府　食　第　２４４　号
平成 26 年 3 月 24 日

厚生労働大臣
　田村　憲久　殿

食品安全委員会
　委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 12 月 20 日付け厚生労働省発食安 1220 第８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メトコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メトコナゾールの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

メトコナゾール

（第４版）

２０１４年３月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要約 9

Ⅰ．評価対象農薬の概要 10
１．用途 10
２．有効成分の一般名 10
３．化学名 10
４．分子式 10
５．分子量 10
６．構造式 10
７．開発の経緯 10

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 12
１．動物体内運命試験 13
（１）吸収 13
（２）分布 14
（３）代謝 15
（４）排泄 15
２．植物体内運命試験 16
（１）小麦① 16
（２）小麦② 17
（３）みかん① 17
（４）みかん② 18
３．土壌中運命試験 19
（１）好気的土壌中運命試験① 19
（２）好気的土壌中運命試験② 19
（３）土壌吸着試験 20
４．水中運命試験 20
（１）加水分解試験（予備試験） 20
（２）水中光分解試験 20
５．土壌残留試験 21
６．作物残留試験 21
７．一般薬理試験 23
８．急性毒性試験 24

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 25
１０．亜急性毒性試験 25
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 25
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 26
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 27
（４）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 28
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 28
（１）2 年間慢性毒性試験（ラット） 28
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 29
（３）2 年間発がん性試験（ラット） 30
（４）21 か月間発がん性試験（マウス） 31
１２．生殖発生毒性試験 32
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 32
（２）発生毒性試験（ラット）① 34
（３）発生毒性試験（ラット）② 34
（４）発生毒性試験（ウサギ）① 35
（５）発生毒性試験（ウサギ）②＜①の追加試験＞ 35
（６）発生毒性試験（ウサギ）③ 36
（７）発生毒性試験（ウサギ）④ 36
（８）発生毒性試験（ウサギ）⑤ 36
（９）発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥＜参考資料＞ 37
１３．遺伝毒性試験 38
１４．その他の試験 39
（１）急性毒性試験（ラット・異性体間比較） 39
（２）90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル） 40
（３）ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の測定 40
（４）肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験（マウス） 40
（５）免疫毒性試験（ラット） 40

Ⅲ．食品健康影響評価 42

・別紙 1：代謝物/分解物略称 47
・別紙 2：検査値等略称 48
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 50
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 53
・参照 58

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2004 年　 1 月　16 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：小麦及びかんきつ類）

2004 年　 2 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（厚生労働省発食安第 0213007 号）、関係書類の接受（参照 1～68）

2004 年　 2 月　19 日 第 33 回食品安全委員会（要請事項説明）

2004 年　 4 月　28 日 第 10 回農薬専門調査会

2004 年　 9 月　 7 日 追加資料受理（参照 69）

2004 年　 9 月　22 日 第 17 回農薬専門調査会

2005 年　 2 月　 8 日 追加資料受理（参照 70）

2005 年　 3 月　16 日 第 27 回農薬専門調査会

2006 年　 1 月　14 日 追加資料受理（参照 71）

2006 年　 2 月　 1 日 第 41 回農薬専門調査会

2006 年　 3 月　 9 日 第 134 回食品安全委員会（報告）

2006 年　 3 月　 9 日 から 4 月 5 日まで　国民からの意見・情報の募集

2006 年　 4 月　19 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

2006 年　 4 月　20 日 第 140 回食品安全委員会（報告）

2006 年　 4 月　27 日 第 141 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 72）

2006 年　11 月　29 日 残留農薬基準告示（参照 73）、初回農薬登録

－第 2 版関係－

2007 年　 7 月　30 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：大麦及び麦類（小麦を除く。））

2007 年　 8 月　 6 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0806013 号）、関係書類の接受（参照 74～76）

2007 年　 8 月　 9 日 第 202 回食品安全委員会（要請事項説明）

2007 年　10 月　 3 日 第 28 回農薬専門調査会幹事会

2007 年　10 月　 9 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2007 年　10 月　11 日 第 210 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 77）

