26 日後の細胞培養液中に代謝物 K (0.5%TRR～1.1%TRR) が認められた。（参照 2、15）

植物におけるジフェノコナゾールの主要代謝経路は、フェニル環側鎖の水酸化によるモノヒドロキシ体の生成 (B)、ジオキソラン環の開裂 (C、D 及び F)、更にトリアゾール環の脱離 (G)、トリアゾール類 (J、K 及び L) の生成を経て、最終的に配糖体を生成すると考えられた。

³ 培養細胞を用いた試験のため参考資料とした。

(2) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G 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 及び 6 に示されている。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫されたパセリ（茎葉）の 18.2 mg/kg であった。代謝物 D 及び D+E の最大残留値は、最終散布 31 及び 46 日後のりんご（果実）の 0.02 mg/kg であった。代謝物 G は全て定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

また、海外において、野菜、果実等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K、L 及び P を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたとうがらし（葉）の 13.2 mg/kg であった。代謝物 J の最大残留値は最終散布 29 日後、30 日後、37 日後及び 41 日後に収穫されたクランベリー（果実）の 0.01 mg/kg、代謝物 K の最大残留値は、最終散布 48 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）の 2.5 mg/kg、代謝物 L の最大残留値は、最終散布当日又は 9 日後に収穫されたきゅうり及び最終散布 48 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）の 0.03 mg/kg、代謝物 P の最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫されたポップコーン（乾燥子実）の 0.0408 mg/kg であった。

また、添加物としては、海外においてジフェノコナゾールを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、処理当日にばれいしょ（塊茎）で認められた 3.58 mg/kg であった。（参照 2、15、34～36、42～44、48、49、53～57、62、64～70）

(3) 後作物残留試験

① ジフェノコナゾール

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 510 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いてかぶ及びほうれんそうを 68 日間栽培して、後作物残留試験が実施された。その結果、かぶ（茎葉及び根部）及びほうれんそう（茎葉）におけるジフェノコナゾールは定量限界未満であった。（参照 2、15）

② 代謝物

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 375 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いて、ばれいしょの栽培 327～356 日後及びあずきの栽培 349～356 日後にジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及

び H を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。その結果、ばれいしょ（塊茎）及びあずき（乾燥子実）における、ジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び H はいずれも定量限界未満であった。（参照 2、15）

（４）家畜代謝試験

① ヤギ①

泌乳ヤギ（系統不明、2 頭：1 頭/標識体）に [phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 7.5 mg/動物/日（[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：5.6 mg/kg 飼料、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：4.7 mg/kg 飼料）を 10 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 22 及び 23 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能は尿中に 21%TRR～31%TRR が、糞中に 67%TRR～75%TRR が排泄された。乳汁中には 0.18%TRR～0.50%TRR が、組織中には 0.44%TRR～0.90%TRR の残留放射能が認められた。

残留放射能濃度は肝臓中で最も多く、0.26～0.28 µg/g であった。乳汁中には、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群で 2 日後に定常値 (0.007 µg/g) となり、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群では 4～7 日後に 0.032～0.043 µg/g であった。乳汁及び乳汁中脂肪における残留放射能は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群で高かった。乳汁中の脂肪分画の残留放射能量は 19%TRR～32%TRR であった。

未変化のジフェノコナゾールは肝臓中に 0.9%TRR～1.2%TRR (0.002～0.003 µg/g) 認められた。10%TRR を超える代謝物として、D が肝臓中に 56.8%TRR～57.7%TRR (0.15～0.16 µg/g)、J が乳汁中に 45.8%TRR (0.02 µg/g) 認められた。ほかに肝臓中に代謝物 C が 0.9%TRR (0.002 µg/g)、G が 1.5%TRR (0.004 µg/g) 及び J が 3.2%TRR (0.009 µg/g)、乳汁中に代謝物 D が 3.3%TRR (0.001 µg/g) 認められた。（参照 8、15）

② ヤギ②

泌乳ヤギ（トッケンブルグ種、アルパイン種、アルパイン・ヌビアン種、4 頭：2 頭/標識体）に [phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 150 mg/動物/日（[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg 飼料、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg 飼料）で 3 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 4～6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

残留放射能濃度は肝臓中で最も高く 6.0～7.5 µg/g で、投与 2 日後の乳汁中に 0.14～0.38 µg/g であった。腎臓等の他の臓器では 0.20～1.8 µg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは各臓器及び組織中に 1.5%TRR～8.2%TRR (0.007～0.62 µg/g)、乳汁中に 6.2%TRR～8.6%TRR (0.012～0.023 µg/g) 認められた。10%TRR を超える代謝物として、D が肝臓に最も多く認められ 49.8%TRR～

52.9%TRR (3.2～3.7 µg/g)、乳汁中に 21.3%TRR～34.4%TRR (0.029～0.13 µg/g)、腎臓で 30.9%TRR～51.0%TRR (0.478～0.925 µg/g)、筋肉で 43.2%TRR～68.5%TRR (0.138～0.244 µg/g)、脂肪で 73.5%TRR～75.3%TRR (0.412～0.860 µg/g)、B が乳汁中に 15.2%TRR (0.021 µg/g) 認められた。そのほかに代謝物 C、F、G 及び J が認められたが、いずれも 6.1%TRR 以下であった。(参照 8、15)

③ ヤギ③

泌乳ヤギ (Oberhasli-アルパイン種、2 頭) に 150 mg/動物/日で[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール (100 mg/kg 飼料) を 4 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

総残留放射能濃度は肝臓中に 9.8 µg/g で、投与 3 日後の乳汁中に 0.33 µg/g であった。未変化のジフェノコナゾールは全ての臓器及び組織中で 0.5%TRR～9.2%TRR (0.014～0.89 µg/g) 認められ、乳汁中に 8.8%TRR (0.028 µg/g) 認められた。10%TRR を超える代謝物として、D が肝臓に 72.8%TRR (7.1 µg/g)、乳汁中に 39.2%TRR (0.12 µg/g)、腎臓に 43.2%TRR (1.18 µg/g)、筋肉に 91.4%TRR (0.423 µg/g)、脂肪に 91.7%TRR (0.949 µg/g)、D のグルクロン酸抱合体が腎臓に 17.0%TRR (0.464 µg/g)、D の硫酸抱合体が乳汁中に 10.7%TRR (0.034 µg/g)、G のグリシン抱合体が腎臓に 11.1%TRR (0.303 µg/g)、乳汁中に 35.8%TRR (0.114 µg/g) 認められた。

そのほかに代謝物 C、G、I のグルクロン酸抱合体、F、F のグルクロン酸抱合体、F の硫酸抱合体、B のグルクロン酸抱合体、B の硫酸抱合体が認められたが、いずれも 4.1%TRR 以下であった。(参照 8、15)

ヤギにおけるジフェノコナゾールの主要代謝経路は、ジオキソラン環の開裂及び水酸化によるケトン体 (C) の生成、更に還元反応によるアルコール体 (D) の生成、代謝物 D の酸化に伴うアルキル鎖の開裂によるカルボキシ体 (G) 及びトリアゾール (J) の生成であると考えられた。また、水酸化によるモノヒドロキシ体 (B) の生成に伴い代謝物 D のモノヒドロキシ体 (F)、代謝物 G のモノヒドロキシ体 (I) が生成し、更にグルクロン酸抱合、硫酸抱合及びアミノ酸抱合体を形成すると考えられた。

④ ニワトリ①

ニワトリ (白色レグホン種、雌 4 羽 : 2 羽/標識体) に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 0.55 mg/動物/日 (5 mg/kg 飼料) で 14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は毎日採取し、動物は最終投与 22 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能の 89%以上が排泄物中に排出された。卵白及び卵黄中の残留放

射能濃度は投与開始 4～7 日後に定常状態となった。卵白中の残留放射能濃度は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール及び[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールで、それぞれ 0.14 µg/g 及び 0.011 µg/g で標識体による差が認められたが、卵黄中ではそれぞれ 0.28 µg/g 及び 0.29 µg/g で標識体による差は認められなかった。

組織中の残留放射能は腎臓に最も多く検出され 0.43～0.49 µg/g であった。（参照 8、15）

⑤ ニワトリ②

ニワトリ（アーバーエーカー、雌 20 羽:10 羽/標識体）に 7.5 mg/動物/日（68 mg/kg 飼料）の[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 3 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与 4～6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能の 76%が排泄物中に排出された。残留放射能濃度は肝臓中で最も高濃度で 4.3～4.7 µg/g であった。卵中では、卵白に 0.023～0.27 µg/g で、卵黄に 0.037～0.13 µg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは全ての臓器及び組織中にみられ 0.8%TRR～4.9%TRR（0.001～0.20 µg/g）であった。10%TRR を超える代謝物として、B が卵白中に 1.0%TRR～12.5%TRR（0.003 µg/g）、卵黄中に 4.2%TRR～12.4%TRR（0.005～0.006 µg/g）、D が肝臓中に 30.0%TRR～35.2%TRR（1.3～1.6 µg/g）、腎臓中に 19.7%TRR～21.8%TRR（0.060～0.490 µg/g）、皮膚（脂肪を含む。）中に 45.6%TRR～63.5%TRR（0.212～0.288 µg/g）、筋肉中に 8.9%TRR～34.8%TRR（0.035～0.045 µg/g）、卵白中に 7.7%TRR～84.7%TRR（0.019～0.021 µg/g）、卵黄中に 35.2%TRR～72.9%TRR（0.027～0.047 µg/g）、J が卵白中に 67.7%TRR（0.18 µg/g）、卵黄中に 32.3%TRR（0.043 µg/g）認められた。そのほかに代謝物 C、F 及び G が認められたが、いずれも 9.8%TRR 以下であった。（参照 8、15）

⑥ ニワトリ③

ニワトリ（白色レグホン種、雌 5 羽）に[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 12.5 mg/動物/日（平均 121 mg/kg 飼料）で 4 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与 6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能の 66%TAR が排泄物中に排出された。卵中に 1.2%TAR、組織中に 6.5%TAR 認められた。残留放射能濃度は肝臓中で最も多く 13 µg/g で、投与 4 日後の卵白中に 4.0 µg/g 及び投与 3 日後⁴の卵黄中に 4.5 µg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは腹腔内脂肪中に最も多く 18.4%TRR（1.9 µg/g）で、卵黄中に 5.3%TRR（0.24 µg/g）であったが、卵白中では検出されなかった。

⁴ 投与 4 日の卵黄試料は代謝物特徴付けの操作過程で失われたことから、投与 3 日の試料が用いられた。

10%TRR を超える代謝物として、D が肝臓に 55.3%TRR (7.3 $\mu\text{g/g}$)、腹腔内脂肪に 60.4%TRR (6.3 $\mu\text{g/g}$)、筋肉に 25.5%TRR (1.24 $\mu\text{g/g}$)、卵白に 2.6%TRR (0.1 $\mu\text{g/g}$) 及び卵黄に 54.0%TRR (2.4 $\mu\text{g/g}$)、J が筋肉に 54.7%TRR (2.7 $\mu\text{g/g}$)、肝臓に 18.0%TRR (2.4 $\mu\text{g/g}$)、卵白中に 75.1%TRR (3.0 $\mu\text{g/g}$)、卵黄中に 31.7%TRR (1.4 $\mu\text{g/g}$) 認められた。ほかに代謝物 C が肝臓中で 1.8%TRR (0.24 $\mu\text{g/g}$) 認められた。(参照 8、15)

ニワトリにおけるジフェノコナゾールの主要代謝経路は、ジオキソラン環の開裂及び水酸化によるケトン体 (C) の生成、更に還元反応によるアルコール体 (D) の生成、代謝物 D の酸化に伴うアルキル鎖の開裂によるカルボキシ体 (G) 及びトリアゾール (J) の生成であると考えられた。

また、水酸化によるモノヒドロキシ体 (B) の生成に伴い、代謝物 D のモノヒドロキシ体 (F) が生成すると考えられた。

卵ではフェニル環とトリアゾール環の開裂が主な代謝経路であるが、組織では二次的な代謝経路であると考えられた。

(5) 畜産物残留試験

① 乳牛における残留試験①

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群 3 頭) にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口投与 [0、1 (1 倍用量)、3 (3 倍用量) 及び 10 (10 倍用量) mg/kg 飼料] による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、10 mg/kg 飼料投与群の肝臓を除き全ての用量で筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中で定量限界 (組織 : 0.01 $\mu\text{g/g}$ 、乳汁 : 0.005 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。

代謝物 D は 3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の全ての組織及び 1 mg/kg 飼料投与群の肝臓及び脂肪組織で認められた。

10 mg/kg 飼料投与群における代謝物 D の平均残留値は筋肉で 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.30 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.04 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪組織で 0.07 $\mu\text{g/g}$ であった。10 mg/kg 飼料投与群の乳汁中の代謝物 D は投与 2 日後に定常状態となり、0.005～0.009 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 8、15)

② 乳牛における残留試験②

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群 3 頭) にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口投与 [0、1 (1 倍用量)、5 (5 倍用量) 及び 15 (15 倍用量) mg/kg 飼料] による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁

中には認められず、5 及び 15 mg/kg 飼料投与群の肝臓中に認められた。

代謝物 D は 5 及び 15 mg/kg 飼料投与群の全ての組織中に認められ、1 mg/kg 飼料投与群の肝臓、腎臓及び脂肪組織にも認められた。15 mg/kg 飼料投与群における代謝物 D の平均残留値は筋肉で 0.04 µg/g、肝臓で 0.57 µg/g、脂肪組織で 0.12 µg/g であった。

乳汁中には、15 mg/kg 飼料投与群で代謝物 D が投与 2 日後までに 0.012 µg/g で定常値になり、5 及び 15 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 J が 0.017 及び 0.04 µg/g で定常値になった。（参照 8、15）

③ ニフトリ

採卵鶏（白色レグホン種、一群 15 羽）にジフェノコナゾールを 28 日間の混餌投与 [0、0.3 (0.3 倍用量)、1 (1 倍用量)、3 (3 倍用量) 及び 10 (10 倍用量) mg/kg 飼料] による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、脂肪組織、肝臓及び卵中で定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

代謝物 D は組織中では認められなかったが、1、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の卵中に認められ、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群で、投与開始 9 日後に 0.037 及び 0.13 µg/g で定常値となった。1 mg/kg 飼料投与群の卵には定量限界 (0.01 µg/g) 程度の代謝物 D が認められた。

10 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 J が皮膚及び皮下脂肪で 0.012 µg/g、腹腔内脂肪で 0.005 µg/g 未満、肝臓で 0.02 µg/g、筋肉で 0.022 µg/g であった。

代謝物 J が 1、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の卵中に認められ、それぞれ 0.007、0.020 及び 0.060 µg/g で投与開始 6 日後に定常値となった。（参照 8、15）

(6) 推定摂取量

別紙 3 及び 5 の作物残留試験並びに別紙 7 の畜産物残留試験の分析値を用いて、農産物についてはジフェノコナゾールを、畜産物についてはジフェノコナゾール及び代謝物 D 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 18 に示されている（別紙 8 参照）。

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、ジフェノコナゾール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。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の予想飼料負荷量処理における最大残留値を用いた。

表 18 食品中から摂取されるジフェノコナゾール及び代謝物 D の推定摂取量

	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)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	164	135	167	167

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジフェノコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下〔5.〕において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下〔5.〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

全血中放射能に対する血球移行率は低用量投与群で 0.7%～7.9%、高用量投与群で 0.3%～20.1%であった。

高用量投与群の溶媒に含まれている Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響が検討され、Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響は認められなかった。（参照 2、15）

表 19 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	2	0.5	4	4
$C_{\max}(\mu\text{g}/\text{g})$	0.327	0.169	47.9	30.0
$T_{1/2}(\text{hr})$	6.3	4.2	38	41
$\text{AUC}(\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL})$	6.19	2.78	2,460	1,710

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔5. (1)④b.〕における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より、吸収率は低用量群では 88.1%～91.5%、高用量群では 41.6%～59.4%と算出された。（参照 2）

② 分布

SD ラット（一群雌雄 3～5 匹）に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ジフェノコナゾール若しくは $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標

識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 20 に示されている。

投与 168 時間後の組織内総残留放射エネルギーではいずれの用量、投与方法にかかわらず 0.84%TAR 以下で、ほとんど残留は認められなかった。（参照 2、15）

表 20 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ジフェノコ ナゾール	0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(2.32)、腎臓(0.832)、 副腎(0.550)、血漿(0.414)、 全血(0.246)、胃(0.219)、 ハーダー腺(0.148)、小腸 (0.138)、肺(0.117)、精巣上 体(0.116)、褐色脂肪 (0.114)、脂肪(0.113)、心臓 (0.107)、その他(0.1 未満)	精巣(0.04)、血漿(0.029)、 脂肪(0.025)、全血(0.019)、 褐色脂肪(0.016)、ハーダー 腺(0.011)、精巣上体 (0.009)、皮膚(0.008)、肝臓 (0.006)、腎臓(0.006)、肺 (0.006)、その他(0.005 未満)
		雌	肝臓(1.45)、副腎(1.16)、腎 臓(0.657)、ハーダー腺 (0.448)、脂肪(0.389)、小腸 (0.348)、血漿(0.344)、褐色 脂肪(0.297)、肺(0.244)、脾 臓(0.242)、卵巣(0.216)、胃 (0.215)、全血(0.201)、下顎 腺(0.201)、その他(0.2 以下)	血漿(0.012)、脂肪(0.011)、 褐色脂肪(0.009)、全血 (0.007)、皮膚(0.005)、ハー ダー腺(0.005)、肝臓 (0.003)、腎臓(0.003)、胃 (0.003)、その他(ND)
	300 mg/kg 体重	雄	脂肪(247)、肝臓(195)、ハー ダー腺(170)、胃(158)、褐色 脂肪(148)、副腎(133)、腎臓 (84.6)、脾臓(80.4)、小腸 (76.0)、下顎腺(71.4)、大脳 (69.5)、小脳(69.2)、下垂体 (59.7)、精巣上体(56.5)、甲 状腺(54.8)、肺(52.3)、皮膚 (51.6)、前立腺(51.5)、血漿 (43.3)、大腸(43.1)、その他 (43 未満)	脂肪(18.6)、血漿(13.7)、褐 色脂肪(9.33)、全血(8.38)、 ハーダー腺(5.75)、精巣上体 (4.90)、皮膚(4.59)、腎臓 (2.71)、肝臓(2.51)、肺 (2.38)、精巣(2.01)、その他 (2.0 未満)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
		雌	脂肪(419)、肝臓(215)、ハーダー腺(189)、副腎(178)、胃(143)、皮膚(114)、小腸(99.2)、脾臓(97.3)、腎臓(88.6)、卵巣(84.6)、小脳(81.1)、下顎腺(78.9)、大脳(78.0)、心臓(73.0)、下垂体(65.6)、肺(59.0)、骨髄(54.1)、甲状腺(53.7)、胸腺(43.8)、大腸(41.5)、脾臓(40.7)、血漿(40.2)、下顎リンパ節(40.1)、その他(40 未満)	脂肪(10.2)、血漿(6.20)、褐色脂肪(5.27)、全血(3.82)、ハーダー腺(3.18)、皮膚(3.05)、卵巣(1.88)、子宮(1.87)、肺(1.51)、肝臓(1.50)、その他(1.50 未満)
		雄		脂肪(0.010)、血漿(0.009)、赤血球(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、眼球(0.002)、その他(検出限界・定量限界以下)
	0.5 mg/kg 体重	雌		血漿(0.012)、脂肪(0.009)、子宮(0.005)、赤血球(0.004)、腎臓(0.004)、肝臓(0.003)、肺(0.003)、その他(検出限界・定量限界以下)
		雄		血漿(7.69)、脂肪(5.93)、肺(2.53)、腎臓(2.29)、肝臓(2.25)、心臓(2.12)、カーカス ⁵ (1.78)、眼球(1.28)、骨(1.26)、赤血球(1.15)、生殖腺(0.956)、脾臓(0.817)
	300 mg/kg 体重	雌		脂肪(6.64)、血漿(6.35)、生殖腺(3.81)、子宮(2.55)、肺(2.23)、肝臓(2.16)、腎臓(2.15)、赤血球(1.78)、カーカス(1.32)、心臓(1.22)、その他(1.0 未満)
		雄		血漿(0.027)、脂肪(0.011)、肺(0.007)、赤血球(0.005)、心臓(0.005)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、その他(0.003 未満)
	0.5 mg/kg 体重	雌		血漿(0.019)、脂肪(0.009)、肺(0.005)、子宮(0.005)、肝臓(0.004)、赤血球(0.004)、その他(0.004 未満)
		雄		血漿(0.027)、脂肪(0.011)、肺(0.007)、赤血球(0.005)、心臓(0.005)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、その他(0.003 未満)

⁵ 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。）。

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
	300 mg/kg 体重	雄		血漿(15.6)、脂肪(11.1)、肺(4.99)、心臓(3.84)、肝臓(3.71)、赤血球(3.68)、腎臓(3.64)、カーカス(2.71)、生殖腺(1.86)、脾臓(1.65)、骨(1.50)、その他(1.50 未満)
		雌		血漿(9.02)、脂肪(8.57)、生殖腺(7.82)、子宮(4.38)、肺(3.57)、肝臓(2.58)、心臓(2.52)、腎臓(2.36)、カーカス(2.28)、赤血球(2.04)、その他(2.0 未満)
	0.5** mg/kg 体重/日	雄		血漿(0.030)、脂肪(0.012)、肺(0.010)、赤血球(0.008)、腎臓(0.007)、肝臓(0.007)、心臓(0.006)、生殖腺(0.005)、カーカス(0.004)、その他(0.003 未満)
		雌		血漿(0.021)、脂肪(0.008)、肺(0.008)、子宮(0.008)、肝臓(0.005)、腎臓(0.005)、赤血球(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.004)、その他(0.004 未満)
[tri- ¹⁴ C] ジフェノコ ナゾール	0.5 mg/kg 体重	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.020 未満
	300 mg/kg 体重	雄		全ての組織で 0.918 未満
		雌		全ての組織で 3.20 未満
	0.5** mg/kg 体重/日	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.042 未満