2008 年　 6 月　30 日 残留農薬基準告示（参照 78）

－第 3 版関係－

2009 年　 3 月　 9 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：大麦、小麦等）
2009 年　3 月　17 日 インポートトレランス設定の要請（だいず、てんさい等）
2009 年　3 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（厚生労働省発食安第 0324003 号）、関係書類の接受（参照 79～83）
2009 年　3 月　26 日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年　9 月　11 日 第 55 回農薬専門調査会幹事会
2010 年　12 月　16 日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦、大麦等）
2010 年　12 月　22 日 追加資料受理（参照 84～88）
2011 年　10 月　4 日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし及びなたね）
2011 年　10 月　5 日 追加資料受理（参照 89）
2012 年　7 月　19 日 追加資料受理（参照 90、91）
2012 年　10 月　26 日 第 87 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　2 月　25 日 第 1 回農薬専門調査会生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ
2013 年　5 月　31 日 第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年　6 月　17 日 第 478 回食品安全委員会（報告）
2013 年　6 月　18 日 から 7 月 17 日まで　国民からの意見・情報の募集
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）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 92）

－第 4 版関係－
2013 年　9 月　17 日 インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー、ばれいしょ等）
2013 年　12 月　20 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 1220 第 8 号）、関係書類の接受（参照 93、94）
2014 年　1 月　7 日 第 499 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年　3 月　24 日 第 508 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）	（2006 年 12 月 20 日まで）	（2009 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓

坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

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

*：2009 年 7 月 9 日から

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

*：2011 年 1 月 13 日から

（2012 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬　眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林　　真
平塚　明
吉田　緑

*：2005 年 10 月 1 日から

（2007 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
上路雅子
臼井健二
江馬　眞
大澤貫寿
太田敏博

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一

根岸友惠
林　　真
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋

大谷　浩
小澤正吾
小林裕子
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男
吉田　緑
若栗　忍

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）
林　　真（座長代理*）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
上路雅子
臼井健二
江馬　眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷　浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男
根岸友惠
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田　緑
若栗　忍

*：2007 年 4 月 11 日から
**：2007 年 4 月 25 日から
***：2007 年 6 月 30 日まで
****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）
林　　真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷　浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田　清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
平塚　明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田　緑
若栗　忍

三枝順三***　　根本信雄

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

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清

泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第 87 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜農薬専門調査会生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿＞

・専門委員

桑形麻樹子	納屋聖人	福井義浩
代田眞理子	八田稔久	堀本政夫

・専門参考人

長尾哲二	中塚敏夫

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「メトコナゾール」CAS（No.125116-23-6）について、食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブルーベリー、ばれいしょ等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（小麦及びみかん）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液（赤血球小球化）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡が認められた。これらは、17β-エストラジオール濃度低下などにより、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨格異常等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験において 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁については、1 つの試験のみの観察であり、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断した。

水頭症を除く胎児所見についてはいずれも母動物に毒性が発現する用量で認められた。ウサギを用いた発生毒性試験は合計で 5 試験実施されたが、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 体重/日以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：メトコナゾール

英名：metconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：（1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*）-5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：（1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*）-5-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol

CAS（No.125116-23-6）

和名：（±）-5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：（±）-5-[(4-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol

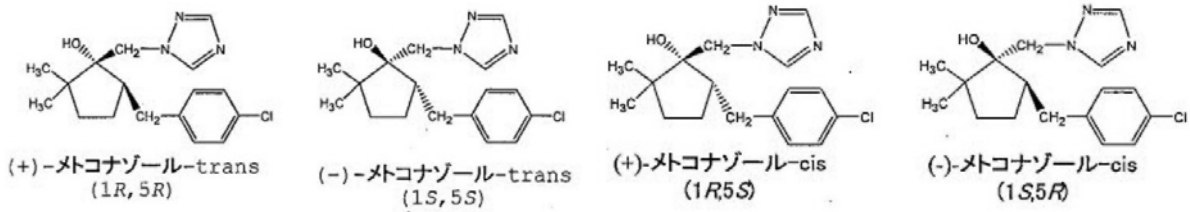
４．分子式

$C_{17}H_{22}ClN_3O$

５．分子量

319.8

６．構造式



７．開発の経緯

メトコナゾールは、1986 年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成

経路において、2,4-メチレンヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環 1 位及び 5 位に 2 個の不斉炭素があり、1*R*, 5*R* 体と 1*S*, 5*S* 体は側鎖が *trans* 体の対掌体、1*R*, 5*S* 体と 1*S*, 5*R* 体は側鎖が *cis* 体の対掌体となっている。メトコナゾール原体は *cis* 体を 80～90%、*trans* 体を 10～20%含有している。