*：低用量投与群では投与 2 時間後、高用量投与群では投与 4 時間後

**：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。

ND：検出されず

/：実施せず

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] における尿及び糞並びに[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールを高用量で単回経口投与した肝臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中への放射能の排泄量は 8%TAR～22%TAR で、いずれの試料においても 10%TAR を超える個別の代謝物は認められなかった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群の尿中では代謝物 J が認められた。

糞試料のアセトニトリル/水抽出物から 3 画分が得られた。各画分の割合に性差が認められた。標識部位による差は認められなかったため、いずれの画分もフェニル

環及びトリアゾール環の両方を有する代謝物を含むと考えられた。

画分 1 には代謝物 F 及び N が含まれ、18%**TAR**～79%**TAR** であった。画分 2 には代謝物 B 及び M が含まれ、2%**TAR**～20%**TAR** であった。画分 3 には代謝物 D のみが含まれ、7%**TAR**～24%**TAR** であった。肝臓中の主要な代謝物は G であった。

ジフェノコナゾールのラットにおける主要な代謝経路は、フェニル環側鎖の水酸化 (B、F、M、N) 又はジオキソラン環の開裂 (D)、更に代謝物 D からトリアゾール環が脱離し代謝物 J 及び G が生成されると推定された。また、3-クロロ-4-ヒドロキシ体 (M) 及び 3-クロロ-4-ヒドロキシアアルコール体 (N) が検出されたことから、生体内で代謝物 M 及び N に塩素のシフトが起こると考えられた。(参照 2、15、16)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット(一群雌雄各 4～5 匹)に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

高用量投与群の溶媒に含まれている Hi Sil 233 シリカゲルの排泄に及ぼす影響が検討されたが、Hi Sil 233 シリカゲル投与の影響は認められなかった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

低用量投与群の雌雄では、投与後 48 時間の尿及び糞中に 75%**TAR**～98%**TAR** が、高用量投与群の雌雄では、投与後 120 時間の尿及び糞中に 89.6%**TAR**～102%**TAR** 以上が排泄され、反復経口投与群では、最終投与後 48 時間の尿及び糞中に 82.8%**TAR**～96.4%**TAR** 以上が排泄された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、雌雄による差は認められなかった。(参照 2、15)

表 21 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量	単回経口投与				反復経口投与*	
		0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重/日	
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	12.9	17.2	8.48	14.7	19.3	19.0
	糞	86.7	81.4	94.6	85.4	79.0	78.1
	ケージ洗液	0.22	0.12	0.24	0.99	0.24	0.38
	組織	0.60	0.36	0.98	0.60	1.04	0.49
	総回収率	100	99.1	104	102	99.5	98.0
[tri- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	21.9	19.7	10.7	11.5	20.4	16.6
	糞	85.7	81.5	88.5	87.8	78.3	82.6
	ケージ洗液	0.20	0.00	0.21	0.53	0.08	0.17
	組織	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
	総回収率	108	101	99.5	99.9	98.8	99.4
[phe- ¹⁴ C] ジフェノ コナゾール	性別	雄	雌	雄	雌		
	尿	15.0	16.0	10.9	18.6		
	糞	70.3	74.9	81.2	71.7		
	ケージ洗液	0.15	0.19	0.44	0.23		
	組織	0.44	0.35	1.10	0.79		
	総回収率	85.8	91.5	93.6	91.3		

*：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。

b. 胆汁中排泄試験

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ジフェノ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。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与放射能は主に胆汁中に排泄された。雌雄とも高用量投与群は低用量投与群より胆汁中への排泄率が低く、消化管内の残存率が高かった。

また、腸肝循環について検討するために、低用量投与群の雄の投与後 24 時間までの胆汁を別ラットの十二指腸に注入し、排泄率が検討された。その結果、注入後 48 時間で、注入放射能の 79.6%TAR が胆汁中に、4.1%TAR が尿中に排泄され、消化管及び体内への分布は認められず、腸肝循環が起こるものと考えられた。（参照 2、15）

表 22 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.3	76.4	55.6	38.6
尿	13.9	8.9	1.0	1.2
糞	3.9	1.8	17.1	22.0
消化管内残留	1.9	7.4	15.8	31.8
体内分布	4.3	2.8	2.8	1.8
総計	97.3	97.3	92.3	95.4

(2) ラット②

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールを低用量で単回経口投与（J1T1 群）、7（J1T2 群）及び 14 日間反復経口投与（J1T3 群）又は 14 日間反復経口投与後に 7 日間回復期間を設定（J1T4 群）し、J1T4 群において血液、尿及び糞を毎日採取するとともに、投与 1（J1T1 群）、7（J1T2 群）、14（J1T3 群）及び 20 日（J1T4 群）後にと殺し、主要臓器及び組織を採取して、動物体内動態試験が実施された。

J1T4 群において、14 日間反復投与による血中濃度は投与 11 日後に定常状態となり、0.18 µg/g となった。T_{1/2}は最終投与 4 日以内であった。

排泄は投与開始 3 日後に定常状態となり、尿及び糞中に 12%TAR 及び 85%TAR 排泄された。14 日間の反復投与後 7 日間で投与された放射能はほぼ完全に排泄され、試験終了時に組織/臓器及びカーカスの残留放射能は 0.5%TAR（組織/臓器：0.09%TAR、カーカス：0.31%TAR）未満であった。

経口投与されたジフェノコナゾールは速やかに、ほぼ完全に吸収された。

主要臓器及び組織における残留放射能は投与 7 日後に最大となった。肝臓及び腎臓では、他の臓器より高い残留放射能が認められ、それぞれ最大 0.815 µg/g 及び 0.403 µg/g であった。肺及び血液を除く大部分の組織/臓器における残留量は 0.1 µg/g 未満であった。投与終了後の残留放射能の T_{1/2}は肝臓で 1 日、脂肪で 9 日であり、そのほかの組織/臓器においては 4～6 日であった。

代謝物同定・定量の結果、糞中に未変化のジフェノコナゾールが 1.6%TAR、代謝物 D が 4.1%TAR～6.3%TAR 認められた。代謝プロファイルは単回投与と反復投与とで、質的な相違は認められなかった。（参照 15、17）

(3) 肝ミクロソームを用いた *in vitro* 比較代謝試験（ヒト、ラット）

ヒト及びラットの肝ミクロソームにおけるジフェノコナゾールの NADPH 依存性代謝を比較する目的で、ヒト又は Wistar ラットの肝ミクロソーム懸濁液に [phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール（処理濃度：10

μmol/L) を加えて、プレインキュベートした後、NADPH-GS 溶液⁶を添加し、60 分間インキュベートして *in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 23 に示されている。

60 分間反応後のジフェノコナゾール残留量はヒト肝ミクロソームで 52.8%～54.5%、ラット肝ミクロソームで 40.9%～41.9%で、いずれにおいても NADPH 依存性代謝が確認された。ヒト肝ミクロソームにおいて認められた代謝物は、全てラット肝ミクロソームにおいても認められた。（参照 62、71）

表 23-1 ヒト又はラット肝ミクロソームと 60 分間反応後の
¹⁴C 標識ジフェノコナゾールの残留量

インキュベーション条件	HPLC ラジオクロマトグラムにおける割合(%)			
	[phe- ¹⁴ C]ジフェノコナゾール		[tri- ¹⁴ C]ジフェノコナゾール	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
反応前 (ゼロ時間)	100	100	100	100
反応後 (60 分間イン キュベート後)	54.5±0.3	41.9±0.6	52.8±0.5	40.9±1.1
陰性対照区 (NADPH-GS な し)	100±0.0	100±0.0	99.8±0.1	100±0.2

平均±標準偏差

⁶ NADP (8.3 mmol/L)、G6P (41.7 mmol/L)、G6PDH (8.3 unit/mL)を含む 100 mmol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4、3 mmol/L MgCl₂)

表 23-2 ヒト又はラット肝ミクロソームと 60 分間反応後の
¹⁴C 標識ジフェノコナゾールの代謝物パターン

HPLC ピーク	HPLC ラジオクロマトグラムにおける割合(%)			
	[phe- ¹⁴ C]ジフェノコナゾール		[tri- ¹⁴ C]ジフェノコナゾール	
	ヒト	ラット	ヒト	ラット
P1	ND	0.2±0.3	0.2±0.2	0.6±0.2
P2	ND	0.1±0.1	ND	0.8±0.2
P3	ND	0.4±0.1	ND	0.4±0.1
P4	ND	1.6±0.1	ND	1.6±0.0
P5	ND	0.6±0.1	ND	0.7±0.1
P6	ND	1.9±0.2	ND	1.6±0.3
P7	0.7±0.1	7.7±0.5	0.6±0.0	7.1±0.3
P8	7.2±0.2	6.8±0.2	6.4±0.3	7.2±0.8
P9	37.7±0.2	38.9±0.4	40.1±0.5	39.3±0.5
P10	ND	0.1±0.2	ND	ND
ジフェノコナ ゾール	54.5±0.3	41.8±0.6	52.7±0.5	40.6±1.0

平均±標準偏差、ND：検出されず

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

ジフェノコナゾール（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 2、15、27）

表 24 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット ¹⁾ 雌雄各 5 匹	1,450	1,450	1,000 mg/kg 体重以上：活動低下、口周囲汚れ、会陰部汚れ、運動失調、流涙、軟便、低体温、虚脱、痙攣(雌) 鼻出血(雄) 2,000 mg/kg 体重以上：流涎、血涙(雄)、流涙及び被毛の乱れ 3,000 mg/kg 体重：鼻汁、減呼吸及び眼瞼下垂 死亡動物：胃赤色塊及び胃壁暗赤色/赤色化 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
ICR マウス ²⁾ 雌雄各 10 匹	1,410	1,040	400 mg/kg 体重以上：自発運動低下、よろめき歩行及び腹這い歩行 600 mg/kg 体重以上：腹臥、横臥及び鎮静 890 mg/kg 体重以上：消瘦及び衰弱 生存例：胃軽度肥厚及び精巣萎縮 死亡例：肺うっ血、腺胃出血及びびらん 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：890 mg/kg 体重以上で死亡例
Tif:MAGf マウス ³⁾ 雌雄各 5 匹	>2,000	>1,000	1,000 mg/kg 体重以上：立毛、姿勢異常、横臥位、呼吸困難、自発運動低下及び運動失調 2,000 mg/kg 体重：強直性痙攣及び腹部膨満 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例

1)：溶媒は 3%コーンスターチ（1%ポリソルベート 80 含む。）を用いた。

2)：溶媒は 0.5%CMC 水溶液（ポリソルベート 80 含む。）を用いた。

3)：溶媒はラッカセイ油を用いた。

原体の各異性体及び原体混在物-2 を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 25 に示されている。（参照 2、15）

表 25 急性毒性試験概要（経口投与、原体異性体、原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
ジフェノ コナゾール: シス体	ICR マウス 雌 5 匹		985	接触反射亢進、よろめき歩行、自発運動低下(又は亢進)、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂、立毛及び腎のう胞及び退色 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑及び小腸黒色内容物 804 mg/kg 体重以上で死亡例
ジフェノ コナゾール: トランス体	ICR マウス 雌 5 匹		1,660	よろめき歩行、自発運動低下(又は亢進)、旋回運動、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑、小腸黒褐色/黒緑色/赤色内容物、盲腸赤褐色内容物及び大腸黒緑色内容物 965 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物-2*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	500～ 2,000	粗毛、呼吸困難、うずくまり、横臥、腹臥、活動性低下及び眼球突出、胸腺及び肝臓赤色斑並びに胸水貯留 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

*：原体混在物-2 をラッカセイ油に懸濁して実施し、その他の試験は 0.5%CMC 水溶液に懸濁して実施した
/：該当なし

（２）一般薬理試験

ジフェノコナゾールのラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。（参照 2、15）

表 26 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態	マウス	雄 10 雌 10	0、400、600、 890、1,340、 2,000 (経口)	—	400	自発運動低下、歩 行異常、腹臥、横 臥、鎮静及び消瘦 600 mg/kg 体重以 上で死亡例
	運動協調 性・筋弛緩 性(ロー ターロッ ド法及び 斜板法)	マウス	雄 12	0、100、300、 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重 投与群で落下例増 加
	ヘキソバ ルビター ル睡眠	マウス	雄 8～ 10	0、0.3、1、3、 10 (経口)	0.3	1.0	1.0 mg/kg 体重投 与群で睡眠時間延 長
	体温	ラット	雄 8	0、100、300、 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重 投与群で体温下降
呼吸・循環器系 麻酔下		イヌ	雄 3	0、1,000 (腹腔内)	—	1,000	呼吸数、呼吸振幅、 血流量及び心拍数 減少、血圧下降 1,000 mg/kg 体重 投与群で死亡例
自 律 神 経 系	摘出回腸 (<i>in vitro</i>)	モル モット	雄 4	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし 10^{-5} 以上でACh 及 び His 収縮抑制
	摘出子宮 (<i>in vitro</i>)	ラット	雌 5	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし 10^{-5} 以上でオキシ トシン収縮抑制
消化器系		マウス	雄 12	0、100、300、 1,000(経口)	1,000	>1,000	影響なし
血液凝固系		ラット	雄 9～ 10	0、100、300、 1,000(経口)	1,000	>1,000	影響なし

*：経口投与は 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、腹腔内投与はコーン油に懸濁して実施した。

—：最大無作用量は設定されず

7. 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）を用いた混餌投与（原体：0、40、250 及び

1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 1,500 ppm 投与群では 4 週間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）が実施された。

表 27 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		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	19.9	121
	雌	3.5	21.4	129

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量⁷増加が観察され、血液生化学的に ALP 値の有意な増加を伴っていた。これらの変化は 4 週間休薬により回復した。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：19.9 mg/kg 体重/日、雌：21.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 28 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
1,500 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・摂餌量低下(投与 5 週以降) ・飲水量低下(投与 2 週以降) ・ALP 増加及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・摂餌量低下(投与 4 週以降) ・飲水量減少(投与 2 週以降) ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、200、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.34	13.0	50.7	105	214
	雌	1.67	16.7	65.7	131	275

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等、200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm

⁷ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(13.0 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (1.67 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 11、15)

表 30 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
3,000 ppm	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積) ・摂餌量低下[§](投与 0～13 週累積) ・尿中ケトン体増加	
1,500 ppm 以上	・BUN 増加 ・び慢性肝細胞肥大	・摂餌量低下[§](投与 0～13 週累積) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・び慢性肝細胞肥大^a
750 ppm 以上	・RBC、Hb[§] 及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 0～13 週累積)
20 ppm		毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

^a：1,500 ppm 投与群では増加傾向

(3) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、250 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	250 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.91	34.8	269
	雌	4.42	37.2	321

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄:3.91 mg/kg 体重/日、雌:4.42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、15）

表 32 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
2,000 ppm	・ ALT 増加 ・ T.Chol 減少 ・ 尿 pH 低下傾向[§] ・ 肝絶対重量増加	・ 体重減少(投与 1 週)及び体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 食事効率低下 ・ AST 及び ALT 増加 ・ TP 及び T.Chol 減少 ・ 尿 pH 低下傾向[§] ・ 肝細胞脂肪変性
250 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 8 週以降) ・ 食事効率低下 ・ AST 増加(250 ppm のみ)及び TP 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝絶対及び比重量増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（４）28 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）による 28 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 28 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.61	31.3	96.6	158
	雌	3.34	34.8	111	204

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量低下が認められ、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で白内障等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（3.61 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（34.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）（白内障のメカニズムに関しては [13.（1）] 参照）

表 34 28 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重減少(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・尿円柱増加	・体重減少(投与 1 週以降) ・摂餌量低下(投与 1 週以降) ・PLT 増加傾向[§] ・肝比重量増加
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制[§](投与 5 週以降) ・水晶体混濁(白内障)^{§ §}	・体重増加抑制[§](投与 5 週以降) ・ALP 増加 ・水晶体混濁(白内障) ・不規則瞳孔縁、縮瞳 ・肝絶対重量増加(3,000 ppm のみ)
1,000 ppm 以上	・摂餌量低下(投与 1 週以降)	1,000 ppm 以下
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

^{§ §}：3,000 ppm 群は有意差はないが、投与の影響と判断した。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	3.4	16.4	51.2
	雌	0.63	3.7	19.4	44.3

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験においては、28 週間亜急性毒性試験 [7.(4)] で認められた白内障は認められなかった。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.4 mg/kg 体重/日、雌：3.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 36 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm		・摂餌量低下(投与 1 週以降)
500 ppm 以上	・ALP 増加	・体重増加抑制 [§] (投与 1 週以降)
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 80～90 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 37 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	0.96	24.1	124
	雌	0.64	1.27	32.8	170

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で PLT の減少等が、雌雄で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：1.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、15）

表 38 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・ 摂餌量低下(投与 1 週以降) ・ Ht、WBC 及び MCV 減少 ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ Alb 及び A/G 比増加 ・ Glob 減少 ・ 肝比重量増加	・ 摂餌量低下(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb、Ht、WBC 及び MCV 減少 ・ MCHC 増加 ・ 肝比重量増加
500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ PLT 減少 ・ 肝細胞肥大	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 肝細胞肥大
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌投与（0、10、30、300、2,500/3,000 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 53 週後に各投与群の 10 匹を中間と殺し、投与 53 週後に 2,500/3,000 ppm（雌雄各 10 匹）及び 4,500 ppm 投与群（雄 10 匹）について 4 週間の回復試験が実施された。

表 39 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	30 ppm	300 ppm	2,500/3,000 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.51	4.56	46.3	423	819
	雌	1.90	5.63	57.8	513	—

—：投与開始 2～3 週間以内に全例死亡又は切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 41 に示されている。

4,500 ppm 投与群で投与開始 2～3 週間以内に雌で全例が、雄で 11 例が死亡又は切迫と殺された。2,500/3,000 ppm 投与群は当初投与量を 3,000 ppm で実施したが、投与開始後第 1 週に雌の 15 例が死亡又は切迫と殺されたため、第 2 週から投与量を 2,500 ppm に減じて実施された。

4,500 ppm 投与群の雄及び 2,500/3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫、4,500 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝単細胞壊死、肝細胞肥大等が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.56 mg/kg 体重/日、雌：5.63 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、15）

（肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生メカニズムについては、[13. (4)] を参照）

表 40 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
4,500 ppm*	・ Eos 減少 ・ ALP 増加	・切迫と殺(全例)(投与 2～3 週間以内)
2,500/3,000 ppm 以上	・ 体重減少(投与 1 週) ・ ALT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝巣状/多発性巣状壊死、肝脂肪変性及び胆汁うっ滞	・ 体重減少(投与 1 週) ・ Neu 増加 ・ Lym 及び Eos 減少 ・ ALT 及び SDH 増加 ・ 肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大、肝脂肪変性及び胆汁うっ滞
300 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ SDH 増加 ・ 肝単細胞壊死、肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：雌は投与 3 週までの所見。

表 41 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄						雌				
	0	10	30	300	2,500/ 3,000	4,500	0	10	30	300	2,500/ 3,000
検査動物数	70	60 ^a	60	60	70	70	60	60 ^a	60	60	70
肝細胞腺腫	4/70	10/60	8/60	9/60	13/70*	20/70**	0/60	0/60	0/60	1/60	16/70**
肝細胞癌	1/70	0/60	1/60	0/60	5/70	13/70*	0/60	0/60	1/60	0/60	4/70

^a : 1 例が自己融解のため検査できなかった。* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher の検定)

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口投与 (原体 : 0、25、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1.0%CMC 水溶液) 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 42 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雄で前肢の握力低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で一般状態の変化 (つま先歩行等) 等がみられたことから、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、15)

表 42 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
2,000 mg/kg 体重	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削瘦、脊椎上方彎曲、脇腹凹み及び鎮静	・体重増加抑制 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削瘦、脊椎上方彎曲、脇腹凹み及び鎮静 ・テールフリック潜時の延長 ・自発運動量の減少
200 mg/kg 体重以上	・前肢握力低下	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌投与 (0、40、250 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 43 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		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	17.3	107
	雌	3.2	19.5	120

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群で雌雄とも低体重、肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：17.3 mg/kg 体重/日、雌：19.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,500 ppm 投与群雄で後肢握力低下が認められたことから、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm（17.3 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm（120 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 44 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・低体重(投与 2 週以降) ・後肢握力低下(投与 2 週以降) ・肝絶対及び比重量増加	・低体重(投与 3 週以降) ・摂餌量低下(投与 9 週以降) ・肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

10. 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）を用いた混餌投与（0、25、250 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.79	17.7	172
		雌	1.99	19.6	192
	F ₁ 世代	雄	1.55	15.9	170
		雌	1.76	17.9	185

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制及び摂餌量低下がみられ、2,500 ppm 投与群の児動物の雄で生後 4 日生存率の低下が、また雄雌ともに低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 250 ppm（P 雄：17.7 mg/kg 体重/日、P 雌：19.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：15.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.9 mg/kg 体重/日）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、15）

表 46 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	2,500 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）
	250 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	2,500 ppm	・ 低体重 ・ 生後 4 日生存率低下	・ 低体重	・ 低体重	・ 低体重
	250 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

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、2、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 100 mg/kg 体重/日以上投与群で流産（妊娠 7 日以降）、体重増加抑制（妊娠 6～15 日）及び摂餌量低下（妊娠 7 日以降）が認められた。

胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重減少傾向がみられ、胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数の減少）が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では 100 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、15）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口投与（原体：0、1、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：3%コーンスターチ溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例、妊娠 18 日）、流産（2 例、妊娠 18 及び 24 日）、体重増加抑制（妊娠 7～10 日以降）及び摂餌量低下（妊娠 7～10 日以降）が認められた。

胎児では 75 mg/kg 体重/日投与群で内臓奇形（馬蹄腎：1 例、潜在眼球：1 例）が認められたが、各 1 例の発生であり、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日投与群において流産等が認められ、胎児では 75 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、15）

1 1. 遺伝毒性試験

ジフェノコナゾール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 核異常誘発性試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 47 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で有意に構造的染色体異常が増加したが、マウスの骨髓細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びその他の試験において陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、15、31、32）

表 47 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	①340～5,447 µg/プレート(+/-S9) ②85～1,362 µg/プレート(+/-S9) ③156～5,000 µg/プレート(+/-S9) (WP2 uvrA、TA98、TA100) ④1.56～100 µg/プレート(+/-S9) (TA1535、TA1537)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ⁺)	①8～80 µg/mL(-S9) ②15～150µg/mL(-S9) ③12～120 µg/mL(-S9) ④5～50 µg/mL(+S9) ⑤3～30 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5～40.0 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①5～75 µg/mL(-S9) ②5～62 µg/mL(+S9) ③1～10 µg/mL(-S9) ④5～50 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	①22.0～34.4 µg/mL(-S9) ②34.4～67.1 µg/mL(+S9) ③22.0～34.4 µg/mL(-S9) ④34.4～83.9 µg/mL(+S9)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	①26.3～59.3 µg/mL(-S9) ②11.7～26.3 µg/mL(+S9) ③2.3～11.7 µg/mL(-S9) ④7.8～17.6 µg/mL(+S9)	陽性 ¹⁾
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.25～31.25 µg/mL	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.46～50 µg/mL	陰性
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	0.08～10 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	Tif-MAGf マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	①1,600 mg/kg 体重(強制経口投与)(投与 16、24 及び 48 時間に採取) ②400～1,600 mg/kg 体重(強制経口投与)(24 時間後に採取)	陰性
	核異常誘発性試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌雄各 3 匹)	250～1,000 mg/kg 体重/日(2 日間強制経口投与)(投与終了 24 時間後に採取)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾：代謝活性化系存在下において陽性であった。

12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ジフェノコナゾール（原体）のウサギ及びラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 48 に示されている。（参照 2、15）

表 48 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ¹⁾	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,010	>2,010	症状及び死亡例なし
吸入 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：立毛、彎曲姿勢、呼吸困難及び自発運動量低下 死亡例なし
		>3,290	>3,290	

¹⁾：溶媒はエタノールを用いた。

²⁾：4 時間ばく露（エアロゾル）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、15、28、29）

(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Bil、Glob 及び血液中カルシウムの減少、A/G 比の増加が認められ、同投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15、30）

(4) 22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 22 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 49 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、15）

表 49 22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ カリウム低下	・ 摂餌量低下 ・ Neu 増加 ・ Lym 減少 ・ T.Bil 増加、クロール低下 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 心、腎及び肝比重量増加 ・ 肝細胞空胞化
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

13. その他の試験

(1) 18 週間白内障確認試験（イヌ）

イヌを用いた 28 週間亜急性毒性試験 [7. (4)] で認められた白内障について再現性の確認を行うため、ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）に混餌投与して 18 週間白内障確認試験が実施された。投与期間及び投与量は表 50 に示されている。

表 50 18 週間白内障確認試験（イヌ）における投与期間及び投与量

試験日数		1～8 日	9～21 日	9～63 日	64～127 日
投与量(ppm)		6,000	3,000	3,000	4,000
1 群 (雌雄各 1 匹)	雄	61.6		106	124
	雌	36.1		83	109
2 群 (雌雄各 2 匹)	雄	53.9	103		
	雌	33.5	100		

/: 該当なし

両群ともに嘔吐（1 日目）及び粘液便（1 群：1、6 及び 9 週目、2 群：10 週目）が、第 2 群に下痢（14 週目）が認められたが、死亡は認められなかった。両群で第 1 週（6,000 ppm 投与中）に体重減少及び摂餌量低下が認められ、雌では第 2 週にも認められた。

全動物を対象とした間接検眼鏡による眼科学的検査において水晶体に異常は認められなかった。血液学的、血液生化学的、臓器重量及び肉眼的病理各検査において異常は認められなかった。病理組織学的検査においても、検体投与に関連した炎症性又は変性性眼病変は認められなかった。

本試験において、白内障の誘発を示唆する所見又は症状は認められなかったが、28 週間亜急性毒性試験に比べて投与期間が短く、試験動物数及び検体摂取量も低かった。本試験の結果をもって本剤がイヌに白内障を誘発しないと結論づけることはできないと考えられた。（参照 2、15）

(2) 若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験

イヌを用いた 28 週間反復経口投与毒性試験 [7. (4)] において水晶体の混濁 (白内障) が認められたので、ほかの動物種における白内障誘発性の有無を検討するため、Hisex ニワトリ (9 日齢、一群雌雄各 5 羽、対照群及び陽性対照群：雌雄各 3 羽) を用いた混餌投与 (0 及び 5,000 ppm ; 平均検体摂取量は雄で 376 mg/kg 体重/日、雌で 442 mg/kg 体重/日) による 56 日間の白内障誘発性確認試験が実施された。陽性対照群には 2,4-ジニトロフェノールを 2,500 ppm 混餌投与した。

病理組織学的検査では、ジフェノコナゾール投与群の雄 3 羽及び雌 1 羽で水晶体赤道部又は前面の上皮細胞の軽度の腫脹及び／又は水晶体後面の被膜下又は外側皮質内の線維の壊死が認められ、初期の白内障を示唆する所見と考えられた。対照群ではこのような変化は認められず、陽性対照群においては、雄 2 羽で水晶体後面の被膜下の線維が壊死し、軽度の白内障を示唆する所見と考えられた。陽性対照群の雌 1 羽に水晶体赤道部の上皮細胞の軽度の腫脹が認められた。

これらのことから、試験に使用したニワトリは白内障誘発性物質に対し感受性があることが確認され、ジフェノコナゾールは若齢ニワトリに白内障を誘発すると考えられた。(参照 11、15)

(3) 肝臓における酵素誘導試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [8. (3)] において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増加したが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (2)] においては肝細胞腺腫及び肝臓癌の発生は認められなかったことから、マウスにおけるジフェノコナゾールの肝臓への影響と回復性を調べるため、ICR マウス (一群雄 9 匹) にジフェノコナゾールを 14 日間強制経口投与 (0、1、10、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) して、肝臓における酵素誘導試験が実施された。また、4 週間の回復試験を実施した。陽性対照として、PB 及び 3-MC を腹腔内投与、NAF を経口投与し比較した。

酵素誘導試験結果概要は表 51 に示されている。

各種酵素活性は MORPHINE、1-NAPHTHOL、FAD 及び GST を除き、検体投与により有意な酵素活性の増加が認められたが、回復試験では対照群と同等であった。テストステロン水酸化体の水酸化の位置では 7 α -位を除く全ての水酸化体で増加したが、回復試験では対照群と同等であった。

部位別 testosterone hydroxylase 誘導並びに lauric acid hydroxylase の活性データより、ジフェノコナゾールはバルビタールに類似した誘導をされると考えられた。

スペクトル相互作用試験では、いずれの投与群も Type II の示差スペクトルが認められ、ミクロゾーム結合能は 400 mg/kg 体重/日投与群で NAF 投与群より高く、PB 及び 3-MC 投与群より低く、400 mg/kg 体重/日投与で誘導される高親和性部位は、いずれの比較化合物でも誘導されるものではなかった。

免疫組織化学的検査では、Cyp1a ではジフェノコナゾールの全ての投与群で誘導

は認められず、Cyp3a では 400 mg/kg 体重/日投与群で増加し、Cyp4a ではジフェノコナゾールで発現が抑制された。

電子顕微鏡検査では、ジフェノコナゾールの 400 mg/kg 体重/日投与群では、滑面小胞体膜及び粗面小胞体膜の増生が顕著で、粗面小胞体膜の乱れが認められた。回復試験では対照群との差はなかった。

ジフェノコナゾールは、100 mg/kg 体重/日以上でバルビタール型及び/又はステロイド型の可逆的酵素誘導作用を示す可能性が考えられた。（参照 2、15）

表 51 各投与群で認められた所見

投与量	ジフェノコナゾール	PB	3-MC	NAF
		(40 mg/kg 体重/日)	(80 mg/kg 体重/日)	(50 mg/kg 体重/日)
400 mg/kg 体重/日	・ mEH 増加 ・ 16β-OH-T 増加	・ ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加	・ ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加	・ ミクロソームたんぱく濃度増加 ・ mEH、
100 mg/kg 体重/日以上	・ ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加 ・ EROD 及び 11-OH 増加 ・ 2β-OH-T、16α-OH-T 及び未同定 T 代謝物増加	・ mEH、 ・ 1-NAPHTHOL、 ・ EROD、PROD 及び 11-OH 増加 ・ 6β-OH-T、 ・ 15β-OH-T、 ・ 6α-OH-T、 ・ 16α-OH-T、 ・ アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加	・ EROD 及び PROD 増加 ・ 12-OH 減少 ・ 15β-OH-T、 ・ 6α-OH-T、 ・ 16α-OH-T、 ・ アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加	・ 1-NAPHTHOL、 ・ 11-OH、12-OH 及び FAD 増加 ・ 6β-OH-T、 ・ 15β-OH-T、 ・ 6α-OH-T、 ・ 7α-OH-T、 ・ 16α-OH-T、 ・ アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加
10 mg/kg 体重/日以上				
1 mg/kg 体重/日以上	・ PROD 増加 ・ 12-OH 減少(1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・ 6β-OH-T、15β-OH-T、 ・ 6α-OH-T 及びアンドロステンジオン増加			

T：テストステロン、-OH-T：水酸化テストステロン

（４）発がんメカニズム検討試験

18 か月間発がん性試験（マウス）〔8.（3）〕において、4,500 ppm 投与群の雄及び 2,500/3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫、4,500 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が増加したことから、発がんメカニズム検討試験が実施された。

① マウス、ラット及びヒト CAR を用いた CAR3 転写活性化検討試験（*in vitro*）

マウス、ラット及びヒトにおける CAR 活性化物質としての作用を検討するため、3 型アイソフォーム CAR3 の cDNA 発現ベクターと対応するレポーター遺伝子を導

入したサル腎臓由来 COS-1 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験（処理濃度：1～30 $\mu\text{mol/L}$ ）が実施された。

ラット、マウス又はヒト CAR3 を介するジフェノコナゾールの活性化作用は表 53 に示されている。

DMSO（溶媒対照）に対するジフェノコナゾールの活性変化率はマウス CAR3 では最大 17.3 倍であった。ラット CAR3 では最大 1.66 倍であったが統計学的に有意ではなかった。ヒト CAR3 に対する活性化作用は認められなかった。

本試験において、ジフェノコナゾール処理によるマウス CAR3 活性の増加が認められたことから、ジフェノコナゾールにはマウスに対して CAR 直接的活性化作用があると考えられたが、ヒト CAR では認められなかった。ラット CAR に対する検体の直接的活性化能は明確にならなかったが、活性化傾向は認められた。（参照 62、72、73）

表 53 ラット、マウス又はヒト CAR3 を介するジフェノコナゾールの活性化作用

	ジフェノコナゾール 濃度($\mu\text{mol/L}$)	細胞生存率 ^a	CAR3 活性変化率 ^b
ラット CAR3	1	85.9	1.10
	3	84.5	1.09
	10	78.3**	1.29
	30	73.1**	1.66
マウス CAR3	1	118	1.45
	3	101	3.36
	10	97.2	10.3**
	30	87.2	17.3**
ヒト CAR3	1	115	1.04
	3	99.1	1.06
	10	94.6	0.994
	30	84.4	0.799

** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

^a : 3 連で実施し、DMSO 処理した細胞の発光量平均値を 100 とした場合の値

^b : 4 連で実施し、DMSO 処理での標準化ルシフェラーゼ活性平均値を 1 とした場合の変化率

② マウス、ラット及びヒト PXR を用いた PXR 転写活性化検討試験 (*in vitro*)

マウス、ラット及びヒトにおける PXR 活性化物質としての作用を検討するため、PXR のリガンド結合ドメインを転写因子 Gal4 の DNA 結合ドメインに融合させた発現ベクターとそれに対応するレポーター遺伝子を導入したヒト胎児由来腎臓 (HEK) 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験（処理濃度：13.7～30,000 nmol/L ）が実施された。

ラット、マウス又はヒト PXR を介するジフェノコナゾールの活性化作用は表 54 に示されている。

ヒト及びラット PXR において統計学的に有意なアゴニスト活性の増加は認められなかった。マウス PXR では 1,110 nmol/L で統計学的に有意な PXR 活性増加(1.8 倍)を示したが、濃度相関性は認められず、いずれの濃度でも DMSO (溶媒対照) の 2 倍を超える活性化反応はみられなかった。

本試験において、ヒト及びラット PXR において統計学的に有意なアゴニスト活性の増加は認められず、マウス PXR では活性の増加は認められたが濃度相関性は認められなかったことから、ジフェノコナゾールには、ヒト、ラット及びマウス PXR の活性化作用はないと考えられた。(参照 62、72、74)

表 54 ラット、マウス又はヒト PXR を介するジフェノコナゾールの活性化作用

	ジフェノコナゾール 濃度(nmol/L)	細胞生存率 ^a	PXR 活性変化率 ^b
ラット PXR	13.7	100	1.1
	41.2	100	0.93
	123	101	1.1
	370	101	1.0
	1,110	98	1.0
	3,330	101	1.0
	10,000	95	0.42**
	30,000	88	0.20**
マウス PXR	13.7	97	1.2
	41.2	99	1.2
	123	97	1.3
	370	99	1.5
	1,110	101	1.8**
	3,330	101	1.4
	10,000	98	1.0
	30,000	97	0.61
ヒト PXR	13.7	97	1.1
	41.2	98	0.96
	123	99	0.77
	370	99	1.1
	1,110	100	1.1
	3,330	101	1.4
	10,000	92	1.3
	30,000	89	0.56

** : p<0.01 (Dunnett 検定)

a : DMSO 処理した細胞の発光量を 100 とした場合の値

b : DMSO 処理での細胞の発光量をを 1.0 とした場合の変化率

③ マウス Cyp2b 及び Cyp3a 阻害試験 (*in vitro*)

PB 投与 ICR 雄マウスから調製した肝ミクロソームにジフェノコナゾールを添加

(原体：0.01～300 $\mu\text{mol/L}$) して、マウスの PROD 活性 (Cyp2b) 及び BQ 活性 (Cyp3a) 阻害能が検討された。

ジフェノコナゾールの Cyp2b 及び Cyp3a 活性阻害能 (マウス) は表 55 に示されている。

ジフェノコナゾールは PROD 活性及び BQ 活性を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.37 $\mu\text{mol/L}$ 、6.91 $\mu\text{mol/L}$ であった。

本試験において、ジフェノコナゾール処理による PROD 活性及び BQ 活性の低下が認められたことから、ジフェノコナゾールにはマウス Cyp2b 及び Cyp3a 酵素活性の阻害作用があると考えられた。また、Cyp3a に比べて Cyp2b の活性阻害が強いことが示唆された。(参照 62、72、75)

表 55 ジフェノコナゾールの Cyp2b 及び Cyp3a 活性阻害能 (マウス)

ジフェノコナゾール 添加濃度($\mu\text{mol/L}$)	PROD 活性 ^a (% control)	BQ 活性 ^a (% control)
0.01	105	81.3
0.03	74.6	60.4 ^b
0.1	75.7	91.5
0.3	46.0	97.3
1	48.2	79.7
3	21.0	61.3
10	14.3	41.9
30	11.7	24.2
100	2.9	16.3
300		4.9
IC_{50} 値($\mu\text{mol/L}$)	0.37	6.91

/: 該当なし

a: ジフェノコナゾール無添加の溶媒対照での酵素活性を 100 とした。

b: 異常値と考えられたため、解析から除外した。

④ 男性ヒト培養肝細胞を用いた酵素及び DNA 合成誘導試験 (*in vitro*)

男性ヒト初代培養肝細胞にジフェノコナゾールを処理 (原体：0.5～8 $\mu\text{mol/L}$) して、ヒトの PROD 活性 (CYP2B)、BQ 活性 (CYP2B/3A)、BQ 活性 (CYP3A)、複製 DNA 合成誘導 (BrdU 取り込み) 及び細胞毒性 (細胞内 ATP 変化) の可能性について検討された。陽性対照として PB 処理群 (処理濃度：10～1,000 $\mu\text{mol/L}$)、複製 DNA 合成の陽性対照として EGF 処理群 (処理濃度：25 ng/mL) が設置された。

ジフェノコナゾールの男性ヒト培養肝細胞における酵素及び DNA 合成に対する影響は表 56 に示されている。

ATP 濃度は 6 $\mu\text{mol/L}$ 以上で低下した。顕微鏡検査では 8 $\mu\text{mol/L}$ で肝細胞数の減少及び細胞密度の低下が認められ、細胞毒性が確認された。肝細胞 S 期標識率は 4

μmol/L までの濃度で影響は認められなかったが、8 μmol/L では低下し、複製 DNA 合成の増加は確認されなかった。酵素活性については 0.5 μmol/L 以上で PROD 活性の増加、2 μmol/L 以上で BROD 活性の増加が認められた。BQ 活性は 4 μmol/L までの濃度で影響は認められなかったが、6 μmol/L 以上では低下した。

本試験において、男性ヒト初代培養肝細胞における 8 μmol/L までのジフェノコナゾールばく露では、複製 DNA 合成の増加は認められなかった。しかし、PROD 及び BROD 活性が増加したことから、それぞれ CYP2B 及び CYP2B/3A 誘導が認められた。一方、BQ 活性は、低濃度では変化がなく、細胞毒性がみられる高濃度で低下した。（参照 62、72、76）

表 56 ジフェノコナゾールの男性ヒト培養肝細胞における
酵素及び DNA 合成に対する影響

化合物	濃度 (μmol/L)	ATP	S 期標識 率	PROD 活 性	BROD 活 性	BQ 活性
陽性対照 PB	10	104	101	99.0	121	124
	100	107	95.8	126	208*	187**
	1,000	94.6	114	217**	423**	249**
ジフェノコナ ゾール	0.5	111	93.5	211**	175	138
	1	112	96.8	163	158	132
	2	102	117	178*	217*	127
	4	92.2	105	306**	352**	88.0
	6	75.0**	85.0	292**	234**	33.3**
	8	49.1**	53.4*	208**	259**	19.8**
陽性対照 EGF	25 ng/mL		647**			

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)、/ : 該当なし
表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

⑤ ICR マウス培養肝細胞を用いた酵素活性、mRNA レベル及び DNA 合成誘導試験 (*in vitro*)

試験 1 として ICR 雄マウスの初代単層培養肝細胞にジフェノコナゾールを処理（原体：0.5～12.5 μmol/L）して、Cyp2b10 及び Cyp3a11 mRNA 量の増加、複製 DNA 合成誘導（BrdU 取り込み）及び細胞毒性（細胞内 ATP 変化）の可能性について検討された。また試験 2 として同様の処理後、酵素活性（PROD、BROD、BQ）及び細胞毒性（細胞内 ATP 変化）の可能性について検討された。陽性対照として PB 処理群（処理濃度：10～1,000 μmol/L）、複製 DNA 合成の陽性対照として EGF 処理群（処理濃度：25 ng/mL）が設置された。

ジフェノコナゾールの ICR マウス培養肝細胞における酵素、mRNA 及び DNA 合成に対する影響は表 57 に示されている。

ATP 枯渇で示される細胞毒性は認められなかった。S 期標識率は 1 μmol/L 以上

の濃度で有意に増加した。Cyp2b10 mRNA 量が 8 $\mu\text{mol/L}$ 以上で有意に、Cyp3a11 mRNA 量が 12.5 $\mu\text{mol/L}$ で減少した。肝細胞の酵素活性については PROD 活性及び BROD 活性に影響は認められなかったが、BQ 活性は濃度依存的に、8 $\mu\text{mol/L}$ 以上で有意に増加した。

本試験において、ICR 雄マウス培養肝細胞における 12.5 $\mu\text{mol/L}$ までのジフェノコナゾールばく露では、複製 DNA 合成の増加が認められたが、Cyp2b10 又は Cyp3a11 mRNA 量は増加しなかった。PROD 活性及び BROD 活性に変化は認められなかったが、BQ 活性 (Cyp3a) は濃度依存的に増加した。(参照 62、72、77)

表 57-1 ジフェノコナゾールの ICR マウス培養肝細胞における
酵素、mRNA 及び DNA 合成に対する影響 (試験 1)

化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞内 ATP ^a	S 期標識率 ^a	Cyp2b10 mRNA ^b	Cyp3a11 mRNA ^b
陽性対照 PB	10	99.0	116	0.90	1.01
	100	95.2	134*	1.67**	1.84**
	1,000	100	128	3.32**	6.51**
ジフェノコナゾール	0.5	100	121	0.99	1.25
	1	103	138*	1.08	1.14
	2	104	145**	1.11	1.24
	4	103	154**	1.27	1.33
	8	112**	159**	0.62*	1.00
	12.5	116**	170**	0.43**	0.68 ^c
陽性対照 EGF	25 ng/mL		777**		

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)、/ : 該当なし

a : 表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

b : 表中の数字は対照群平均値を 1 として換算した値の平均値

c : 統計学的に有意ではなかったが、減少と判断された。

表 57-2 ジフェノコナゾールの ICR マウス培養肝細胞における
酵素、mRNA 及び DNA 合成に対する影響（試験 2）

化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞内 ATP	PROD 活性	BROD 活性	BQ 活性
陽性対照 PB	10	92.3*	106	109	93.0
	100	90.9**	146	128	111
	1,000	101	373**	461**	361**
ジフェノコナ ゾール	0.5	104	104	120	87.0
	1	96.9	103	101	116
	2	101	83.3	87.5	96.6
	4	107	99.6	106	161
	8	122**	103	109	193**
	12.5	102	91.8	104	229**