メトコナゾールは、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、アフリカ諸国など 30 か国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我が国では 2006 年に小麦、かんきつ類を対象に初回農薬登録がなされている。

今回、インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー、ばれいしょ等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

メトコナゾールには *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、単に「メトコナゾール」と表した場合は *cis* 体ラセミ体と *trans* 体ラセミ体の混合物を指す。

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、メトコナゾールのシクロペンチル環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc-^{14}C]メトコナゾール」という。）及びトリアゾール環 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]メトコナゾール」という。）を用いて実施された。各種運命試験で用いられた標識体は表 1 に、各種毒性試験等で用いられた原体一覧（*cis/trans* 比）は表 2 に示されている。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）からメトコナゾールに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1　各種運命試験で用いられた標識体

標識体番号	放射化学的純度(%)	*cis* / *trans* 比
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　①	99.3	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　②	99.9	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　③	98.8	85 / 15
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　④	98.2	100 / 0
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑤	99.4	100 / 0
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑥	99.4	79 / 21
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑦	99.3	79 / 21
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑧	>99	>99 / < 1
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑨	96.4	84.4/15.6
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑩	99.0	78.5/21.5
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑪	96.1	86.5/13.5
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑫	97.0	82.3/17.7
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑬	99.0	98 / 2
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑭	96.1	83.4/16.6
[cyc-^{14}C]メトコナゾール　⑮	98.0	84.7/15.3
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑯	98.2	81.6/18.4
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑰※	99.0	81 / 19
[tri-^{14}C]メトコナゾール　⑱	97.6	85 / 15

※トリアゾール 1 位のメチルの炭素に ^{13}C 安定同位体含有

表 2　各種毒性試験等で用いられた原体一覧

原体番号		*cis* /*trans* 比
原体	①	79.8 / 15.5[1)]
原体	②	83.7 / 13.7
原体	③	76.5 / 18.0[2)]
原体	④	83.13 / 15.86
原体	⑤	85.7 / 13.9
原体	⑥	96.9 / <0.1
原体	⑦	91 / 0
原体	⑧	0.3 / 99.7
原体	⑨	83.7/16.3

1)：GC 法による再分析の結果、*cis*/*trans* 比は 81.86/14.95 であった。
2)：GC 法による再分析の結果、*cis*/*trans* 比は 80.80/15.30 であった。

１．動物体内運命試験

（１）吸収

①　血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各３匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を２又は200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中薬物動態学的パラメータは表３に示されている。

表 3　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	2		200	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}（hr）	0.25	0.25	4	4
C_{max}（μg/g）	0.25	0.19	16.7	16.6
$T_{1/2}$（hr）	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC（hr・μg/g）	4.50	7.23	671	787

②　吸収

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカス[1]の合計から、吸収率は雄で少なくとも 96.7%、雌で少なくとも 86.8%と算出された。（参照 3）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

（2）分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を 2 若しくは 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主な組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。（参照 4～6）