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

⑥ ドナー由来ヒト培養肝細胞を用いた酵素及び DNA 合成誘導試験 (*in vitro*)

男女各 1 例のドナー由来のヒト初代培養肝細胞にジフェノコナゾールを 96 時間処理 [原体 : $0.1 \sim 8 \mu\text{mol/L}$ (男性ドナー由来細胞)、 $0.05 \sim 4 \mu\text{mol/L}$ (女性ドナー由来細胞)] して、酵素活性 (PROD、BROD)、複製 DNA 合成誘導 (BrdU 取り込み) 及び細胞毒性 (細胞内 ATP 変化) の可能性について検討された。また陽性対照として PB 処理群 (処理濃度 : $10 \sim 1,000 \mu\text{mol/L}$)、複製 DNA 合成の陽性対照として EGF 処理群 (処理濃度 : 25 ng/mL) が設置された。

ジフェノコナゾールのドナー由来ヒト培養肝細胞における酵素及び複製 DNA 合成に対する影響は表 58 に示されている。

ジフェノコナゾール $2 \mu\text{mol/L}$ (女性ドナー由来細胞) 又は $8 \mu\text{mol/L}$ (男性ドナー由来細胞) の検体ばく露により明らかな細胞毒性が認められ、細胞内 ATP 濃度は有意に減少 (20%以上) した。肝臓の酵素活性について BROD 活性 (CYP2B/3A 活性) は女性で有意に増加したが、PROD 活性及び S 期標識率に影響は認められなかった。

本試験において、ヒト初代培養肝細胞における $8 \mu\text{mol/L}$ (男性)、 $4 \mu\text{mol/L}$ (女性) までのジフェノコナゾールばく露では、細胞増殖は認められなかった。(参照 62、72、78)

表 58-1 ジフェノコナゾールのドナー由来ヒト培養肝細胞における
酵素及び複製 DNA 合成に対する影響（男性）

化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞内 ATP	PROD 活性	BROD 活性	S 期標識率
陽性対照 PB	10	91.2**	84.0	113	75.8
	100	91.0**	91.1	117	101
	1,000	80.9***	165	222***	93.0
ジフェノコナ ゾール	0.1	92.7*	96.8	93.7	84.2
	0.5	95.6	128	106	92.7
	1	86.4***	107	125	110
	2	86.7***	59.7	111	99.5
	4	82.8***	#	73.7	98.1
	8	64.3***	44.3	65.3	#
陽性対照 EGF	25 ng/mL				381***

* : $p<0.05$ 、** : $p<0.01$ 、*** : $p<0.001$ (Dunnett 検定、EGF は Student の t 検定)、/ : 該当なし、

: 細胞毒性のため測定せず。

表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

表 58-2 ジフェノコナゾールのドナー由来ヒト培養肝細胞における
酵素及び複製 DNA 合成に対する影響（女性）

化合物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞内 ATP	PROD 活性	BROD 活性	S 期標識率
陽性対照 PB	10	78.2***	95.0	105	88.2
	100	80.4***	88.3	153	95.9
	1,000	73.8***	106	216**	99.2
ジフェノコナ ゾール	0.05	81.7***	88.2	145	104
	0.1	90.6	110	116	98.1
	0.5	80.6***	98.1	142	91.9
	1	96.6	118	173**	100
	2	72.3***	134	211***	95.2
	4	45.9***	77.0	242***	#
陽性対照 EGF	25 ng/mL				1,100***

* : $p<0.05$ 、** : $p<0.01$ 、*** : $p<0.001$ (Dunnett 検定、EGF は Student の t 検定)、/ : 該当なし、

: 細胞毒性のため測定せず。

表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

⑦ ICR 及び C57BL/6J 雄マウスを用いたトキシコキネティクス検討試験

トキシコキネティクスを異なるマウス系統間で比較するため、ICR マウス又は C57BL/6J マウス（一群雄各 5 匹）に、ジフェノコナゾールを単回及び 7 日間経口投与（原体：0、15、45、150 及び 400 mg/kg 体重/日、C57BL/6J マウスのみ 0、

15 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）又は単回静脈内投与（原体：1 mg/kg 体重、溶媒：DMSO/PEG400/生理食塩水溶液）し、単回経口投与及び単回静脈内投与では投与当日に、7 日間経口投与では投与 7 日目に経時的に採血して、トキシコキネティクス検討試験が実施された。また、一般状態及び体重に対する影響については全ての投与群において、肝臓に対する影響（血液生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査）及び肝酵素活性に対する影響については 7 日間経口投与群において比較検討された。

ジフェノコナゾールの ICR 及び C57BL/6J 雄マウスにおける単回又は 7 日間投与で認められた影響は表 59 に示されている。

いずれの投与群においても一般状態に検体投与の影響は認められなかった。7 日間経口投与試験の結果、ICR マウス及び C57BL/6J マウスともに 150 mg/kg 体重/日以上でグリコーゲン減少、小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。

ジフェノコナゾールの単回経口投与、単回静脈内投与及び 7 日間経口投与による血中薬物動態学的パラメータは表 60 に示されている。

単回及び 7 日間経口投与試験において、両系統ともに投与 7 日目の血中濃度は 1 日目と比較して低値であり、150 mg/kg 体重/日以上で代謝誘導を示唆する蓄積比（7 日目 $AUC_{(0-\tau)}$ / 1 日目 $AUC_{(0-\tau)}$ ）0.5 未満が認められたが、単回静脈内投与では、いずれの系統のマウスとも血中の検体は投与後 2 時間後まで検出され、投与後 4～8 時間後で消失した。

ジフェノコナゾールの ICR 及び C57BL/6J 雄マウスにおける 7 日間経口投与による代謝酵素及び mRNA に対する影響は表 61 に示されている。

両系統ともに 150 mg/kg 体重/日以上で総 P450 量の増加が認められ、ICR マウスでは 45 mg/kg 体重/日以上、C57BL/6J マウスでは 150 mg/kg 体重/日で PROD 活性、BROD 活性及び BQ 活性の増加が認められた。両系統ともに 15 mg/kg 体重/日以上で肝 Cyp2b10 mRNA 量の増加が、ICR マウスでは 45 mg/kg 体重/日以上、C57BL/6J マウスでは 15 mg/kg 体重/日以上で肝 Cyp3a11 mRNA 量の増加が認められた。

本試験において、ICR 雄マウスと C57BL/6J 雄マウスにおけるジフェノコナゾール投与による肝臓への影響及びトキシコキネティクスに系統間差は認められなかった。（参照 62、72、79）

表 59 ジフェノコナゾールの ICR 及び C57BL/6J 雄マウスにおける単回又は 7 日間投与で認められた影響

投与経路	投与期間	投与群	ICR マウス	C57BL/6J マウス
経口	7 日間	400 mg/kg 体重/日	・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化	
		150 mg/kg 体重/日以上	・肝比重量増加 ・グリコーゲン減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・グリコーゲン減少 ・小葉中心性肝細胞肥大
		45 mg/kg 体重/日	45 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	
		15 mg/kg 体重/日		毒性所見なし
	単回	400 mg/kg 体重	毒性所見なし	
		150 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし
静脈内	単回	1 mg/kg 体重	・体重減少（投与 1 日後）	・体重減少（投与 1 日後）

/: 該当なし

表 60 ジフェノコナゾールの単回経口投与、単回静脈内投与及び 7 日間経口投与による血中薬物動態学的パラメータ

投与経路		経口						静脈内	
投与期間		7 日間						単回	
投与量 (7 日間: mg/kg 体重/日、単回: mg/kg 体重)		15		45	150		400	1	
マウス系統		ICR	C57BL/6J	ICR	ICR	C57BL/6J	ICR	ICR	C57BL/6J
T _{max} (hr)	1 日目	0.5-2.0	0.5-1.0	0.5-1.0	1.0-2.0	1.0-4.0	1.0-4.0	—	—
	7 日目	0.50-1.0	0.0-1.0	1.0	1.0	1.0	1.0-2.0	—	—
C _{max} (ng/mL)	1 日目	316	424	1,470	13,600	5,190	15,502	—	—
	7 日目	165	267	342	2,700	1,980	3,183	—	—
AUC _(0-tlast) (hr・ng/mL)	1 日目	2,550	2,330	5,550	82,200	35,000	112,000 ^b	214	758
	7 日目	2,170	2,010	2,690	6,430	7,560	13,000	—	—
AUC _{(0-inf)_pred} (hr・ng/mL)	1 日目	2,910	2,620	5,690	83,500	35,300	124,000 ^a	242	945
	7 日目	3,140	2,300	4,180	7,072 ^a	8,120	13,300	—	—
%AUC _{extrap_pred}	1 日目	13	11	2	2	1	1 ^a	12	14
	7 日目	31	14	25	2 ^a	9	3	—	—
AUC _(0-tau) 7 日目/1 日目		0.9	0.9	0.5	0.1	0.2	0.1	—	—

—: 該当なし

^a: 3 個体の平均値

^b: 4 個体の平均値

表 61-1 ジフェノコナゾールの ICR 及び C57BL/6J 雄マウスにおける
7 日間経口投与による代謝酵素に対する影響

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	総 P450 量		PROD 活性		BROD 活性		BQ 活性	
	ICR マウス	C57BL/6J マウス	ICR マウス	C57BL/6J マウス	ICR マウス	C57BL/6J マウス	ICR マウス	C57BL/6J マウス
15	173	134	169	386	300	878	125	122
45	182	/	1,350**	/	2,560*	/	141*	/
150	373**	368**	2,830**	5440**	6,700**	11,100**	231**	184**
400	458**	/	4,170**	/	10,700**	/	244**	/

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定)、/ : 該当なし
表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

表 61-2 ジフェノコナゾールの ICR 及び C57BL/6J 雄マウスにおける
7 日間経口投与による mRNA に対する影響

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	Cyp2b10 mRNA		Cyp3a11 mRNA		Gadd45b mRNA	
	ICR マウス	C57BL/6J マウス	ICR マウス	C57BL/6J マウス	ICR マウス	C57BL/6J マウス
15	11.2*	52.2*	1.26	1.36*	0.22	0.26*
45	76.1**	/	1.77*	/	0.38	/
150	187**	438***	3.49***	2.31***	0.26	3.24
400	248***	/	4.28***	/	2.73	/

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Dunnett 検定)、/ : 該当なし
表中の数字は対照群平均値を 1 として換算した値の平均値

⑧ *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス及び *hCAR/hPXR* 雄マウスを用いたトキシコキネティクス検討試験

トキシコキネティクスを異なるマウス系統間で比較するため、ジフェノコナゾールを *Car/Pxr* 二重欠損マウス又は *hCAR/hPXR* マウス（一群雄各 5 匹）に単回及び 7 日間経口投与（原体：0、15、150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）又は *Car/Pxr* 二重欠損マウス、*hCAR/hPXR* マウス又は C57BL/6NTAc 野生型マウス（一群雄各 5 匹）に単回静脈内投与（原体：1 mg/kg 体重、溶媒：DMSO/PEG400/生理食塩水溶液）し、単回経口投与及び単回静脈内投与では投与当日に、7 日間経口投与では 7 日目に経時的に採血して、トキシコキネティクス検討試験が実施された。また、一般状態及び体重に対する影響については全ての投与群において、肝臓に対する影響（血液生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査）及び肝酵素活性に対する影響については 7 日間経口投与群において比較検討された。

ジフェノコナゾールの *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス又は *hCAR/hPXR* 雄マウスにおける単回又は 7 日間投与で認められた影響は表 62 に示されている。

いずれの投与群においても一般状態に検体投与の影響は認められなかった。単回又は7日間経口投与試験の結果、*hCAR/hPXR* マウスでは150 mg/kg 体重/日で肝絶対重量及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞脂肪空胞化並びにグリコーゲン減少が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは認められなかった。

ジフェノコナゾールの単回経口投与、単回静脈内投与及び7日間経口投与による血中薬物動態学的パラメータは表63に示されている。

単回及び7日間経口投与試験において、両系統ともに7日目の血中濃度は1日目と比較して低値であり、15及び150 mg/kg 体重/日で蓄積比（7日目 $AUC_{(0-\tau)}$ / 1日目 $AUC_{(0-\tau)}$ ）が、それぞれ *Car/Pxr* 二重欠損マウスでは0.6及び0.5、*hCAR/hPXR* マウスでは0.8及び0.4であった。また7日間投与後の15及び150 mg/kg 体重/日の $AUC_{(0-t_{last})}$ の差は、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは約45倍、*hCAR/hPXR* マウスでは約21倍であり、投与量比（10倍）よりも大きかった。単回静脈内投与では、いずれの系統のマウスとも血中の検体は、投与後4～8時間以内に消失した。

ジフェノコナゾールの *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス又は *hCAR/hPXR* 雄マウスにおける7日間投与による代謝酵素及びmRNAに対する影響は表64に示されている。

肝臓の総P450量では投与に関連した影響は認められなかった。*hCAR/hPXR* マウスでは150 mg/kg 体重/日でPROD活性、BROD活性及びBQ活性の増加が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは認められなかった。*hCAR/hPXR* マウスでは150 mg/kg 体重/日でCyp2b10 mRNA量及びCyp3a11 mRNA量の増加が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは変動を示さなかった。

本試験において、ジフェノコナゾールの肝臓への影響は機能的CAR及びPXRの存在に依存することが示唆された。（参照62、72、80）

表62 ジフェノコナゾールの *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス又は *hCAR/hPXR* 雄マウスにおける単回又は7日間投与で認められた影響

投与経路	投与期間	投与群	<i>Car/Pxr</i> 二重欠損マウス	<i>hCAR/hPXR</i> マウス	C57BL/6NTAc 野生型マウス
経口	7日間	150 mg/kg 体重/日	・体重減少（投与7日後）	・肝絶対及び比重量増加 ・グリコーゲン減少 ・肝細胞脂肪空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大	
		15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	
	単回	150 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし	
静脈内	単回	1 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

/: 該当なし

表 63 ジフェノコナゾールの単回経口投与、単回静脈内投与及び7日間経口投与による
血中薬物動態学的パラメータ

投与経路		経口				静脈内		
投与期間		7日間				単回		
投与量(7日間:mg/kg 体重/ 日、単回:mg/kg 体重)		15		150		1		
マウス系統		<i>Car/Pxr</i> <i>r</i> 二重 欠損	<i>hCAR/hPXR</i>	<i>Car/Pxr</i> <i>r</i> 二重 欠損	<i>hCAR/hPXR</i>	<i>Car/Pxr</i> <i>r</i> 二重 欠損	<i>hCAR/hPXR</i>	C57BL /6J
$T_{\max}$ (hr)	1日目	0.5-1.0	0.5-1.0	2.0	0.5-2.0	—	—	—
	7日目	0.5-4.0	0.5	1.0-2.0	1.0-2.0	—	—	—
$C_{\max}$ (ng/mL)	1日目	164	124	4,010	4,570	—	—	—
	7日目	111	227	2,020	2,220	—	—	—
$AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ (hr·ng/mL)	1日目	396	366	23,800	15,400	1,950 ^a	754	2,850 ^c
	7日目	254	293	11,300	6,140	—	—	—
$AUC_{(0-\infty)_{\text{pred}}}$ (hr·ng/mL)	1日目	775 ^b	1,480 ^a	24,800	15,700	1,970 ^a	1,310 ^b	3,140 ^c
	7日目	799 ^a	882 ^a	12,100	6,190	—	—	—
%AUC _{extrap_{-pred}}	1日目	6 ^b	2 ^a	2	1	<1 ^a	3 ^b	7 ^c
	7日目	5 ^a	3 ^a	6	1	—	—	—
$AUC_{(0-\tau)}$ 7日目/1日目		0.6	0.8	0.5	0.4	—	—	—

—: 該当なし

^a: 1個体の平均値

^b: 2個体の平均値

^c: 3個体の平均値

表 64-1 ジフェノコナゾールの *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス又は *hCAR/hPXR* 雄マウス
における7日間経口投与による代謝酵素に対する影響

	総 P450 量		PROD 活性		BROD 活性		BQ 活性	
投与量 (mg/kg 体重/ 日)	<i>Car/Pxr</i> 二重欠 損マウ ス	<i>hCAR/hPXR</i> マウ ス	<i>Car/Pxr</i> 二重欠 損マウ ス	<i>hCAR/hPXR</i> マウ ス	<i>Car/Pxr</i> 二重欠 損マウ ス	<i>hCAR/hPXR</i> マウ ス	<i>Car/Pxr</i> 二重欠 損マウ ス	<i>hCAR/hPXR</i> マウ ス
15	85.5	108	117	61.4	123	68.8	88.5	92.9
150	117	115	136	186 ^a	138	232 ^{**}	98.0	155 ^{**}

^{**}: $p < 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

^a: 統計学的に有意ではなかったが、増加と判断された。

表 64-2 ジフェノコナゾールの *Car/Pxr* 二重欠損雄マウス又は *hCAR/hPXR* 雄マウス
における 7 日間経口投与による mRNA に対する影響

投与量 (mg/kg 体 重/日)	Cyp2b10 mRNA		Cyp3a11 mRNA		Gadd45b mRNA	
	<i>Car/Pxr</i> 二 重欠損マ ウス	<i>hCAR/hPXR</i> マウス	<i>Car/Pxr</i> 二 重欠損マ ウス	<i>hCAR/hPXR</i> マウス	<i>Car/Pxr</i> 二 重欠損マ ウス	<i>hCAR/hPXR</i> マウス
15	0.50	1.46	1.26	3.19	0.90	2.39
150	0.25	12.9 ^a	1.20	2.69 ^{**}	0.83	2.51

^{**} : p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数字は対照群平均値を 1 として換算した値の平均値

^a : 統計学的に有意ではなかったが、増加と判断された。

⑨ ICR 野生型、C57BL/6NTAc 野生型及び *Car/Pxr* 二重欠損雄マウスを用いた肝細胞増殖及び肝酵素誘導検討試験

肝細胞増殖及び肝酵素誘導を異なるマウス系統間で比較するため、ジフェノコナゾールを ICR 野生型、C57BL/6NTAc 野生型及び *Car/Pxr* 二重欠損マウス（一群雄各 12 匹）に 7 日間経口投与（原体：0、150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、肝細胞の酵素活性（PROD、BROD、EROD、BQ、LAH 形成）及び複製 DNA 合成誘導（BrdU 取り込み）の可能性について検討された。また陽性対照として PB 経口投与群（80 mg/kg 体重/日、溶媒：生理食塩液）が設定された。

ジフェノコナゾールの ICR、C57BL/6NTAc 及び *Car/Pxr* 二重欠損雄マウスにおける 7 日間投与による肝細胞の酵素及び細胞増殖に対する影響は表 65 に示されている。

C57BL/6NTAc マウスの 1 例が小腸内血液貯留のためと殺されたが、当該例を除き、ジフェノコナゾールを投与したその他の動物の一般状態、体重及び血液生化学検査に影響は認められなかった。最終投与 24 時間後の血中濃度は、いずれも概ね定量限界以下であった。ICR マウス及び C57BL/6NTAc マウスでは 150 mg/kg 体重/日で肝臓の絶対重量及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは認められなかった。

ICR マウス及び C57BL/6NTAc マウスでは PROD 活性、BROD 活性、EROD 活性及び BQ 活性の誘導、LAH 形成の軽度誘導が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは LAH 形成の軽度誘導のみが認められた。

ICR マウス、C57BL/6NTAc マウス及び *Car/Pxr* 二重欠損マウスの全てで BrdU 標識率の増加が認められた。陽性対照の PB 投与群では ICR マウス及び C57BL/6NTAc マウスで増加が認められたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスに影響は認められなかった。

本試験において、ICR マウス及び C57BL/6NTAc マウスの両野生型マウスでは核内ホルモン受容体である CAR 及び PXR 活性化の可能性が推察されたが、*Car/Pxr* 二重欠損マウスでは CAR 及び PXR 活性化の可能性は示唆されなかった。（参照

62、72、81)

表 65 ジフェノコナゾールの ICR、C57BL/6NTAc 及び Car/Pxr 二重欠損雄マウス
における 7 日間投与による肝細胞の酵素及び細胞増殖に対する影響

項目	PROD 活性(Cyp2b)			BROD 活性(Cyp2b/3a)		
マウス系統	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損
ジフェノコ ナゾール 150 mg/kg 体重/日	3,010**	2,910**	66.4	6,380**	5,080**	50.3*
PB 80 mg/kg 体 重/日	14,700**	10,100**	98.9	13,300**	7,800**	83.0*

項目	EROD 活性(Cyp1a)			BQ 活性(Cyp3a)		
マウス系統	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損
ジフェノコ ナゾール 150 mg/kg 体重/日	225**	279**	100	230**	253**	83.9
PB 80 mg/kg 体 重/日	400**	470**	78.1**	391**	265**	110

項目	LAH 形成(Cyp4a)			BrdU 標識率		
マウス系統	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損	ICR	C57BL/6 NTAc	Car/Pxr 二重欠損
ジフェノコ ナゾール 150 mg/kg 体重/日	144**	200**	222**	690**	677**	287** a
PB 80 mg/kg 体 重/日	144**	102	127	897**	983**	123

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnett 検定、BrdU 標識率は Student の t 検定)

表中の数字は対照群平均値を 100 として換算した値の平均値

BrdU 標識率 : () 内の数字は各溶媒対照群平均値を 100 として各測定値を換算した平均値

a : 有意差は対照群の標識率の低値に起因すると考えられた。

＜ジフェノコナゾール投与によるマウス肝細胞腫瘍の発生機序についてのまとめ＞

マウス肝細胞腺腫及び肝細胞癌に関して機序検討試験が実施された。発がんメカニ

ズム検討試験の結果 [13. (4)] から、ジフェノコナゾールのマウスにおける肝腫瘍の発生頻度増加は、CAR 応答性の増殖促進が関与していると考えられた。

CAR 活性化に対する反応は、マウスとヒトでは質的に異なっており、ジフェノコナゾールは、マウスでは CAR の強力な転写活性化因子である一方、ヒトでは CAR の転写活性化因子ではなかった。また、マウス及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ジフェノコナゾールによる PROD 活性及び BROD 活性の増加がマウス、ヒトとも認められ、CAR 活性化により生じる事象に質的な違いは認められなかったが、マウス肝細胞では細胞増殖を促進したのに対して、ヒト肝細胞では細胞増殖を引き起こさないことが確認された。

これらの結果を総合的に判断し、ジフェノコナゾール投与によるマウス肝細胞腫瘍の発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。（参照 62、72）

（5）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、200、1,000 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）による、28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群（一群雌 10 匹）としてシクロフォスファミドの強制経口投与（10 mg/kg 体重/日）群が設定された。

表 66 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	3	35	177	247

1,000 ppm 以上投与群及び陽性対照群で肝絶対及び補正重量⁸の増加が認められ、小葉中心性肝細胞肥大及び門脈周囲性肝細胞空胞化が認められた。

1,000 ppm 以上投与群及び陽性対照群において、IgM の低値が認められたが、検体投与群においては脾臓及び胸腺に重量変化及び病理組織学的変化が認められないことから、IgM の低値は免疫機能の抑制ではないと考えられた。

本試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照 15、33）

⁸ 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験

（1）急性毒性試験

代謝物 C 及び D を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 67 に示されている。（参照 2、15）

表 67 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 C 及び D）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 C	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雄 5 匹	2,310		自発運動低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、体重増加抑制、横臥及び前胃肥厚 死亡例：腺胃出血 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

/：該当なし

2. 遺伝毒性試験

主として動物、植物並びに土壌由来の代謝物である C、D 及び G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 68 に示されたとおり、全て陰性であった。（参照 2、15）

表 68 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	①51.2～5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
代謝物 D			②156～5,000 µg/mL(+/-S9)	
代謝物 G		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.3～2,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬・添加物「ジフェノコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。第6版の改訂に当たっては、厚生労働省から植物代謝試験（小麦）、作物残留試験（国内：みかん、かぼす等、海外：とうもろこし、ラズベリー等）、動物体内動態試験（ヒト及びラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 比較代謝試験）、発がんメカニズム検討試験の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したジフェノコナゾールを用いた植物代謝試験の結果、主要残留成分はいずれも未変化のジフェノコナゾールであった。可食部又は家畜の飼料として利用される部位において、10%TRR を超える代謝物として代謝物 C+D が小麦子実で、D が小麦茎葉で、D+E が小麦茎葉で、E がばれいしょ塊茎で、G+I が小麦子実で、J が小麦子実で、K がトマト完熟果実、ばれいしょ塊茎、小麦子実及び小麦茎葉で、L が小麦子実及び小麦茎葉で認められた。

国内におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はパセリ（茎葉）の 18.2 mg/kg、代謝物 D 及び D+E の最大残留値はりんご（果実）の 0.02 mg/kg、代謝物 G は全て定量限界未満であった。また、海外におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K、L 及び P を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はとうがらし（葉）の 13.2 mg/kg、代謝物 J の最大残留値はクランベリー（果実）の 0.01 mg/kg、代謝物 K の最大残留値はいんげんまめ（乾燥子実）の 2.5 mg/kg、代謝物 L の最大残留値はきゅうり及びいんげんまめ（乾燥子実）の 0.03 mg/kg、代謝物 P の最大残留値は、ポップコーン（乾燥子実）の 0.0408 mg/kg であった。また、添加物としては、ジフェノコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はばれいしょ（塊茎）の 3.58 mg/kg であった。

¹⁴C で標識したジフェノコナゾールの家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）の結果、ヤギでは代謝物 B、D、D のグルクロン酸抱合体、D の硫酸抱合体、G のグリシン抱合体及び J が、ニワトリでは代謝物 B、D 及び J が 10%TRR を超えて認められ、そのほか未変化のジフェノコナゾールが 0.5%TRR～18.4%TRR 検出された。

畜産物残留試験（乳牛及びニワトリ）の結果、全ての組織において未変化のジフェノコナゾールよりも代謝物 D が多く検出され、ジフェノコナゾールの最大残留値は肝臓（乳牛）における 0.03 µg/g、代謝物 D の最大残留値は肝臓（乳牛）における 0.66 µg/g、代謝物 J の最大残留値は卵（ニワトリ）における 0.065 µg/g であった。

¹⁴C で標識したジフェノコナゾールのラットを用いた動物体内動態試験の結果、血中濃度は投与後 0.5～4 時間で T_{max} に達し、吸収率は低用量群で 88.1%～91.5%、高用量群で 41.6%～59.4% であった。低用量投与群では、投与後 48 時間に 75%TAR～98%TAR が、高用量投与群では投与後 120 時間に 89.6%TAR～102%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中の代謝物には 10%TAR を超える代謝物は認められなかったが、代謝物 J が検出された。糞中の主要代謝物は F 及び N で、ほかに B、D 及び M が認められた。肝臓中の主要代謝物は G

が認められた。

各種毒性試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの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。また、メカニズム試験の結果から、ジフェノコナゾール投与によるマウス肝細胞腫瘍の発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

植物代謝試験において C+D、D、D+E、E、G+I、J、K 及び L が、家畜代謝試験において B、D、D のグルクロン酸抱合体、D の硫酸抱合体、G のグリシン抱合体及び J がそれぞれ 10%TRR を超える代謝物として認められた。このうち B、D、G 及び J はラットにおいても検出される代謝物であった。また、代謝物 C は、急性経口毒性はジフェノコナゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物 E は代謝物 D の配糖体、代謝物 I は代謝物 G の水酸化代謝物であり、代謝物 K（トリアゾールアラニン）及び代謝物 L（トリアゾール酢酸）の経口毒性はジフェノコナゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であった（参照 82）。一方で、乳牛及びニワトリの畜産物残留試験において全ての組織でジフェノコナゾールよりも代謝物 D で高い残留値が認められていることから、農産物中のばく露評価対象物質をジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。

各試験の無毒性量等は表 69 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 70 にそれぞれ示されている。

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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ジフェノコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。なお、この値は母動物の体重増加抑制を根拠としたウサギの発生毒性試験における無毒性量 25 mg/kg 体重/日からも支持される。

ADI	0.0096 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< 参考 >

< JMPR (2007 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< EFSA (2011 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.16 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)	15.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA (2015 年) >

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

aRfD	0.25 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<APVMA (1990 年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 3、83～86)

表 69 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⁾			
			JMPR	豪州*	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、40、250、1,500 ppm	20	雄：3.3 雌：3.5	雄：19.9 雌：21.4	雄：3.3 雌：3.5
		雄：0、3.3、19.9、 121 雌：0、3.5、21.4、 129	肝重量増加	肝重量及び ALP 増加	雌雄：肝絶対及 び比重量増加 等	雌雄：ALP 及 び肝重量増加
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、20、200、750、 1,500 、 3,000 ppm	雄：13.0 雌：16.7		雄：13.0 雌：1.67	雄：1.34 雌：1.67
		雄：0、1.34、13.0、 50.7、105、214 雌：0、1.67、16.7、 65.7、131、275	体重減少、肝 重量増加等		雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：体重増加抑 制	雌雄：肝絶対及 び比重量増加 等
	2 年間 慢性毒性/発が ん性併合試験	0、10、20、500、 2,500 ppm	1.0	1	雄：0.96 雌：1.27	雄：0.96 雌：1.27
		雄：0、0.48、0.96、 24.1、124 雌：0、0.64、1.27、 32.8、170	体重減少、 PLT 減少、 肝細胞肥大	体重増加抑 制、肝絶対重 量増加、肝細 胞肥大	雌雄：肝細胞肥 大等	雌雄：肝細胞肥 大
			(発がん性は 認められない)	(発がん性は 認められない)	(発がん性は認 められない)	(発がん性は認 められない)
	90 日間 亜急性神経毒 性試験	0、40、250、1,500 ppm	2.8		神経毒性 雄：17.3 雌：120	神経毒性、一般 毒性とも
		雄：0、2.8、17.3、 107 雌：3.2、19.5、 120	後肢握力低 下		雄：後肢握力低 下 雌：毒性所見な し 一般毒性 雄：17.3 雌：19.5 雌雄：肝絶対重 量及び比重量	雄：17.3 雌：19.5 肝絶対重量及 び比重量増加 雄：後肢握力低 下

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	豪州*	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
					増加等	
	2 世代 繁殖試験	0、25、250、2,500 ppm	P 雄 : 11.5 P 雌 : 13.3 F ₁ : 14.1	12.5	親動物及び児 動物	P 雄 : 17.7 P 雌 : 19.6
		P 雄 : 0、1.79、 17.7、172 P 雌 : 0、1.99、 19.6、192 F ₁ 雄 : 0、1.55、 15.9、170 F ₁ 雌 : 0、1.76、 17.9、185	F ₁ : 14.1 P : 体重増加 抑制 F ₁ : 体重減 少及び体重 増加抑制 (繁殖能に対 する影響は 認められな い)	体重減少、摂 餌量低下、精 巣及び卵巣 比重量増加 (繁殖能に対 する影響は 認められな い)	P 雄 : 17.7 P 雌 : 19.6 F ₁ 雄 : 15.9 F ₁ 雌 : 17.9 親動物 雌雄 : 体重増加 抑制及び摂餌 量低下 児動物 雄 : 生後 4 日生 存率の低下 雌雄 : 低体重 (繁殖能に対 する影響は 認められな い)	F ₁ 雄 : 15.9 F ₁ 雌 : 17.9 P : 体重減少、 摂餌量低下 F ₁ : 生後 4 日生 存率低下、体重 減少 (繁殖能に対 する影響は 認められな い)
	発生毒性試験	0、2、20、100、 200	母動物 : 20 胎児 : 100 母動物 : 体重 減少 胎児 : 化骨変 異	母動物 : 20 化骨変異	母動物 : 20 胎児 : 100 母動物 : 流涎、 体重増加抑制 及び摂餌量低 下 胎児 : 体重減少 傾向、胸椎椎体 二分、胸椎椎体 片側性化骨等 の骨化遅延及 び肋骨数の増 加とそれに伴 う椎骨数の変 動(胸椎数の増	母動物 : 20 胎児 : 100 母動物 : 体重増 加抑制等 胎児 : 化骨数変化等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	豪州*	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	加及び腰椎数の減少) (催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、250、2,000 ppm 雄:0、3.91、34.8、 269 雌:0、4.42、37.2、 321		3.3 肝絶対及び 比重量増加、 小葉中心性 肝細胞腫大	雄: 3.91 雌: 4.42 雌雄: 小葉中心 性肝細胞肥大 等	雄: 3.91 雌: 4.42 雌雄: 小葉中心 性肝細胞腫大
		0、10、30、300、 2,500/3,000、 4,500 ppm 雄:0、1.51、4.56、 46.3、423、819 雌:0、1.90、5.63、 57.8、513、—		4.7 体重増加抑 制、肝重量増 加、肝細胞肥 大 肝細胞腺腫 及び肝細胞 癌増加	5 体重減少、 ALP 増加、 肝絶対及び 比重量増加 肝細胞腺腫、 肝細胞癌発 現増加	雄: 4.56 雌: 5.63 雄: 肝単細胞壊 死、肝細胞肥大 等 雌: 肝絶対及び 比重量増加等 雌雄: 肝細胞腺 腫/肝細胞癌増 加
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物: 25 胎児: 75 母動物: 体重 減少 胎児: 所見な し (催奇形性は認められない)	母動物: 25 胎児: 75 (催奇形性は認められない)	母動物: 25 胎児: 25 母動物: 流産等 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)	母動物: 25 胎児: 75 母動物: 流産、 体重及び摂餌 量低下 (催奇形性は認められない)
イヌ	28 週間 亜急性毒性試 験	0、100、1,000、 3,000、6,000 ppm 雄:0、3.61、31.3、	31.3 体重増加抑 制、白内障、	35 水晶体混濁、 ALP 増加及	雄: 3.61 雌: 34.8 雄: 摂餌量低下	雄: 3.61 雌: 34.8 雄: 摂餌量低下

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	豪州*	食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
		96.6、158 雌:0、3.34、34.8、 111、204	ALP 増加	び肝比重量 増加	雌：白内障等	雌：肝絶対及び 比重量増加
	1 年間 慢性毒性試験	0、20、100、500、 1,500 ppm			雄：3.4 雌：3.7	雄：3.4 雌：3.7
		雄：0、0.71、3.4、 16.4、51.2 雌：0、0.63、3.7、 19.4、44.3			雄：ALP 増加 雌：体重増加抑制	雄：ALP 増加 雌：体重増加抑制
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096
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	ラット 2 年 間慢性毒性/ 発がん性併 合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発が ん性併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発が ん性併合試験

*: 豪州の値は NOEL (無作用量)

ADI : 許容一日摂取量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量

/ : 該当なし

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。

表 70 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	0、1,000、2,000、 3,000	雌雄：－ 雌雄：活動低下、運動失調等
	急性神経毒性試験	0、25、200、2,000	雄：25 雄：前肢握力低下
	発生毒性試験	0、2、20、100、200	母動物：100 母動物：摂餌量低下(妊娠 7 日以降)及 び体重増加抑制(妊娠 8 日以降)
マウス	急性毒性試験①	0、400、600、890、 1,340、2,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、よろめき歩行等
	急性毒性試験②	1,000、2,000	雌雄：－ 雌雄：立毛、円背位、呼吸困難等
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物：25 母動物：体重増加抑制(妊娠 7～10 日)
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量が設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	モノヒドロキシ体 (OH-CGA 169374)	1-[2-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル}-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
C	ケトン体 (CGA 205734)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	アルコール体 (CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
E	代謝物 D の配糖体	—
F	モノヒドロキシアルコール体 (OH-CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
G	カルボキシ体 (CGA 189138)	2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸
H	メチルカルボキシ体 (CGA 190978)	メチル=2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンカルボキシラート
I	モノヒドロキシカルボキシ体	2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)安息香酸
J	トリアゾール (CGA71019)	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾールアラニン (CGA131013)	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾールアラニン
L	トリアゾール酢酸 (CGA 142856)	1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール酢酸
M	3-クロロ-4-ヒドロキシ体	1-[2-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル}-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール
N	3-クロロ-4-ヒドロキシアルコール体	1-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
O	ヒドロキシ酢酸体 (OH-acetic acid-169374) (NOA448731)	2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシ酢酸
P	トリアゾール乳酸	2-ヒドロキシ-3-[1 <i>H</i> 1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロピオン酸
原体混在物-2	—	—

—：化学名の記載なし。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ACh	アセチルコリン
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)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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)]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
AUC _(0-tau)	投与期間終了時までの薬物濃度曲線下面積
AUC _(0-tlast)	最終測定点までの薬物濃度曲線下面積
AUC _{(0-inf)_pred}	無限の薬物濃度曲線下面積計算値
AUC _{extrap_pred}	最終測定点から無限大までの外挿による AUC _{inf} の百分率
Bil	ビリルビン
BQ	ベンジルオキシキノリン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
BUN	血液尿素窒素
CAR	構成的アンドロスタン受容体
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
EFSA	欧州食品安全機関
EGF	上皮成長因子
Eos	好酸球数
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FAD	脂肪酸 <i>B</i> オキシダーゼ
G6P	グルコース-6-リン酸
G6PDH	グルコース-6-リン酸脱水素酵素
Gadd45b	成長停止及び DNA 損傷誘導性たん白質 45b
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)
His	ヒスタミン

略称	名称
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IgM	イムノグロブリン M
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LAH	12-水酸化ラウリン酸
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンタ
Lym	リンパ球数
3-MC	3-メチルコランスレン
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
mEH	ミクロゾーム分画分中のエポキシドヒドラーゼ
MORPHINE	モルヒネ基質の UDP-グルクロン酸転移酵素
NADP	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NAF	ナフェノピン
1-NAPHTHOL	1-ナフトール基質の UDP-グルクロン酸転移酵素
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PXR	プレグナン X 受容体
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
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
WBC	白血球数

<別紙３：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) [豆] 2012 年度	1	133 ^{EC}	2	7			0.01	0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
	1	157 ^{EC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
だいず (露地) [豆] 2015・2016 年度	1	125 ^{EC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
	1		2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
	1		2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 1990 年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				29	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				44	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [葉部] 1990 年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.06	0.06	0.07	0.07
				29	0.03	0.03	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.02	0.02
	1	125 ^{EC}	3	21	0.39	0.38	0.19	0.18
				29	0.22	0.22	0.06	0.06
				44	0.10	0.10	0.03	0.03
てんさい (露地) [根部] 1991 年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.04	0.04	0.02	0.02
				29	0.07	0.06	0.01	0.01
				44	0.01	0.01	0.02	0.02
	1	125 ^{EC}	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) [葉部] 1991 年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.38	0.38	0.27	0.27
				29	0.33	0.32	0.43	0.42
				44	0.17	0.17	0.22	0.22
	1	125 ^{EC}	3	21	0.13	0.12	0.17	0.16
				28	0.07	0.07	0.11	0.11
				35	0.06	0.06	0.04	0.04
てんさい (露地) [根部] 2001 年度	1	125 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				21	0.01	0.01	0.01	0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 2003 年度	1	158 ^{WP}	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	158 ^{WP}	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
てんさい (露地) [根部] 2008 年度	1	250 ^{EC}	3	3	0.06	0.06	0.08	0.08
				7	0.06	0.06	0.06	0.06
				14	0.04	0.04	0.05	0.04
	1	250 ^{EC}	3	3	0.05	0.04	0.25	0.25
				7	0.04	0.04	0.09	0.09
				14	0.03	0.03	0.06	0.06
てんさい (露地) [根部] 2009 年度	1	84 ^{EC}	3	3 ^a	0.02	0.02	0.03	0.02
				7	0.01	0.01	0.02	0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	84 ^{EC}	3	3 ^a	0.01	0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
キャベツ (露地) [葉球] 2006 年度	1	100～ 150 ^{SG}	3	3 ^a	0.24	0.24	0.14	0.14
				7 ^a	0.03	0.03	0.06	0.06
				14	0.04	0.04	0.04	0.04
	1	100～ 150 ^{SG}	3	3 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7 ^a	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラ ガス (施設) [若茎] 2016 年度	1	224 ^{WDG}	2	1			0.17	0.17
				3			0.05	0.05
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
	1	278 ^{WDG}	2	1			0.15	0.14
				3			0.03	0.02
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
パセリ (施設) [茎葉] 2011 年度	1	100 ^{WDG}	2	3			7.08	6.82
				7			5.66	5.63
				14			1.81	1.76
				21			2.69	2.66
				28			0.71	0.70
	1	100 ^{WDG}	2	3			18.2	17.7
				7			12.8	12.6
				14			4.00	4.00
				21			1.85	1.85
				28			1.27	1.24
セルリー (施設) [茎葉] 2006 年度	1	150 ^{WDG}	3	1	2.80	2.74	3.53	3.46
				7	1.82	1.82	1.76	1.72
				14	0.57	0.57	0.82	0.80
	1	150 ^{WDG}	3	1	1.77	1.74	1.31	1.30
				7	1.57	1.56	1.09	1.08
				14	1.06	1.04	0.89	0.88
トマト (露地) [果実] 2004 年度	1	100～ 150 ^{WDG}	3	1	0.13	0.12	0.11	0.10
				7	<0.05	<0.05	0.07	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	100～ 150 ^{WDG}	3	1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				7	0.09	0.09	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 2007 年度	1	150 ^{SG}	3	1	0.17	0.17	0.18	0.16
				7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.11	0.11	0.12	0.12
				21	0.06	0.06	0.07	0.06
	1	150 ^{SG}	3	1	0.11	0.11	0.13	0.12
				7	0.09	0.09	0.10	0.10
				14	0.11	0.10	0.09	0.08
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
ピーマン (施設) [果実] 2005 年度	1	100 ^{WDG}	3	1	0.27	0.27	0.33	0.32
				7	0.22	0.22	0.24	0.22
				14	0.12	0.12	0.07	0.07
	1	100 ^{WDG}	3	1	0.53	0.53	0.47	0.46
				7	0.21	0.20	0.20	0.20
				14	0.02	0.02	0.03	0.02
なす (施設) [果実] 2005 年度	1	65～ 100 ^{WDG}	3	1	0.03	0.03	0.06	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	65～ 100 ^{WDG}	3	1	0.09	0.09	0.11	0.11
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2004 年度	1	100～ 125 ^{WDG}	3	1	0.07	0.07	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	100～ 125 ^{WDG}	3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2007 年度	1	150～ 265 ^{SG}	3	1	0.05	0.05	0.04	0.04
				3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 265 ^{SG}	3	1	0.07	0.06	0.06	0.06
				3	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぼちゃ (露地) [果実] 2005 年度	1	150 ^{WDG}	3	1 ^a	0.07	0.06	0.08	0.08
				3	0.05	0.05	0.07	0.07
				7	0.06	0.06	0.03	0.03
	1	150 ^{WDG}	3	1 ^a	0.10	0.10	0.13	0.13
				3	0.09	0.09	0.08	0.08
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
すいか (施設) [果肉] 1996 年度	1	150 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.02
メロン (施設) [果肉] 1997 年度	1	150～ 206 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 206 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
しょうが (露地) [根茎] 2013 年度	1	95 ^{WDG}	3	3			0.01	0.01
				7			0.01	0.01
				14			0.01	0.01
	1	90 ^{WDG}	3	3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
しょうが (露地) [根茎] 2014 年度	1	96 ^{WDG}	3	3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			0.01	0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設・露地) [果肉] 2020 年度	6	247 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
		231 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
		228 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
		253 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
		243 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
		243 ^{SC}	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設・露地) [果皮] 2020 年度	6	247 ^{SC}	2	7			1.43	1.40
				14			1.12	1.11
				21			1.14	1.12
				28			1.31	1.31
		231 ^{SC}	2	7			1.06	1.04
				14			0.84	0.80
				21			0.76	0.76
				28			0.76	0.74
		228 ^{SC}	2	7			0.49	0.49
				14			0.38	0.38
				21			0.38	0.36
				28			0.36	0.36
		253 ^{SC}	2	7			1.00	1.00
				14			0.69	0.68
				21			0.69	0.66
				28			0.60	0.60
		243 ^{SC}	2	7			2.21	2.15
				14			1.64	1.64
				21			1.63	1.63
				28			1.54	1.52
		243 ^{SC}	2	7			1.42	1.38
				14			0.91	0.88
				21			0.98	0.96
				28			0.83	0.80