表 4　主な組織中の残留放射能濃度（μg/g）

投与条件			血漿中 T_{max} 付近 [1)]	投与 72 時間後 [2)]
単回投与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)、腎臓(0.44)、肺(0.23)、心臓(0.16)、脳下垂体(0.14)、甲状腺(0.13)、血漿(0.12)	副腎(1.77)、肝臓(0.13)、腎臓(0.04)、精巣(0.04)、肺(0.03)、全血液(0.02)、赤血球(0.02)、血漿(0.02)
		雌	肝臓(4.99)、副腎(3.19)、腎臓(0.75)、肺(0.49)、心臓(0.38)、脳(0.33)、脳下垂体(0.32)、卵巣(0.31)、甲状腺(0.29)、脂肪(0.28)、脾臓(0.23)、胸腺(0.19)、血漿(0.18)	肝臓(1.19)、副腎(1.05)、血漿(0.04)
	200 mg/kg 体重	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)、腎臓(74.2)、前立腺(71.5)、脳(66.2)、肺(63.7)、心臓(58.9)、脳下垂体(52.0)、甲状腺(51.7)、脾臓(37.2)、精巣(37.2)、皮膚/毛(36.5)、胸腺(32.2)、筋肉(28.6)、精嚢(27.3)、血漿(17.0)	肝臓(5.6)、副腎(3.5)、脂肪(2.3)、腎臓(2.0)、脳下垂体(<1.7)、赤血球(1.5)、甲状腺(1.4)、皮膚/毛(1.2)、全血液(1.2)、血漿(1.0)
		雌	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)、脳(85.1)、腎臓(87.9)、卵巣(75.6)、肺(73.8)、心臓(71.5)、脳下垂体(67.9)、甲状腺(59.4)、皮膚/毛(54.8)、脾臓(44.6)、胸腺(39.2)、筋肉(31.7)、子宮(26.9)、骨(24.1)、血漿(21.5)	肝臓(5.3)、副腎(2.3)、腎臓(2.1)、全血液(1.8)、血漿(1.8)
反復投与	2 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)、肺(0.59)、心臓(0.32)、血漿(0.31)	副腎(2.16)、肝臓(0.39)、脳下垂体(<0.18)、赤血球(0.16)、腎臓(0.13)、甲状腺(<0.11)、全血液(0.10)、精巣(0.07)、肺(0.06)、皮膚/毛(0.04)、脾臓(0.04)、血漿(0.04)
		雌	肝臓(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)、肺(0.69)、血漿(0.54)	肝臓(2.25)、副腎(1.54)、甲状腺(<0.23)、血漿(0.17)

1）2 mg/kg 体重投与群では投与 0.5 時間後（T_{max} 付近）、200 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後（T_{max}）
2）200 mg/kg 体重では投与 120 時間後
3）不等号について：同一試料を 2 点以上に分けた副試料を液体シンチレーション測定した際に、その一部が 40 dpm 以下（ND.）となった場合は、ND. を超えたものの実測値の平均を当該試料の放射能とした。（参照 5）

別途、[cyc-^{14}C]メトコナゾール①及び⑤を用いて単回投与並びに反復投与試験が

実施されたが、[cyc-^{14}C]メトコナゾール③を用いた場合と体内分布に大きな差異は認められなかった。なお、低用量で副腎へ残留する傾向があった。

（3）代謝

Fischer ラットに[tri-^{14}C]メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重及び⑦を 2 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は非標識体メトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 5 に示されている。

尿中から M12 及び M20 が、糞中から未変化のメトコナゾール、M１、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化（M1）及びそれに続く酸化（M12：カルボン酸）であると考えられた。（参照 7～10、70）

表 5　試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	[tri-^{14}C]メトコナゾール	[cyc-^{14}C]メトコナゾール					
標識体番号	⑧	⑥		⑦		⑤	
投与方法	単回	単回		単回		14 回（非標識） +1 回（標識体）	
投与量	200 mg/kg 体重	164 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日	
群構成	雄 6 匹	雌雄各 5 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 12 匹	
試料採取（糞・尿）	168 時間後まで	120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合（%TAR）							
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	－	－	－	2	－	2	－	－
M1	－	14	－	15~21	－	12~13	－	8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	－
M19	－	6	－	8	－	3~9	－	－
M20	5	－	－	－	－	－	－	12
M12/M13	－	3(M13)	－	1(M13、雄)	－	3(M13、雄)	－	16~17

－：検出されず

（4）排泄

①　尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重

若しくは[cyc-^{14}C]メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は非標識体メトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

性別、投与条件にかかわらず、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2）

表 6　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	2 mg/kg 体重				164 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重/日			
投与方法	単回				単回				反復			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率 1)	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5	14.8	82.2	29.9	65.4

1）各排泄率は、2 mg/kg 体重単回投与群は投与後 72 時間、164 mg/kg 体重単回投与群は投与後 120 時間、2 mg/kg 体重/日反復投与群は最終投与後 96 時間の排泄率を示す。

② 胆汁中排泄

胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[cyc-^{14}C]メトコナゾール④を 2 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。（参照 3）

表 7　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄	雌
胆汁	78.7	83.3
尿	4.3	12.1
糞	0.2	0.3
ケージ洗液	0.2	0.3
消化管	8.5	0.2
カーカス	3.6	1.0
総計	95.5	97.2