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設・露地) [全果実濃度] 2020 年度	6	247 ^{SC}	2	7				0.29 ^b
				14				0.23 ^b
				21				0.23 ^b
				28				0.30 ^b
		231 ^{SC}	2	7				0.25 ^b
				14				0.20 ^b
				21				0.20 ^b
				28				0.19 ^b
		228 ^{SC}	2	7				0.10 ^b
				14				0.08 ^b
				21				0.07 ^b
				28				0.08 ^b
		253 ^{SC}	2	7				0.18 ^b
				14				0.12 ^b
				21				0.13 ^b
				28				0.12 ^b
		243 ^{SC}	2	7				0.44 ^b
				14				0.35 ^b
				21				0.35 ^b
				28				0.34 ^b
		243 ^{SC}	2	7				0.31 ^b
				14				0.20 ^b
				21				0.23 ^b
				28				0.19 ^b
かぼす (露地) [果実] 2020 年度	1	264 ^{SC}	2	7			0.17	0.17
				14			0.13	0.12
				21			0.08	0.08
				28			0.05	0.05
すだち (露地) [果実] 2020 年度	1	266 ^{SC}	2	7			0.24	0.24
				14			0.16	0.16
				21			0.13	0.13
				28			0.11	0.11
ゆず (露地) [果実] 2020 年度	1	266 ^{SC}	2	7			0.15	0.14
				14			0.14	0.14
				21			0.10	0.10
				28			0.08	0.08

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 1988 年度	1	250～ 300 ^{WP}	3	14	0.23	0.23	0.16	0.16
				21	0.23	0.23	0.22	0.22
				31	0.05	0.05	0.06	0.06
				45	0.06	0.06	0.06	0.06
	1	250～ 300 ^{WP}	3	14	0.18	0.18	0.27	0.26
				21	0.09	0.08	0.16	0.16
				30	0.03	0.02	0.04	0.04
				45	0.03	0.02	0.02	0.02
りんご (露地) [果実] 1990 年度	1	250 ^{WP}	2	21	0.08	0.08	0.11	0.10
				30	0.09	0.08	0.07	0.06
				45	0.03	0.03	0.03	0.03
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	21	0.12	0.11	0.19	0.18
				30	0.07	0.06	0.11	0.10
				45	0.03	0.02	0.05	0.04
				60	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	250 ^{WP}	2	21	0.10	0.10	0.09	0.09
				30	0.04	0.04	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.04	0.04
				60	0.02	0.02	0.04	0.04
			3	21	0.12	0.12	0.07	0.07
				30	0.07	0.06	0.09	0.09
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.06	0.06
りんご (露地) [果実] 1991 年度	1	250 ^{WP}	2	45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.03	0.02	<0.01	<0.01
	1	250 ^{WP}	2	45	0.01	0.01	0.02	0.02
				59	0.02	0.02	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 1991 年度	1	250～ 300 ^{WP}	2	45	0.04	0.04	0.03	0.03
				60	0.05	0.05	0.03	0.03
			3	28	0.06	0.06	0.17	0.16
				43	0.14	0.14	0.11	0.10
	1	250～ 300 ^{WP}	2	45	0.02	0.02	0.04	0.04
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.09	0.08
				46	0.07	0.07	0.15	0.14

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [果実] 2012 年度	1	106 ^{SC}	3	14			0.09	0.08
				21			0.06	0.06
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	103 ^{SC}	3	14			0.06	0.06
				21			0.06	0.06
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	106 ^{SC}	3	14			0.14	0.14
				21			0.09	0.08
				28			0.05	0.05
				45			<0.05	<0.05
りんご (露地) [花おち、芯及 び果梗の基 部] 2012 年度	1	106 ^{SC}	3	14			0.08	0.06
				21			0.10	0.10
				28			0.15	0.14
				45			0.09	0.08
	1	103 ^{SC}	3	14			0.19	0.15
				21			0.10	0.09
				28			0.15	0.11
				45			0.06	0.06
	1	106 ^{SC}	3	14			0.11	0.10
				21			0.09	0.07
				28			0.14	0.14
				45			0.11	0.10
りんご (露地) [果実] 2015 年度	1	106 ^{SC}	3	14			0.09	0.09
				21			0.07	0.06
				28			0.10	0.10
				45			0.06	0.06
	1	106 ^{SC}	3	14			0.12	0.12
				21			0.10	0.10
				28			0.08	0.08
				45			<0.05	<0.05
	1	94 ^{SC}	3	14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) [花おち、芯及 び果梗の基 部] 2015 年度	1	106 ^{SC}	3	14			0.10	0.10
				21			0.11	0.11
				28			0.16	0.16
				45			0.14	0.14
	1	106 ^{SC}	3	14			0.24	0.24
				21			0.35	0.34
				28			0.21	0.20
				45			0.10	0.10
	1	94 ^{SC}	3	14			0.14	0.12
				21			0.11	0.10
				28			0.12	0.11
				45			0.10	0.08
日本なし (露地) [果実] 1988 年度	1	250 ^{WP}	3	14	0.04	0.04	0.02	0.02
				31	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 ^{WP}	3	14	0.16	0.16	0.17	0.16
				30	0.07	0.06	0.10	0.10
				45	0.04	0.04	0.03	0.03
日本なし (露地) [果実] 1990 年度	1	250 ^{WP}	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.05	0.04	0.04	0.04
				30	0.03	0.02	0.03	0.03
			3	30	0.05	0.04	0.02	0.02
				45	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	250 ^{WP}	2	21	0.15	0.14	0.12	0.12
				30	0.12	0.12	0.11	0.11
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	30	0.14	0.14	0.09	0.08
				45	0.05	0.05	0.05	0.05
日本なし (露地) [果実] 1991 年度	1	250 ^{WP}	3	30	0.04	0.04	0.06	0.06
				45	0.03	0.02	0.04	0.04
	1	0.4/樹 ^{WP}	3	30	0.12	0.12	0.24	0.24
				45	0.08	0.07	0.15	0.15

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地) [果実] 2012 年度	1	118 ^{SC}	3	14			0.09	0.09
				21			0.07	0.06
				28			0.06	0.06
				45			<0.05	<0.05
	1	113 ^{SC}	3	14			0.10	0.09
				21			0.06	0.06
				28			0.05	0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	94 ^{SC}	3	14			0.12	0.12
				21			0.10	0.08
				28			0.07	0.06
				45			<0.05	<0.05
なし (露地) [花おち、芯及 び果梗の基 部] 2012 年度	1	118 ^{SC}	3	14			0.07	0.06
				21			0.06	0.06
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	113 ^{SC}	3	14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	94 ^{SC}	3	14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
なし (露地) [果実] 2014 年度	1	109～ 110 ^{SC}	3	14			0.11	0.10
				21			0.07	0.06
				28			<0.05	<0.05
				42			<0.05	<0.05
	1	94 ^{SC}	3	14			0.10	0.10
				21			0.08	0.07
				28			0.07	0.07
				44			<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地) [芯(花おち、 芯及び果梗 の基部)] 2014 年度	1	109～ 110 ^{SC}	3	14			0.11	0.10
				21			0.08	0.08
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	94 ^{SC}	3	14			0.07	0.06
				21			0.07	0.06
				28			0.06	0.06
				45			<0.05	<0.05
なし (露地) [果実] 2015 年度	1	118 ^{SC}	3	14			0.05	0.05
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	106 ^{SC}	3	14			0.19	0.18
				21			0.15	0.14
				28			0.09	0.09
				45			0.05	0.05
	1	101 ^{SC}	3	14			0.07	0.06
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
なし (露地) [芯(花おち、 芯及び果梗 の基部)] 2015 年度	1	118 ^{SC}	3	14			0.07	0.06
				21			0.07	0.06
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	106 ^{SC}	3	14			0.13	0.12
				21			0.10	0.10
				28			<0.05	<0.05
				45			<0.05	<0.05
	1	101 ^{SC}	3	14			0.06	0.06
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				45			0.05	0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
マルメロ (露地) [果実] 2006 年度	1	225～ 350 ^{WDG}	3	1 ^a			0.22	0.22
				7			0.14	0.14
				14			0.13	0.12
	1	225～ 350 ^{WDG}	3	1 ^a			0.17	0.17
				7			0.17	0.17
				14			0.06	0.06
びわ (施設) [果肉] 2014 年度	1	156 ^{WDG}	3	21			0.01	0.01
				28			0.01	0.01
				35			<0.01	<0.01
	1		3	21	0.03	0.03		
				28	0.03	0.03		
				42	0.02	0.02		
びわ (施設) [果実(果梗及 び種子を除 去したもの、 果皮を含む)] 2014 年度	1	156 ^{WDG}	3	21			0.50	0.50
				28			0.53	0.51
				35			0.43	0.42
	1		3	21	0.19	0.19		
				28	0.20	0.20		
				42	0.11	0.11		
びわ ^c (施設) [果実(果梗を 除去したも の、果皮及び 種子を含む)] 2014 年度	1	156 ^{WDG}	3	21				0.43
				28				0.44
				35				0.37
	1		3	21		0.16		
				28		0.17		
				42		0.09		
もも (露地) [果肉] 1991 年度	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) [果肉] 1990 年度	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	0.01	0.01	0.01	0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) [果皮] 1991 年度	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	0.17	0.16	0.17	0.16
				21	0.15	0.14	0.15	0.15
				30	0.08	0.08	0.11	0.10
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
もも (露地) [果皮] 1990 年度	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	2.01	1.98	1.36	1.34
				21	1.37	1.36	1.67	1.61
				30	0.89	0.84	1.43	1.39
				45	0.16	0.16	0.16	0.15
もも (露地) [果実(果皮及 び種子を含 む)] 1991 年度	1	175～ 200 ^{WP}	3	14		0.03 ^d		0.03 ^d
				21		0.03 ^d		0.03 ^d
				30		0.02 ^d		0.02 ^d
				45		<0.01 ^d		<0.01 ^d
もも (露地) [果実(果皮及 び種子を含 む)] 1990 年度	1		3	14		0.20 ^d		0.22 ^d
				21		0.14 ^d		0.16 ^d
				30		0.10 ^d		0.15 ^d
				45		0.02 ^d		0.02 ^d
もも (露地) [果肉] 1995 年度	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.03	0.03
もも (露地) [果皮] 1995 年度	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	2.84	2.81	0.93	0.87
				4	2.10	2.04	0.95	0.94
				7	1.61	1.58	0.68	0.64
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	2.72	2.68	2.64	2.57
				3	2.28	2.22	1.13	1.02
				7	2.05	2.00	1.35	1.26

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) [果実(果皮及 び種子を含 む)] 1995 年度	1	250～ 350 ^{WP}	3	1		0.35 ^d		0.14 ^e
	1			4		0.23 ^d		0.17 ^e
				7		0.15 ^d		0.10 ^e
			3	1		0.32 ^d		0.42 ^e
	3			0.31 ^d		0.16 ^e		
	7			0.21 ^d		0.20 ^e		
もも (露地) [果肉] 2012 年度	1	75 ^{SC}	3	1		<0.05	<0.05	
				3		<0.05	<0.05	
				7		<0.05	<0.05	
				14		<0.05	<0.05	
	1	78 ^{SC}	3	1		<0.05	<0.05	
				3		<0.05	<0.05	
				7		<0.05	<0.05	
				14		<0.05	<0.05	
もも (露地) [果皮] 2012 年度	1	82 ^{SC}	3	1		0.37	0.36	
				3		0.31	0.30	
				7		0.28	0.28	
				14		0.27	0.26	
	1	78 ^{SC}	3	1		0.79	0.78	
				3		0.38	0.38	
				7		0.29	0.29	
				14		0.21	0.20	
もも ^f (露地) [果実(果皮及 び種子を含 む)] 2012 年度	1	82 ^{SC}	3	1				0.11
				3				0.10
				7				0.09
				14				0.08
	1	78 ^{SC}	3	1				0.14
				3				0.11
				7				0.08
				14				0.07
もも (露地) [果肉] 2015 年度	1	75 ^{SC}	3	1		<0.05	<0.05	
				3		<0.05	<0.05	
				7		<0.05	<0.05	
				14		<0.05	<0.05	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) [果皮] 2015 年度	1	75 ^{SC}	3	1			0.47	0.47
				3			0.31	0.30
				7			0.34	0.32
				14			0.09	0.08
もも ^f (露地) [果実(果皮及 び種子を含 む)] 2015 年度	1	75 ^{SC}	3	1				0.11
				3				0.08
				7				0.08
				14				0.05
ネクタリン (露地) [果実] 2004 年度	1	200 ^{WDG}	2	1			0.2	0.2
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200 ^{WDG}	2	1			0.3	0.3
				7			0.3	0.3
				14			0.2	0.2
ネクタリン (露地) [果実] 2012 年度	1	82 ^{SC}	2	1			0.34	0.34
				3			0.21	0.21
				7			0.21	0.20
				14			0.13	0.13
	1	78 ^{SC}	2	1			0.08	0.08
				3			0.07	0.06
				7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
ネクタリン (露地) [果実] 2014 年度	1	74 ^{SC}	2	1			0.10	0.10
				3			0.08	0.08
				7			0.06	0.06
	1	94 ^{SC}	2	1			0.09	0.08
				3			0.07	0.07
				7			0.06	0.06
	1	86 ^{SC}	2	1			0.15	0.15
				3			0.08	0.08
				7			0.07	0.07

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
あんず (露地) [果実] 2005 年度	1	200～ 250 ^{WDG}	3	1			0.4	0.4
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200～ 250 ^{WDG}	3	1			0.5	0.5
				7			0.3	0.3
				14			0.1	0.1
すもも (露地) [果実] 2004 年度	1	150～ 250 ^{WDG}	2	1			<0.1	<0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
	1	150～ 250 ^{WDG}	2	1			0.1	0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
うめ (露地) [果実] 1994 年度	1	133～ 167 ^{WP}	3	7	0.16	0.16	0.09	0.09
				14	0.05	0.04	0.05	0.05
				21	0.15	0.14	0.11	0.11
	1	133～ 167 ^{WP}	3	7	0.24	0.23	0.24	0.24
				14	0.03	0.02	0.06	0.06
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
うめ (露地) [果実] 2008 年度	1	150～ 200 ^{WDG}	3	1	1.19	1.16	1.16	1.14
				3	1.01	0.99	0.96	0.94
				7	0.73	0.73	0.62	0.60
	1	150～ 200 ^{WDG}	3	1	0.40	0.38	0.41	0.41
				3	0.43	0.42	0.40	0.38
				7	0.28	0.28	0.21	0.20
おうとう (露地) [果実] 1996 年度	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	0.74	0.72	0.73	0.68
				3	0.49	0.48	0.60	0.56
				7	0.21	0.20	0.31	0.30
				14	0.09	0.08	0.12	0.12
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	0.27	0.26	0.36	0.34
				3	0.26	0.26	0.32	0.27
				7	0.16	0.16	0.19	0.18
				14	0.08	0.08	0.12	0.12

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
おうとう (施設) [果実] 1997 年度	1	350 ^{WP}	3	1	1.36	1.32	1.31	1.29
				3	1.24	1.23	1.39	1.33
				7	0.96	0.94	1.11	1.00
				14	0.53	0.50	0.48	0.48
	1	350 ^{WP}	3	1	0.30	0.30	0.21	0.21
				3	0.30	0.28	0.18	0.18
				7	0.21	0.20	0.16	0.16
				14	0.23	0.22	0.14	0.14
おうとう (施設) [果実] 2013 年度	1	106 ^{SC}	3	1			0.75	0.74
				3			0.73	0.72
				7			0.42	0.41
	1	109 ^{SC}	3	1			0.89	0.89
				3			0.72	0.70
				7			0.59	0.58
いちご (施設) [果実] 2004 年度	1	100～ 128 ^{WDG}	3	1	0.5	0.5	0.6	0.6
				3	0.4	0.4	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.3
	1	100～ 128 ^{WDG}	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.5	0.5	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.2
いちご (施設) [果実] 2007 年度	1	100 ^{SG}	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.3	0.3	0.5	0.4
				7	0.3	0.2	0.3	0.3
	1	100 ^{SG}	3	1	0.5	0.5	0.5	0.5
				3	0.3	0.3	0.4	0.4
				7	0.2	0.2	0.2	0.2
かき (露地) [果実] 1995 年度	1	233 ^{WP}	3	1	0.17	0.16	0.20	0.19
				7	0.13	0.13	0.17	0.16
				14	0.15	0.14	0.15	0.14
	1	233 ^{WP}	3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
				7	0.14	0.14	0.24	0.24
				14	0.15	0.15	0.12	0.12

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (露地) [荒茶] 1993 年度	1	100 ^{WP}	1	7	3.30	3.20	3.91	3.88
				14	4.29	4.28	4.75	4.69
				21	0.46	0.44	0.46	0.45
			2	7	7.83	7.48	7.89	7.87
				14	2.87	2.74	2.76	2.74
				21	0.44	0.43	0.49	0.48
	1	100 ^{WP}	1	7	6.68	6.44	6.80	6.80
				14	1.24	1.22	1.35	1.31
				21	0.13	0.13	0.12	0.12
			2	7	5.54	5.31	5.27	5.22
				14	3.42	3.31	2.84	2.82
				21	0.08	0.08	0.14	0.14
茶 (露地) [浸出液] 1993 年度	1	100 ^{WP}	1	7	0.35	0.34	0.40	0.39
				14	0.46	0.45	0.45	0.44
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	0.76	0.75	0.79	0.79
				14	0.25	0.24	0.25	0.24
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	100 ^{WP}	1	7	0.56	0.54	0.61	0.60
				14	0.08	0.08	0.13	0.13
				21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	7	0.57	0.54	0.50	0.49
				14	0.25	0.25	0.27	0.26
				21	<0.02	<0.02	0.01	0.01

EC：乳剤、WP：水和剤、SG：水溶剤、WDG：顆粒水和剤、SC：フロアブル剤

- ・全ての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。
- ・農薬の使用量及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量及びPHIにaを付した。
- b：みかんの全果実濃度は果肉及び果皮の各分析値（平均値）並びに果肉及び果皮の重量から算出
- c：果実（果梗及び種子を除去したもの、果皮を含む。）及び種子の重量比のデータを用いて算出
- d：種子の重量割合が不明のため、種子 8%として果肉及び果皮のデータを用いて算出
- e：果肉、果皮及び種子の重量割合が不明のため、果肉 77%、果皮 15%及び種子 8%として算出
- f：果肉、果皮及び種子の重量比のデータを用いて算出

<別紙４：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
水稲 (玄米) 2001 年	1	13 ^{EC}	2	45	0.02			
		13 ^{EC}	3	30	0.04			
		13 ^{EC}	4	14	0.03			
				21	0.05			
大豆 (乾燥子実) 2009 年	1	123 ^{EC}	2	14	<0.01	<0.01	0.04	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.01	<0.01	0.11	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.01	<0.01	0.06	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.04	<0.01	0.08	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.01	<0.01	0.08	<0.01
	1	123 ^{EC}		17	<0.01	<0.01	0.19	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.02	<0.01	0.08	<0.01
	1	123 ^{EC}		15	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123 ^{EC}		11	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123 ^{EC}		13	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.15	<0.01	0.06	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	0.09	<0.01	0.03	<0.01
	1	123 ^{EC}		15	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1	123 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.32	0.02
	1	123 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.28	0.01
	1	123 ^{EC}		0	0.04	ND	0.20	<0.01
				7	0.01	ND	0.15	<0.01
				14	<0.01	ND	0.13	<0.01
				20	<0.01	ND	0.16	<0.01
				28	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123 ^{EC}		0	0.07	ND	0.06	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01
				14	0.01	ND	0.09	<0.01
				21	<0.01	ND	0.08	<0.01
				33	0.01	ND	0.04	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
えんどう まめ (乾燥子実) 2013 年	1	129 ^{EC}	4	15	0.01	<0.01	0.84	<0.01
	1	129 ^{EC}		13	0.14	<0.01	0.15	<0.01
	1	129 ^{EC}		13	0.02	<0.01	0.31	<0.01
	1	129 ^{EC}		13	<0.01	<0.01	0.15	<0.01
	1	129 ^{EC}		0	<0.01	ND	0.18	<0.01
				3	<0.01	ND	0.14	<0.01
				7	<0.01	ND	0.19	<0.01
				14	0.03	<0.01	0.30	<0.01
				21	0.01	<0.01	0.53	0.01
いんげん まめ (乾燥子実) 2013 年	1	129 ^{EC}	4	0	0.02	ND	<0.2	<0.01
				3	0.08	ND	<0.2	<0.01
				7	0.12	ND	<0.2	<0.01
				14	0.03	<0.01	<0.2	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.2	<0.01
	1	129 ^{EC}	5	15	0.01	<0.01	0.8	0.02
	1	129 ^{EC}		31	0.01	<0.01	0.5	0.01
	1	129 ^{EC}	4	13	0.01	<0.01	0.3	<0.01
	1	129 ^{EC}		15	<0.01	<0.01	0.6	0.02
	1	129 ^{EC}	5	48	<0.01	<0.01	2.5	0.03
	1	129 ^{EC}	4	18	0.01	<0.01	0.3	<0.01
	1	129 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.6	<0.01
	1	129 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.4	<0.01
	1	129 ^{EC}		14	0.01	<0.01	0.4	<0.01
ひよこ豆 (乾燥子実) 2009 年	1	129 ^{EC}	4	14	0.03	<0.01	0.38	<0.01
	1	129 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.19	<0.01
	1	129 ^{EC}		14	<0.01	<0.01	0.12	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフエノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.11	<0.01	1.5	0.012
				7	0.02	<0.01	0.92	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	1.2	0.012
				7	<0.01	<0.01	0.96	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年				1	1.15	<0.01	0.71	0.018
				7	0.23	<0.01	0.58	0.016
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.97	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.34	<0.01	0.16	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年				1	3.46	<0.01	0.06	<0.01
				7	2.38	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	1.60	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.23	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.11	<0.01	0.10	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	3.02	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.04	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.32	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	0.01	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	2.74	<0.01	0.02	<0.01
				7	1.62	<0.01	0.03	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.25	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.38	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	0.12	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	5.5	<0.01	0.02	0.01
				7	4.3	<0.01	0.03	0.02
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.82	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.36	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.05	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.02	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	2.9	<0.01	0.03	<0.01
				7	1.8	<0.01	0.03	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
ブロッコ リー (花蕾) 2006 年	1	~129 ^{EC}	4	1	0.44	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.28	<0.01	0.03	<0.01
	1		4	1	0.61	<0.01	0.24	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.22	<0.01
	1		4	1	0.33	<0.01	0.18	<0.01
				7	0.04	<0.01	0.20	<0.01
	1		4	1	0.18	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.03	<0.01	0.07	<0.01
ブロッコ リー (花蕾) 2006 年	1	~129 ^{EC}	4	1	0.39	<0.01	0.13	<0.01
				7	0.11	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	1	0.38	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
チコリ (茎葉) 2002 年	1	125 ^{EC}	1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
チコリ (根部) 2002 年	1	125 ^{EC}	1	30	0.03			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
たまねぎ (鱗茎) 2006 年	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.02			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.02、0.04			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.02			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.05、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
たまねぎ (葉部) 2006 年	1	128 ^{EC}	3	7	2.5、2.0			
	1	128 ^{EC}	3	7	2.9、2.7			
	1	128 ^{EC}	3	7	4.8、2.7			
	1	128 ^{EC}	3	9	3.6、2.3			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L		
					最高値					
にんじん (根部) 2001 年	1	125 ^{EC}	3	14	0.09、0.12					
	1	125 ^{EC}	3	3	0.03					
				7	0.01					
				10	0.03					
				14	0.03、0.04					
にんじん (根部) 2007 年	1	375 ^{EC}	3	14	0.09					
	1		3	14	0.22					
	1		3	3	0.30					
				7	0.42					
				10	0.19					
				14	0.28					
	1		3	14	0.08					
	1		3	3	0.13					
				7	0.08					
				10	0.11					
				14	0.13					
	にんじん (根部) 2007 年		1	375 ^{EC}	3				3	0.11
									7	0.09
10		0.12								
14		0.06								
にんじん (根部) 1999 年	1	125 ^{EC}	3	14	<0.02、<0.02					
	1		3	14	0.02、0.02					
	1		3	14	0.02、0.02					
にんじん (根部) 2001 年	1	125 ^{EC}	3	14	0.11、0.15					
	1	125 ^{EC}	3	14	0.02、0.03					
	1	125 ^{EC}	3	3	0.01					
				7	0.03					
				10	0.02					
にんじん (根部) 2007 年	1	375 ^{EC}	3	15	0.02、0.02					
				3	0.24					
				7	0.05					
				10	0.09					
にんじん (根部) 2007 年	1	375 ^{EC}	3	14	0.15					
				3	0.16					
				7	0.12					
				10	0.11					
にんじん (根部) 2007 年	1	375 ^{EC}	3	14	0.10					
				14	0.10					

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
にんじん (根部) 2009 年	1	129 ^{EC}	4	7	0.01	<0.01	0.01	<0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.13	<0.01	0.03	<0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.01	<0.01	0.04	0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.08	<0.01	0.02	<0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.02	<0.01	0.05	0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.20	<0.01	0.01	<0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.05	<0.01	0.01	<0.01
	1	129 ^{EC}		7	0.04	<0.01	0.02	<0.01
	1	129 ^{EC}		0	0.01	ND	0.03	<0.01
				3	0.01	ND	0.02	<0.01
				7	0.02	ND	0.05	0.01
				10	<0.01	ND	0.04	0.01
				14	<0.01	ND	0.04	0.01
パセリ 2002～ 2004 年	1	125 ^{EC}	3	14	5.68			
				21	3.79			
				28	3.47			
	1	125 ^{EC}	3	14	5.63			
				21	4.96			
				28	5.15			
	1	125 ^{EC}	3	14	3.67			
	1	125 ^{EC}	3	14	1.17			
トマト 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.01、0.01			
				7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.26、0.25			
				7	0.16、0.20			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.10、0.12			
				7	0.11、0.08			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.19、0.13			
				7	0.13、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.13、0.15			
				7	0.05、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.24、0.41			
				7	0.48、0.30			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
トマト 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.13、 0.17			
				7	0.09、 0.11			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.26、 0.20			
				7	0.30、 0.24			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.09、 0.10			
				7	0.07、 0.07			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.37、 0.40			
				7	0.20、 0.19			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.17、 0.11			
				1	0.11、 0.10			
				4	0.10、 0.04			
				7	0.06、 0.10			
				9	0.07、 0.12			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.56、 0.48			
1	128 ^{EC}	4	7	1.4、 1.4				
ピーマン 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.06、 0.06			
				7	0.06、 0.04			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.11、 0.14			
				7	0.11、 0.09			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.16、 0.05			
				7	0.06、 0.04			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.17、 0.11			
				7	0.12、 0.12			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.07、 0.08			
				1	0.06、 0.08			
				4	0.12、 0.07			
				7	0.06、 0.09			
				9	0.04、 0.04			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.11、 0.08			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
とうがら し 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.29、0.22			
				7	0.19、0.16			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.11、0.09			
				7	0.06、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.20、0.12			
				7	0.11、0.11			
とうがら し (果実) 2005 年	1	125 ^{SC}	2	1	0.65			
				3	0.45			
				5	0.23			
				7	0.17			
とうがら し (果実) 2005 年	1	125 ^{SC}	3	1	0.88			
				3	0.73			
				5	0.45			
				7	0.29			
とうがら し (葉) 2005 年	1	125 ^{SC}	2	1	11.3			
				3	9.16			
				5	7.78			
				7	6.69			
	1	125 ^{SC}	3	1	12.4			
				3	10.4			
				5	8.02			
				7	6.12			
とうがら し (果実) 2010 年	1	100 ^{DC}	1	1	0.28			
				3	0.25			
				5	0.23			
				7	0.20			
	1	100 ^{DC}	2	1	0.52			
				3	0.45			
				5	0.41			
				7	0.37			
	1	100 ^{DC}	3	1	0.59			
				3	0.57			
				5	0.49			
				7	0.37			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
とうがら し (葉) 2010 年	1	100 ^{DC}	1	1	5.93			
				3	5.16			
				5	4.32			
				7	4.20			
	1	100 ^{DC}	2	1	10.4			
				3	9.55			
				5	9.13			
				7	9.13			
	1	100 ^{DC}	3	1	13.2			
				3	13.0			
				5	12.3			
				7	10.6			
きゅうり (果実) 2006 年	1	～129 ^{EC}	4	0	0.04	<0.01	0.12	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.15	<0.01
きゅうり (果実) 2006 年	1	～129 ^{EC}	4	0	0.20	<0.01	0.27	<0.01
				1	0.16	<0.01	0.22	<0.01
				3	0.06	<0.01	0.25	<0.01
				5	0.05	<0.01	0.24	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.22	0.02
				9	<0.01	<0.01	0.25	0.03
	1		4	0	<0.01	<0.01	0.19	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.04	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.01	<0.01	0.07	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L	
					最高値				
サマース カッシュ (果実) 2006、 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	0	<0.01	<0.01	0.27	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.25	<0.01	
	1		4	0	0.06	<0.01	0.11	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.12	<0.01	
	1		4	0	0.02	<0.01	0.06	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01	
	1		4	0	0.06	<0.01	0.02	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01	
	1		4	0	0.06	<0.01	0.06	0.01	
				1	0.01	<0.01	0.11	0.02	
				3	<0.01	<0.01	0.06	0.01	
				5	<0.01	<0.01	0.05	0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.05	0.01	
				9	<0.01	<0.01	0.05	0.01	
カンタ ロープ (果実) 2006 年	1	～129 ^{EC}	4	0	0.26	<0.01	0.11	<0.01	
				7	0.20	<0.01	0.14	<0.01	
	1		4	4	0.18	<0.01	0.11	<0.01	
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01	
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01	
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01	
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01	
				7	0.12	<0.01	0.06	<0.01	
				0	0.09	<0.01	0.03	<0.01	
				1	0.05	<0.01	0.04	<0.01	
	1		4	3	0.04	<0.01	0.04	<0.01	
				カンタ ロープ (果実) 2006 年	～129 ^{EC}	4	5	0.03	<0.01
7		0.02					<0.01	0.05	<0.01
9	0.02	<0.01	0.05				<0.01		
4	0	0.44	<0.01			0.08	<0.01		
	7	0.08	<0.01			0.09	<0.01		
	0	0.13	<0.01			0.07	<0.01		
レモン 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.24、 0.17				
				0	0.19、 0.15				
				0	0.08、 0.24				
				0	0.09、 0.09				
				0	0.18、 0.20				

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
オレンジ 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.16、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.12、0.16			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.17、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.28、0.23			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.23、0.23			
				3	0.16			
				7	0.16			
				10	0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.32、0.65			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.12、 0.09、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.25、0.16			
				3	0.37			
				7	0.34			
				10	0.06			
	1	2,800,00 ^{EC}	4	0	1.28、1.00			
グレープ フルーツ 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.08			
	1	140 ^{EC}	4	0	<0.12、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.20			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.14、0.11			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.08、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.09			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
ラズベ リー (果実) 2011 年	1	281 ^{SC}	2	3	0.95			
				7	0.77			
				14	0.45			
				21	0.20			
	1	281 ^{SC}	2	3	0.53			
				7	0.29			
				14	0.17			
				21	0.10			
	1	281 ^{SC}	2	3	0.42			
				7	0.27			
				14	0.14			
				21	0.12			
	1	281 ^{SC}	2	3	0.29			
				7	0.16			
				14	0.13			
				21	0.06			
	1	250 ^{SC}	2	3	0.37			
				7	0.28			
				14	0.13			
				21	0.10			
	1	281 ^{SC}	2	10	0.16			
				14	0.16			
	1	250 ^{EC}	2	3	0.78			
				7	0.23			
				14	0.19			
				21	0.10			
	1	250 ^{EC}	2	3	0.63			
				7	0.46			
				14	0.25			
				21	0.21			
	1	250 ^{EC}	2	3	0.71			
				7	0.48			
				14	0.22			
				21	0.18			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
ラズベ リー (果実) 2011 年	1 ¹⁾	250 ^{EC}	2	3	0.42			
				7	0.17			
				14	0.05			
				21	0.04			
	1 ²⁾	250 ^{EC}	2	3	0.39			
				7	0.17			
				14	0.10			
				21	0.07			
ブドウ 2007 年	1	128 ^{EC}	4	7	3.1、2.3			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.37、0.43			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.09、0.12			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.40、0.18			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.65、0.65			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.08、0.26			
	1	128 ^{EC}	4	7	1.72、0.92			
	1	128 ^{EC}	4	7	1.8、1.2			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.29、0.08			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.23、0.22			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.45、0.83			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.52、0.82			
なたね (種子) 2012 年	1	～125 ^{EC}	1	29	0.017			
	1		1	30	0.081			
	1		1	30	0.070			
	1		1	29	0.023			
	1		1	30	0.042			
	1		1	30	0.036			
	1		1	31	0.044			
	1		1	35	<0.01			
	1		1	31	0.019			
	1		1	32	0.040			
	1		1	30	0.012			
				35	<0.01			
				40	<0.01			
	1		1	31	0.011			
	1		1	31	0.037			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフエノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
なたね (種子) 2012 年	1	~125 ^{EC}	1	31	0.011			
				31	<0.01			
		~375 ^{EC}	3	31	0.033			
	1	~125 ^{EC}	1	31	0.037			
				31	0.035			
		~375 ^{EC}	3	31	0.18			
ペカン (仁) 2007 年	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
				21	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	0.02、0.02			
アーモン ド (外皮) 2006 年	1	128 ^{EC}	4	14	1.41、1.44			
	1	128 ^{EC}	4	14	2.94、3.22			
	1	128 ^{EC}	4	14	0.49、0.83 0.53、0.24			
	1	128 ^{EC}	4	14	1.93、1.74			
	1	128 ^{EC}	4	14	1.04、0.65			
アーモン ド (仁) 2007 年	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01 <0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
朝鮮にん じん (生鮮) 2004~ 2005 年	1	10.7 ^{SC}	3	14	<0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7 ^{SC}	3	14	0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7 ^{SC}	4	7	<0.02			
				14	0.03			
	1	10.7 ^{SC}	4	7	<0.02			
				14	0.03			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
ブルーベ リー (果実) 2012 年	1	128 ^{EC}	4	1	0.82、1.2	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	1.4、1.3	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	1.6、2.2	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	1.0、0.67	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	1.0、1.0	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	0.72、0.57	<0.01	0.041	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	0.36、0.44	<0.01	0.016	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	0.67	<0.01	0.030	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	0.35、0.30	<0.01	0.011	<0.01
	1	128 ^{EC}	4	1	1.1、1.2	<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.89			
				9	0.66			
				12	0.51			
	1	128 ^{EC}	4	1	2.2、1.2			
				3	1.2			
				8	0.72			
				13	0.51			
	1	128 ^{EW}	4	1	1.2、0.78			
	1		4	1	0.26、0.30			
	1		4	1	0.17、0.19			

EC：乳剤、SC：フロアブル剤、DC：分散性液剤、EW：EW 剤

ND：検出されず

・ 米国

作物名 (分析部 位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (lb ai/A)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値(mg/kg)				
					ジフエノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L	代謝物 P
					平均値				
とうもろ こし (乾燥子 実) 2020 年	1	0.112 ^{SC} 茎葉散布	3	30	<0.01	ND	0.0935	ND	<0.01
	1		3	23 ^a	<0.01	<0.01	0.0774	<0.01	<0.01
				27 ^a	<0.01	ND	0.0904	<0.01	<0.01
				30	<0.01 ^b	ND ^b	0.0843	<0.01 ^b	<0.01 ^b
				33	<0.01	ND	0.0801	<0.01	<0.01
				38	<0.01	ND	0.0897 ^b	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.0466	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.0392	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.0813	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	<0.01	0.0622	<0.01	0.0113
	1		3	23 ^a	<0.01	<0.01	0.0902	<0.01	0.0107
				27 ^a	<0.01	ND	0.0888	<0.01	0.0109
				30	<0.01 ^b	ND ^b	0.0954	<0.01 ^b	0.0106
				33	<0.01	ND	0.0709	<0.01	<0.01
				38	<0.01	ND	0.129 ^b	<0.01	0.0133 ^b
	1		3	30	0.0106	ND	0.0747	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	<0.01	0.0306	<0.01	<0.01
	1		3	23 ^a	<0.01	<0.01	0.0402	<0.01	<0.01
				27 ^a	<0.01	<0.01	0.0354	<0.01	<0.01
				30	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.0488 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
				33	<0.01	ND	0.0345	<0.01	<0.01
				38	<0.01	ND	0.0450	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	<0.01	0.112	<0.01	0.0148
	1		3	30	<0.01	ND	0.181	<0.01	0.0362
	1		3	30	<0.01	<0.01	0.116	<0.01	0.0174
	1		3	30	0.0139	ND	0.0953	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.229	<0.01	0.0253
	1		3	23 ^a	<0.01	ND	0.117	<0.01	0.0155
				27 ^a	<0.01	ND	0.138	<0.01	0.0181
				30	<0.01 ^b	ND ^b	0.137 ^b	<0.01 ^b	0.0176 ^b
				33	<0.01	ND	0.125	<0.01	0.0158
				38	<0.01	ND	0.124	<0.01	0.0149
	1		3	30	<0.01	<0.01	0.0952	<0.01	0.0275
	1		3	30	<0.01	ND	0.0152	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.0198	<0.01	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.235	<0.01	0.0208

作物名 (分析部 位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (lb ai/A)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値(mg/kg)				
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L	代謝物 P
					平均値				
ポップ コーン (乾燥子 実) 2020 年	1	0.112 ^{SC} 茎葉散布	3	30	<0.01	ND	0.126	<0.01	0.0310
	1		3	23 ^a	<0.01	<0.01	0.0128	ND	<0.01
				27 ^a	<0.01	<0.01	0.0119	<0.01	<0.01
				30	<0.01 ^b	<0.01 ^b	0.0104	ND	<0.01 ^b
				33	<0.01	ND	0.0103	<0.01 ^b	<0.01
				38	<0.01	ND ^b	0.0130 ^b	ND	<0.01
	1		3	30	<0.01	ND	0.0259	<0.01	0.0101
1	3	30	<0.01	ND	0.148	<0.01	0.0408		
未成熟と うもろこ し (穂軸及 び子実) 2020 年	1	0.112 ^{SC} 茎葉散布	3	14	<0.01	ND	0.0530	ND	<0.01
	1		3	4 ^a	<0.01	ND	0.0787	ND	<0.01
				9 ^a	<0.01	ND	0.0906	ND	<0.01
				14	ND	ND ^b	0.111	<0.01 ^b	<0.01 ^b
				19	ND	ND	0.121	<0.01	<0.01
				24	<0.01 ^b	ND	0.138 ^b	<0.01	<0.01
	1		3	4 ^a	<0.01	ND	0.0348	ND	<0.01
				9 ^a	<0.01	ND	0.0389	ND	<0.01
				14	ND	ND ^b	0.0412	ND ^b	<0.01 ^b
				19	<0.01 ^b	ND	0.0457	ND	<0.01
				24	ND	ND	0.0472 ^b	ND	<0.01
	1		3	14	ND	ND	0.148	ND	0.0104
	1		3	14	<0.01	ND	0.0508	ND	<0.01
	1		3	14	<0.01	ND	0.0973	ND	<0.01
	1		3	4 ^a	<0.01	ND	0.0161	ND	<0.01
				9 ^a	<0.01	ND	0.0263	ND	<0.01
				14	<0.01 ^b	ND ^b	0.0260	ND ^b	<0.01 ^b
				19	<0.01	ND	0.0285	ND	<0.01
				24	<0.01	ND	0.0324 ^b	ND	<0.01
	1		3	4 ^a	<0.01	ND	0.0982	<0.01	<0.01
				9 ^a	<0.01	ND	0.0938	ND	<0.01
				14	<0.01 ^b	ND ^b	0.137	ND ^b	<0.01 ^b
				19	<0.01	ND	0.119	ND	<0.01
				24	<0.01	ND	0.168 ^b	ND	<0.01

作物名 (分析部 位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (lb ai/A)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値(mg/kg)				
					ジフェノコ ナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L	代謝物 P
					平均値				
ブラック ベリー (果実) 2020 年	1	0.112 ^{SC} 茎葉散布	4	0	1.43	<0.01	0.035	<0.01	<0.01
	1		4	0	0.452	ND ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b	<0.01 ^b
				1	0.560 ^b	ND	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.277	ND	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.207	ND	<0.01	<0.01	<0.01
				10	0.202	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	1		4	0	0.319	ND	<0.01	<0.01	<0.01
1	4	0	0.815	ND	0.015	<0.01	<0.01		
ラズベ リー (果実) 2020 年	1	0.112 ^{SC} 茎葉散布	4	0	0.532	ND	0.051	<0.01	<0.01
	1		4	0	0.537 ^b	ND ^b	0.0175	<0.01 ^b	<0.01 ^b
				1	0.532	ND	0.021	<0.01	<0.01
				3	0.436	ND	0.0225	<0.01	<0.01
				7	0.478	ND	0.0225	<0.01	<0.01
				10	0.400	ND	0.031 ^b	<0.01	<0.01
	1		4	0	0.812	ND	0.017	<0.01	<0.01
1	4	0	0.832	ND	0.045	<0.01	<0.01		
クランベ リー (果実) 2015 年	1	0.115 ^{SC} 茎葉散布	3	30	0.20	0.01	0.01	0.01	
	1		3	29	0.20	0.01	0.01	0.01	
	1		3	29	0.14	0.01	0.01	0.01	
	1		3	29	0.24	0.01	0.01	0.01	
	1		3	20 ^a	0.24	0.01	0.01	0.01	
				23 ^a	0.25	0.01	0.01	0.01	
				29	0.17 ^b	0.01 ^b	0.01 ^b	0.01 ^b	
				37	0.14	0.01	0.01	0.01	
				41	0.14	0.01	0.01	0.01	

SC：フロアブル剤

ND：検出されず、/：分析せず

- ・全ての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。
- ・複数回測定の場合、選択対象外とした日には^a、採用値には^bを付した