２．植物体内運命試験

（１）小麦①

出穂期の小麦（品種：農林 61 号）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑫及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑨を 135 g ai/ha の用量で植物体全面に 1 回手動散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後に茎葉部を、登熟期（56 日後）には茎葉部を麦わら（葉、枝梗を含む）、もみ殻及び穀粒に分けて、それぞれを試料とした。

登熟期の小麦の残留放射能分布は表 8 に示されている。

表 8　登熟期の小麦の残留放射能分布

標識体	[tri-^{14}C]メトコナゾール⑫		[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑨	
試料	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
麦わら	94.6	5.50	93.8	7.76
もみ殻	5.37	0.31	6.17	0.51
穀粒	0.05	0.0029	<0.01	<0.0001

登熟期における穀粒への残留は僅かであった。散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら及びもみ殻中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはそれぞれ総残留放射能の 95～96%、37～44%TRR 及び 23～26%TRR 検出され、そのほかに M30 及び M21 を含む数種類の遊離代謝物並びに 5 種類以上の抱合体代謝物（<6%TRR）が検出された。穀粒中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはほとんど検出されず、[tri-^{14}C]メトコナゾールに固有な主要代謝物として M35（トリアゾールアラニン）及び M34（トリアゾール酢酸）が、それぞれ 64%TRR（0.088 mg/kg）及び 17%TRR（0.024 mg/kg）検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質について特徴付けを行った結果、[cyc-^{14}C]メトコナゾール処理での残留物はタンパク質及びデンプンを主体とする植物体構成成分に取り込まれたものと考えられ、[tri-^{14}C] メトコナゾール処理では M35 及び M34 が残留していたものの、それらを取り除いた残留物は、[cyc-^{14}C]メトコナゾール同様、植物体構成成分に取り込まれていると考えられた。*trans* 体及び *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 11）

（２）小麦②

小麦（品種：Avalon）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑬及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑩をそれぞれ 370 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

[tri-^{14}C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg（7%TRR）であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg（93%TRR）であり、10%TRR を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

[cyc-^{14}C]メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg（1%TRR）と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg（99%TRR）であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/kg、その他微量の代謝物が多数検出された。（参照 12）

（３）みかん①

着色期の温州みかん（品種：青島）の果実と葉の表面に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑭

及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑪の処理液（5%顆粒水和剤の 1,000 倍液：200 g ai/ha に相当）を滴下・塗布し、植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉を処理直後、21 日後（収穫適期）及び 49 日後に収穫して試料とされた。果実における総残留放射能濃度は、処理直後で 0.26~0.28 mg/kg、21 日後で 0.24~0.28 mg/kg、49 日後で 0.36~0.39 mg/kg であった。葉における残留放射能は、処理直後で 8.0~12.4 mg /kg、28 日後で 8.4~11.8 mg/kg、49 日後で 6.4~7.4 mg/kg とやや減少した。

表面洗浄により、処理 49 日後の果実から 46~49%TRR が回収され、49～53%TRR は果皮に残留し、1%TRR が果肉に浸透した。葉では 59~67%TRR が洗浄液に回収された。このことから、メトコナゾールの果実及び葉での浸透移行は緩やかであると考えられた。

処理 49 日後の果皮から 45~49%TRR が抽出され、4.3~4.6%TRR が抽出されなかった。果肉では 1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が抽出されなかった。49 日後の果実から、主要残留物としてメトコナゾールが 63~64%TRR 検出された。その他、代謝物として M11、M21 及び M30 が 2%TRR 以下検出された。49 日後の葉では、メトコナゾールが 40~46%TRR 検出された。代謝物として M11、M21 及び M30 が約 2%TRR 検出された。みかんの果実及び葉における代謝運命に関し、[cyc-^{14}C]メトコナゾールと[tri-^{14}C]メトコナゾールの間で差は認められなかった。また、残留していたメトコナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった。（参照 13）

（4）みかん②

果実肥大期（収穫約 2 か月前）の温州みかん（品種：早生温州）に[tri-^{14}C]メトコナゾール⑭及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑪を 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後、28 日後及び 56 日後（果実成熟期）に果実及び葉を採取して、それぞれを試料とした。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表 9 に示されている。

みかん果実表面に散布されたメトコナゾールはみかん果実組織中に速やかに浸透するが、大部分は果皮に存在し、果肉にはほとんど移行しないと考えられた。

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分がメトコナゾールであり、散布直後で 77～78%TRR、56 日後で 6～8%TRR 検出された。果皮から抽出された放射性物質のうち、メトコナゾールが散布直後で 14～17%TRR、56 日後で 39～43%TRR 検出され、その他、高極性の M1 及び M2 を含む糖抱合体並びに M21 といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。*trans* 体及び *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。（参照 14）

表 9　果実及び葉中の残留放射能の分布推移（%TRR）

試料		散布直後	散布 56 日後
果実	表面洗浄液	82～84	12～15
	果皮	16～18	82～87
	果肉	0.01～0.31	1.6～3.1
葉	表面洗浄液	80～82	39～46
	葉	18～20	54～61

植物におけるメトコナゾールの主要代謝経路は、①水酸化による M1 及び M2 を含む数種類の代謝物の生成並びにそれに続く糖抱合化、②開裂によるトリアゾール部位を有する M35 及び M34 の生成であると考えられた。（参照 11、12、13、14）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑯及び[cyc-^{14}C]メトコナゾール⑮を用いて、軽埴土（福井）に 0.25 mg/kg 乾土の濃度で添加後、好気的条件下、25±2℃の暗所で 196 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は、196 日後に総処理放射能（TAR）の 49～60%に減少し、抽出不能残渣は 21~40%TAR に達した。$^{14}CO_2$ の 196 日間の累積発生量は 2.1（[tri-^{14}C]メトコナゾール）~21%TAR（[cyc-^{14}C]メトコナゾール）であった。メトコナゾールは 84 日後に 43～47%TAR まで減少したが、その後の減衰は緩やかであり、196 日後で 38～41%TAR であった。メトコナゾールの分解は 2 相性を示し、第 1 相の推定半減期は 14～22 日、第 2 相の推定半減期は 478～711 日であり、全体としての推定半減期は 49～74 日であった。分解物として M20 及び M30 が検出された。異性体比（*cis*/*trans*）は、初期の 5~6 から 196 日後には 3~4 へと経時的に *trans* 体の比率が増大した。このことは *trans* 体に比較して *cis* 体の分解が速いためと考えられた。滅菌土壌では、196 日後でもメトコナゾールが 90%TAR 以上残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は微生物分解の関与が大きいと考えられた。（参照 15）

（２）好気的土壌中運命試験②

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑰を砂壌土（英国）に 400 g ai/ha（385 μg/ポット）の用量で添加し、好気的土壌中運命試験が実施された。

120 日後の土壌から 62.3%TAR の放射能が抽出された。このうち、36.9%TAR がメトコナゾールであった。メトコナゾールは分子内の 3 ヶ所で水酸化を受け、さらにケトン体やカルボン酸体に酸化され、多くの分解物が検出された。同定された分解物としてカルボン酸体 M12/13（2.4%）、ベンジル基ケトン体 M30（2.1%）及

びクロロベンジル基が水酸化した M21（0.2%）が検出された。このほか、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物（約 5%）が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環 1 位及び 5 位で光学異性体を生じる構造を持ち、多数の立体構造異性体を生じる可能性があり、複数の水酸化物の生成又はシクロペンチル環の開裂（[cyc-^{14}C]メトコナゾールでは CO_2 の発生が多い。）が起こり、多様な分解物を生成して無機化されると考えられた。（参照 16）

（３）土壌吸着試験

4 種類の土壌［2 種類の埴壌土（栃木及び米国）、シルト質埴壌土（米国）及び砂土（宮崎）］を用いて、メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は *cis* 体で 11.5～39.8、*trans* 体で 12.6～81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は *cis* 体で 362～1,200、*trans* 体で 736～1,310 であった。（参照 17）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（予備試験）

メトコナゾールの *cis* 体及び *trans* 体を pH 4.0（0.05 M クエン酸緩衝液）、pH 7.0（0.05 M リン酸緩衝液）、pH 9.0（0.05 M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に濃度 4 mg/L になるように加え、50±0.1℃において、5 日間インキュベーションし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

本試験条件下で、メトコナゾール *cis* 体及び *trans* 体は、各 pH ともに残存率が 90%以上であり、25℃における推定半減期は 1 年以上であった。（参照 18）