<別紙5：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (mg ai/kg 塊茎)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					最大値	最小値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	1.88	1.83	
				30	0.74	0.53	
				231	0.97	0.66	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.8 Spray 処理	1	0	0.69	0.60	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.4 Spray 処理	1	0	2.22	1.83	
				14	2.52	1.93	
				31	1.94	1.84	
				59	2.55	2.11	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	31 mg ai/gal Spray 処理	1	0	1.52	1.05	
				13	1.26	0.76	
				32	1.17	0.44	
				61	0.83	0.63	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.6 Spray 処理	1	0	0.90	0.84	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	0.74	0.62	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.4 Spray 処理	1	0	2.39	2.28	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 後、Brush 処理	1	0	1.18	1.08	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (mg ai/kg 塊茎)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					最大値	最小値	平均値
ばれいしょ 加工前 (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	0.41		
ばれいしょ フレーク処理後 (塊茎) 2011 年					<0.01		
ばれいしょ チップス加工後 (塊茎) 2011 年					0.03	0.03	
ばれいしょ 外皮加工後 (塊茎) 2011 年					1.32	1.26	
ばれいしょ 加工前 (塊茎) 2012 年	1	7.3 Spray 処理	1	0	3.58	2.43	3.06
ばれいしょ 水洗浄/スクラブ 加工後 (塊茎) 2012 年					2.21	1.82	2.02
ばれいしょ 冷凍フレンチフ ライ(外皮含む) 加工後 (塊茎) 2012 年					0.97	0.73	0.90

<別紙 6 : 代謝物の作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)*							
					公的分析機関							
					ジフェノコナ ゾール		代謝物 D		代謝物 D+E		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい [根部] 1991 年	1	125 ^{EC}	3	21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	29	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	44	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (無袋) [果実] 1991 年	1	250 ^{WP}	2	45	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	43	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300 ^{WP}	2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	46	0.07	0.07	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01
日本なし (無袋) [果実] 1991 年	1	250 ^{WP}	3	30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0.4/樹 WP	3	30	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* : ジフェノコナゾール換算値

EC : 乳剤、WP : 水和剤

・全ての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。

<別紙 7 : 畜産物残留試験成績>

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
ホルスタ イン種 乳牛 雌 10	1 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺（と殺時期 記載なし）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.044	0.04
		腎臓		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.013	0.01
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.013	0.01
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺（と殺時期 記載なし）	<0.01	<0.01	0.012	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.010	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.022	0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.13	0.12
		腎臓		<0.01	<0.01	0.018	0.02
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.032	0.03
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.033	0.03
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	10 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.0076～ 0.0093	0.006～ 0.007
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺（と殺時期 記載なし）	<0.01	<0.01	0.024	0.02
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.019	0.02
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.028	0.02
		肝臓		0.020	0.01	0.35	0.30
		腎臓		<0.01	<0.01	0.052	0.04
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.065	0.07
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.095	0.07
		血液		<0.01	<0.01	0.019	0.016

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
ホルスタ イン種 乳牛 雌 10	1 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22、26 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.07	0.06
		腎臓		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.02	0.01
	5 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005～ 0.007	<0.005～ 0.006
		大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.01	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.01	0.01
		肝臓		0.02	0.01	0.23	0.20
		腎臓		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.05	0.04
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.04	0.04
	15 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.011～ 0.020	0.010～ 0.014
		大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	0.04	0.04
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.05	0.05
		肝臓		0.03	0.03	0.66	0.57
		腎臓		<0.01	<0.01	0.12	0.11
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.13	0.12

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
		最高値		平均値	最高値	平均値	
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.14	0.13
皮下脂肪	<0.01	<0.01	0.13	0.12			
白色レグ ホン種 ニワトリ 雌 15	0.3 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	卵	投与 1、3、6、 9、13、16、20、 23 及び 28 日	/	<0.01	/	<0.01
		皮膚 (皮下脂 肪含む) 腹膜脂肪 肝臓 大胸筋及 び大腿筋	最終投与後 20 ～24 時間		<0.01		<0.01
					<0.01		<0.01
					<0.01		<0.01
					<0.01		<0.01
		1 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	卵		投与 1、3、6、 9、13、16、20、 23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		/
	皮膚 (皮下脂 肪含む) 腹膜脂肪 肝臓 大胸筋及 び大腿筋		<0.01	<0.01			
			<0.01	<0.01			
			<0.01	<0.01			
			<0.01	<0.01			
	3 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口		卵	投与 1、3、6、 9、13、16、20、 23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		/	
		皮膚 (皮下脂 肪含む) 腹膜脂肪 肝臓 大胸筋及 び大腿筋	<0.01		<0.01		
			<0.01		<0.01		
			<0.01		<0.01		
			<0.01		<0.01		
		10 mg/kg 飼料 29～30 日間 強制経口	卵		投与 1、3、6、 9、13、16、20、 23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		/
	皮膚 (皮下脂 肪含む) 腹膜脂肪 肝臓		<0.01	<0.01			
			<0.01	<0.01			
			<0.01	<0.01			

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値(μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
		大胸筋及 び大腿筋			<0.01		<0.01

/: 該当なし

- ・全ての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。

＜別紙８：推定摂取量＞

農畜産物名	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 (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)
だいず	0.01	39.0	0.39	20.4	0.20	31.3	0.31	46.1	0.46
ばれいしょ	3.06	38.4	118	34.0	104	41.9	128	35.1	107
てんさい	0.09	32.5	2.93	27.7	2.49	41.1	3.70	33.2	2.99
キャベツ (芽キャベツを含む。)	0.04	24.1	0.96	11.6	0.46	19.0	0.76	23.8	0.95
アスパラガス	0.17	1.7	0.29	0.7	0.12	1.0	0.17	2.5	0.43
パセリ	17.7	0.1	1.77	0.1	1.77	0.1	1.77	0.2	3.54
セロリ	3.46	1.2	4.15	0.6	2.08	0.3	1.04	1.2	4.15
トマト	0.17	32.1	5.46	19.0	3.23	32.0	5.44	36.6	6.22
ピーマン	0.53	4.8	2.54	2.2	1.17	7.6	4.03	4.9	2.60
なす	0.11	12.0	1.32	2.1	0.23	10.0	1.10	17.1	1.88
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.07	20.7	1.45	9.6	0.67	14.2	0.99	25.6	1.79
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.09	9.3	0.84	3.7	0.33	7.9	0.71	13.0	1.17
すいか	0.02	7.6	0.15	5.5	0.11	14.4	0.29	11.3	0.23
しょうが	0.01	1.5	0.02	0.3	0.00	1.1	0.01	1.7	0.02
その他のかんきつ類果実	0.24	5.9	1.42	2.7	0.65	2.5	0.60	9.5	2.28
りんご	0.26	24.2	6.29	30.9	8.03	18.8	4.89	32.4	8.42
日本なし	0.24	6.4	1.54	3.4	0.82	9.1	2.18	7.8	1.87
西洋なし	0.24	0.6	0.14	0.2	0.05	0.1	0.02	0.5	0.12
マルメロ	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
びわ	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	1.9	0.06	0.4	0.01
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
ネクタリン	0.34	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず(アプリコットを含む。)	0.5	0.2	0.10	0.1	0.05	0.1	0.05	0.4	0.20

農畜産物名	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 (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)
すもも(プルーンを含む。)	0.1	1.1	0.11	0.7	0.07	0.6	0.06	1.1	0.11
うめ	1.16	1.4	1.62	0.3	0.35	0.6	0.70	1.8	2.09
おうとう (チェリーを含む。)	1.33	0.4	0.53	0.7	0.93	0.1	0.13	0.3	0.40
いちご	0.6	5.4	3.24	7.8	4.68	5.2	3.12	5.9	3.54
かき	0.24	9.9	2.38	1.7	0.41	3.9	0.94	18.2	4.37
茶	0.79	6.6	5.21	1.0	0.79	3.7	2.92	9.4	7.43
その他のスパイス	2.15	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22	0.2	0.43
牛・筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.0	0.00	1.4	0.10	0.0	0.00
牛・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・筋肉と脂肪	0.02	42.0	0.84	33.4	0.67	43.2	0.86	30.6	0.61
豚・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.5	0.04	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.07	0.4	0.03	0.1	0.01	0.4	0.03	0.4	0.03
鶏卵	0.01	41.3	0.41	32.8	0.33	47.8	0.48	37.7	0.38
その他の家禽の卵	0.01	0.3	0.00	0.4	0.00	0.3	0.00	0.3	0.00
合計			164		135		167		167

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数によるジフェノコナゾールの最大の平均残留値を、畜産物残留値は、予想飼料負荷量処理である泌乳牛の1 mg/kg 飼料相当投与群におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D の最大値の含量、並びにニワトリの1 mg/kg 飼料相当投与群におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D の平均値の含量を用いた。(参照：別紙3、5、6及び7)
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照38)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：農産物については残留値及び農産物摂取量から求めたジフェノコナゾールの推定摂取量(μg/人/日)、畜産物については残留値及び畜産物摂取量から求めたジフェノコナゾール及び代謝物 D の推定摂取量(μg/人/日)
- ・『その他のかんきつ類果実』については、かぼす、すだち、ゆずのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・『西洋なし』については、日本なしの値を用いた。

- ・『茶』については、浸出液の値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかんの皮の値を用いた。
- ・『豚・筋肉と脂肪』『豚・肝臓』『豚・腎臓』については、それぞれ『牛・筋肉と脂肪』『牛・肝臓』『牛・腎臓』の値を用いた。
- ・『その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、『牛・肝臓』の値を用いた。
- ・『その他の家禽の卵』については、『鶏卵』の値を用いた。
- ・メロン、みかん（果肉）、ニワトリの臓器及び組織並びに乳のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

<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 ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 21 年 4 月 1 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 JMPR①: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part II. Toxicological., p.201-272 (2007)
- 4 Japanese positive list response in support of Australian MRLs for:Difenoconazole.(2008)
- 5 食品健康影響評価について(平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号)
- 6 Difenoconazole 水和剤の作物（人参）残留性試験結果：（株）慶農 慶州研究所、未公表
- 7 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値および適正農薬規範：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 8 JMPR②: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part I .Residues., p. 353-466(2007)
- 9 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農薬規範(2)：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 10 ジフエノコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 3 月 22 日）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 11 農薬抄録ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 22 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 12 ジフエノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2006～2008 年、未公表
- 13 食品健康影響評価の通知について（平成 24 年 10 月 15 日付け府食第 903 号）
- 14 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 4 月 24 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 225 号）
- 15 農薬抄録ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 8 月 8 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 16 Supplemental report on the metabolism of ¹⁴C-phenyl-CGA-169374 in rats-Identification of the major urinary metabolism. (GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc. (米国)、1993 年、未公表
- 17 Disposition of [4-chloro-phenoxy-U-¹⁴C]CGA 169374 in the rat after multiple oral administrations. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003 年、未公表
- 18 Metabolism of tiazole- and phenyl-¹⁴C-CGA-169374 in lactating goats dosed daily for ten consecutive days. : Ciba-Geigy Corp. (米国)、1986 年及び 1988 年、未公表

- 19 [¹⁴C]-CGA-169374 phenyl and triazole label distribution, elimination, and metabolism in goats. (一部 GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc. (米国) 及び Ciba-Geigy Corp. (米国)、1990 年、未公表
- 20 Metabolism of phenyl-¹⁴C-CGA-169374 in lactating goats. (GLP 対応) : Ciba-Geigy Corp. (米国)、1995 年、1996 年、未公表
- 21 Metabolism of triazole and phenyl-¹⁴C-CGA-169374 in laying hens dosed daily for fourteen consecutive days. (一部 GLP 対応) : Ciba-Geigy Corp. (米国)、1986 年、1989 年 : 未公表
- 22 [¹⁴C]-CGA-169374 phenyl and triazole label distribution, elimination, and metabolism in hens. (GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc. (米国) 及び Ciba-Geigy Corp. (米国)、1990 年、未公表
- 23 [Triazole-¹⁴C]CGA-169374: Nature of residue in laying hens. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2004 年、未公表
- 24 Residues of difenoconazole (CGA169374) and its metabolite CGA 205375 in milk, blood, and tissues (muscle, fat, liver, kidney) of dairy cattle resulting from feeding of difenoconazole at three dose levels. (GLP 対応) : Novartis Crop Protection AG (スイス)、2000 年、未公表
- 25 Magnitude of the residues in meat and milk resulting from the feeding at three levels to dairy Cattle. (GLP 対応) : Syngenta Jealotts Hill International Research Station (英国)、2006 年、未公表
- 26 Difenoconazole (CGA169374): Magnitude of the Residue in meat and eggs resulting from the feeding at four dose levels to laying hens. (GLP 対応) : Syngenta Jealotts Hill International Research Station (英国)、2006 年、未公表
- 27 Acute oral toxicity in the mouse. (GLP 対応) : Ciba-Geigy (スイス)、1990 年、未公表
- 28 Supplemental information for primary dermal irritation study of CGA-169374 technical in rabbits. (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin (米国)、1991 年、未公表
- 29 Primary eye irritation study of CGA-169374 technical in rabbits. (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin (米国)、1991 年、未公表
- 30 28-days repeated dose dermal toxicity study in rats. (GLP 対応) : Novartis Crop Protection (スイス)、2000 年、未公表
- 31 ジフェノコナゾール原体の微生物を用いる変異原性試験 (GLP 対応) : 化学品検査協会、1992 年、未公表
- 32 Autoradiographic DNA repair test on rat hepatocytes in vitro. (GLP 対応) : Ciba-Geigy (スイス)、1992 年、未公表
- 33 Difenoconazole- 28days oral(dietary) immunotoxicity study in mice using sheep red blood cells as the antigen. (GLP 対応) : Charles River (英国)、2011 年、

未公表

- 34 ジフエノコナゾールの海外にて実施された作物残留性試験成績 (3) : シンジェンタ株式会社、2014 年、未公表
- 35 Difenoconazole10%液状水和剤の作物 (唐辛子) 中の残留試験 : 韓国化学試験研究院、2005 年、未公表
- 36 Difenoconazole5%分散性液剤の作物 (唐辛子) 中の残留試験 : 韓国化学試験研究院、2010 年、未公表
- 37 食品健康影響評価について (平成 26 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号)
- 38 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)
- 39 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 27 年 3 月 3 日付け府食第 172 号)
- 40 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 28 年 4 月 4 日付け平成 28 年厚生労働省告示第 196 号)
- 41 食品健康影響評価について (平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 6 号)
- 42 農薬抄録 ジフエノコナゾール (殺菌剤) (平成 27 年 7 月 1 日改訂) : シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 43 ジフエノコナゾールの作物残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2011~2014 年、未公表
- 44 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値および適正農業規範(4) : シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 45 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 29 年 2 月 28 日付け府食第 101 号)
- 46 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 30 年 3 月 30 日付け平成 30 年厚生労働省告示第 153 号)
- 47 食品健康影響評価について (平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 23 号)
- 48 農薬抄録 ジフエノコナゾール (殺菌剤) (平成 29 年 10 月 19 日改訂) : シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 49 ジフエノコナゾールの作物残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2016 年、未公表
- 50 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 30 年 5 月 22 日付け府食第 338 号)
- 51 食品健康影響評価について (平成 31 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 7 号)
- 52 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範(5) : シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 53 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Soybean. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2009 年、未公表
- 54 Difenoconazole (A7402T) – Magnitude of the Residues in or on Dry Beans and

- Dry Peas as Representative Commodities of Crop Group 6C (Except Soybeans) Following Foliar Application. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2013 年、未公表
- 55 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Chickpeas. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2009 年、未公表
- 56 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Carrot. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2009 年、未公表
- 57 ジフェノコナゾール 指定要請添付資料概要：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について（令和元年 6 月 18 日付け府食第 104 号）
- 59 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（令和元年 6 月 27 日付け令和元年厚生労働省告示第 45 号）
- 60 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（令和 2 年 6 月 18 日付け令和 2 年厚生労働省告示第 238 号）
- 61 食品健康影響評価について（令和 4 年 8 月 24 日付け厚生労働省発生食 0824 第 5 号）
- 62 農薬抄録 ジフェノコナゾール（殺菌剤）（令和 4 年 2 月 10 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 63 Difenoconazole – Metabolism of ¹⁴C-Difenoconazole Following Cereal Seed Treatment (GLP 対応) : Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (ドイツ)、2019 年、未公表
- 64 温州みかん 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
- 65 かぼす、すだち、ゆず 作物残留試験：株式会社化学分析コンサルタント、2020 年、未公表
- 66 ジフェノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範 (6) : シンジェンタジャパン株式会社 (2022)、未公表
- 67 Difenoconazole SC (A20259E) - Magnitude of the Residues in Field Corn and Popcorn Raw Agricultural and Processed Commodities USA 2019 (GLP 対応) : Global Agricultural Development Corporation (米国)、2020 年、未公表
- 68 Difenoconazole SC (A20259E) - Magnitude of the Residues in Sweet Corn Raw Agricultural and Processed Commodities USA 2019 (GLP 対応) : Global Agricultural Development Corporation (米国)、2020 年、未公表
- 69 Difenoconazole SC (A20259E) - Magnitude of the Residues in or on Caneberries (Crop Group 13-07A) USA 2019 (GLP 対応) : Precision Study Management (米国)、2020 年、未公表
- 70 DIFENOCONAZOLE + AZOXYSTROBIN: MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON CRANBERRY (GLP 対応) : USDA-ARS Crop Protection and Management Research Unit IR-4 Laboratory (米国)、2015 年、未公表

- 71 Difenoconazole - *In Vitro* Comparative Metabolism of [4-Chlorophenoxy-U-¹⁴C] Difenoconazole and [Triazolyl-U-¹⁴C] Difenoconazole in Human and Rat Liver Microsomes (GLP 対応) : Innovative Environmental Services (スイス)、2017 年、未公表
- 72 Difenoconazole – Mode of Action and Human Relevance Assessment of Liver Tumor Induction in Mice : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2018 年、未公表
- 73 Difenoconazole – CAR3 Transactivation Assay with Mouse, Rat and Human CAR : Department of Veterinary & Biomedical Sciences (米国)、2016 年、未公表
- 74 Difenoconazole – Pregnane X Receptor (PXR) Trans-activation Assays with Human, Rat and Mouse PXR : INDIGO Biosciences, Inc. (米国)、2016 年、未公表
- 75 Difenoconazole - Assessment of Mouse Cytochrome P450 2b and 3a Inhibition by Difenoconazole : CXR Biosciences Ltd (英国)、2016 年、未公表
- 76 Difenoconazole – Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Human Hepatocytes : CXR Biosciences Ltd (英国)、2016 年、未公表
- 77 Difenoconazole – Enzyme Activities, mRNA Levels and DNA Synthesis Induction in Cultured Male ICR Mouse Hepatocytes : CXR Biosciences Ltd (英国)、2016 年、未公表
- 78 Difenoconazole - Enzyme and DNA-Synthesis Induction in Cultured Human Hepatocytes from Two Independent Donors : Concept Life Sciences (英国)、2019 年、未公表
- 79 Difenoconazole - 1- and 7-Day Bridging Study to Investigate Acute Toxicity and Toxicokinetics Following Administration of Difenoconazole to Male ICR and C57BL/6J Mice : CXR Biosciences Ltd (英国)、2017 年、未公表
- 80 Difenoconazole - 1- and 7-Day Bridging Study to Investigate Acute Toxicity and Toxicokinetics Following Administration of Difenoconazole to Male Car/Pxr Double KO Mice and hCAR/hPXR Mice : CXR Biosciences Ltd (英国)、2017 年、未公表
- 81 Difenoconazole - 7-Day Study to Investigate Hepatocellular Proliferation and Liver Enzymatic Induction following Administration of Difenoconazole to Male Car/Pxr Double Knock-out, C57BL/6NTAc Wild-type and ICR Wild-type Mice. : CXR Biosciences Ltd (英国)、2017 年、未公表
- 82 食品安全委員会：トリアゾール共通代謝物(改訂版)、2018 年、公表
- 83 EFSA : Conclusion on the Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance difenoconazole、2011 年
- 84 EPA① : Federal Register / Vol. 80, No. 63,17697~17703、2015 年

- 85 EPA ② : MEMORANDUM ; Difenconazole. Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review、2020 年
- 86 APVMA : Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals、2022 年

トリアゾール 共通代謝物

(改訂版)

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

目 次

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

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

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

＜審議の経緯＞

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

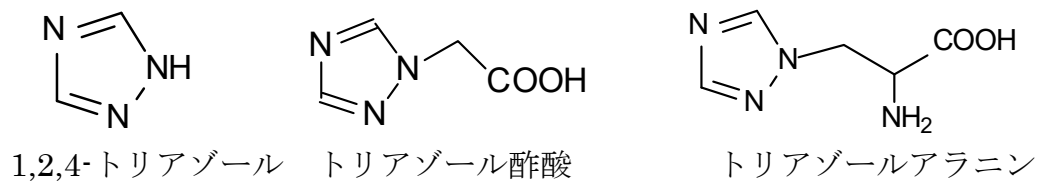
4. 分子量

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 ^{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 ^{14}C -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、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死	・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体嚢胞^{§1} ・ 脳絶対重量減少^{§2} ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で精巣変性、精細管萎縮等が認められ、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったもので、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
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (<i>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℃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ので、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：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	38 雄：体重増加抑制、 痙攣、肝臓の脂肪 浸潤	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制 等
	90 日間 亜急性毒性 /神経毒性 併合試験	0、250、500、3,000、 1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、 210 雌：0、19、41、234、 276	33 体重増加抑制、 FOB 変化等	16 雄：TSH 減少	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制、 振戦等
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、125、375、1,000、 2,000 ppm 雄：0、6.9、21、58、 113 雌：0、8.3、26、71、 136	21 体重増加抑制		雄：21 雌：26 雌雄：体重増加抑制
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm ²⁾ P 雄：0、15.4、30.9、 189 P 雌：0、17.5、36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、32.0 F ₁ 雌：0、18.9、37.5 [雄：0、15、31、189 雌：0、18、36、218] ³⁾	親動物 雄：— 雌：36.2 児動物：35.8 繁殖能 雄：15.4-16.0 雌：17.5-18.9	親動物：— 児動物：— 繁殖能：15	親動物 P 雄：— P 雌：36.2 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：37.5 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5 繁殖能 P 雄：15.4 P 雌：17.5 F ₁ 雄：16.0 F ₁ 雌：18.9

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

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

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

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

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン <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)