（２）水中光分解試験

[tri-^{14}C]メトコナゾール⑱を pH 7.1 の蒸留水及び pH 8.1 の自然水（池水）に濃度 5 mg/L になるように加え、25.2±0.2℃で 14 日間キセノン光照射（光強度 : 43.1 W/m^2、測定波長：300～400 nm）し、水中光分解試験が実施された。

14 日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが 72～73%TAR 残存した。分解物として M20、M38 及び M39 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7%TAR（14 日後）、3.5%TAR（5 日後）及び 2.9%TAR（3 日後）並びに自然水で 3.8%TAR（14 日後）、3.3%TAR（5 日後）及び 5.1%TAR（3 日後）であった。その他 5 種類の未同定分解物が僅かに検出された（それぞれ 7.0%TAR 以下）。$^{14}CO_2$ と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった（<0.1%TAR）。

メトコナゾールは光分解され、推定半減期は蒸留水及び自然水ともに 29 日であり、春期における東京（北緯 35° ）の太陽光換算では 159 日であった。（参照 19）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土（北海道）、洪積土・埴壌土（福井）を用いてメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の合量）及び分解物（M12、M13 及び M30）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 10 に示されている。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。（参照 20）

表 10　土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.09 mg/kg	火山灰土・壌土	38
		洪積土・埴壌土	12
ほ場試験	135 g ai/ha	火山灰土・壌土	25
		洪積土・埴壌土	29

※容器内試験では純品（*cis* 82.7%, *trans* 14.5%）、ほ場試験では液剤を使用

６．作物残留試験

麦類及びかんきつ類を用いてメトコナゾール並びに代謝物 M11、M21（小麦）及び M30（みかん、なつみかん、かぼす及びすだち）を分析対象化合物とした国内における作物残留試験が実施された。また、だいず、てんさい等を用いてメトコナゾール並びに代謝物 M11、M21 及び M30（だいず、てんさい及びとうもろこし）又は M20、M34 及び M35（ブルーベリー及びばれいしょ）を分析対象化合物とした海外における作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。国内試験におけるメトコナゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であり、海外試験では、最終散布 0 日後に収穫したマンゴーの 1.10 mg/kg であった。また、代謝物における最大残留値は海外で代謝物 M35 の最終散布 1 日後に収穫したばれいしょ（塊茎）の 0.075 mg/kg であった。（参照 21、22、75、80、81、93）

上記の国内における作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis* 体と *trans* 体の合量）を暴露評価対象化合物として食品中より摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている使用方法からメト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。

表 11　食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重:53.3 kg）		小児（1～6 歳）（体重:15.8 kg）		妊婦（体重:55.6 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重:54.2 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)
小麦	0.47	117	54.9	82.3	38.7	123	58.0	83.4	39.2
大麦	1.67	5.9	9.85	0.1	0.17	0.3	0.50	3.6	6.01
なつみかんの皮	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
なつみかんの果実全体	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
その他のかんきつ	0.07	0.4	0.03	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.04
その他スパイス	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
合計			64.9		39.0		58.6		45.4

・残留値は、登録されている使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。
・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 95～97）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
・みかん（果肉）及びなつみかん（果肉）は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
・その他のかんきつの残留値は、かぼす及びすだちのうち残留値の高かったかぼすの値を用いた。

7．一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 23）

表 12　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 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)	概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、128、320、800、2,000 （経口）	128	320	警戒性、受動性及び正向反射の低下、歩行失調等
		SD ラット	雄 5	0、128、320、800、 2,000 （経口）	128	320	警戒性、受動性及び正向反射の低下、歩行失調等
体温		SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 （経口）	320	800	体温の低下
ヘキソバルビタール睡眠		ICR マウス	雄 8	0、0.3、1、3、10 （経口）	1	3	睡眠延長
循環器系	血圧・心拍数	SD ラット	雄 5	0、128、320、800、2,000 （経口）	128	320	血圧及び心拍数ともに低下
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 （経口）	320	800	瞳孔径の拡大 1 例を除き 24 時間で回復
消化器系	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、128、320、800、2,000 （経口）	2,000	－	800 mg/kg 体重以上で炭末移行率の低下がみられたが、有意差なし
骨格筋握力		SD ラット	雄 5※	0、128、320、800、2,000 （経口）	320	800	前後肢握力の低下
腎機能		SD ラット	雄　5	0、51.2、128、320、800、2,000 （経口）	128	320	尿 pH 上昇、尿蛋白の増加等

・検体はメトコナゾール原体④を用いた。
・コーン油に懸濁したものを単回経口投与した。
※一般状態試験と同じ動物を使用した。
－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

メトコナゾール（原体①）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 24～28）

表 13　急性毒性試験結果概要（原体①）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	727	595	粗毛及び異常姿勢（円背位）、下痢、嗜眠、流涙、肝臓の軟化、腫大、退色等 死亡動物で肝臓の退色及び肥大、腎髄質の退色等
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	718	410	運動失調、歩行不能、異常姿勢（円背位）、皮膚色蒼白化、眼球退色、常同行動（旋回行動）等 死亡動物で肝臓の暗調化及び肥大、腎髄質の退色等
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雄 2 例に落屑、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		立毛、円背姿勢、両前足先のただれ、粗毛 雄で肺重量の減少、死亡例なし
		>5.59	>5.59	

代謝物 M1、M11、M12、M34 及び M35 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 29～33）

表 14　急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
経口	M1	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌 2 例に円背位、死亡例なし
経口	M11	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	M12	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背位、立毛、死亡例なし
経口	M34	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	運動失調、色素涙、チアノーゼ、脱水、削痩、円背位、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少等 死亡動物で肝臓の暗調化等
経口	M35	SD ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メトコナゾール（原体①）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 34、35）

メトコナゾール（原体①）の Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）、メトコナゾール（原体②）の Albino モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 36、37、69）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹、衛星群：対照群・投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体③：0、30、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.94	6.40	19.2	64.3	193
	雌	2.13	7.19	22.1	71.4	208

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

前胃/境界隆線部過形成/角化症増加については、メトコナゾールの粘膜刺激性によるものと考えられた。

3,000 ppm 投与群で認められた、子宮壁萎縮性菲薄化はメトコナゾール投与によるアロマターゼ活性抑制又は肝臓の薬物代謝酵素アイソザイム誘導による 17β-エストラジオール代謝亢進による血中 17 β-エストラジオール低下によりもたらされた可能性が示唆されたが、原因については明らかにならなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.40 mg/kg 体重/日、雌：7.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、70）

表 16　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・食餌効率減少 ・Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、平均赤血球直径、PLT 減少 ・ALP、AST、GGT 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・APTT 短縮 ・脾比重量[2]増加、精巣絶対重量減少 ・前立腺及び精嚢の小型化 ・中等度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・前胃/境界隆線部過形成/角化症増加	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少 ・Ht、MCV、PLT、TG、Glu 減少 ・ALP、AST、β-Glob 増加 ・限局性クッパー細胞色素沈着 ・脾髄外造血低下 ・白脾髄辺縁帯食細胞増生、白脾髄萎縮 ・卵巣絶対重量減少 ・子宮壁萎縮性菲薄化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・ごく軽度の副腎皮質空胞化頻度増加 ・子宮萎縮
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・PT 延長 ・ALT 増加、T.Chol 減少 ・TG 減少 ・β-Glob 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・Hb、MCH、MCHC、平均赤血球直径減少 ・GGT 増加 ・肝細胞脂肪化
300 ppm 以上	・肝細胞脂肪化	・脾絶対及び比重量増加
100 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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.6	50.5	341
	雌	6.5	60.7	439

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

臓器重量で、雄における心臓、脳、精巣重量の比重量及び雌における心臓、卵巣の絶対重量に有意差が認められたが、これらは体重の差によるものと考えられた。

300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で AST 及び ALT 増加が認

[2] 最終体重を共変量として補正した値を比重量という（以下同じ。）。

められ、肝細胞の単細胞壊死、食細胞色素沈着を伴っていることから、肝細胞障害が加わっていると考えられた。

30 ppm 投与群の雄では、肝細胞肥大/空胞化といった組織学的変化は認められなかったが、AST 増加が認められた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で AST 増加、300 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm 未満（4.6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 30 ppm（6.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38、69、70、71）

表 18　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	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH 減少、ALP 増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・血清中塩素、無機リン増加 ・肝絶対重量、副腎、脾、精巣比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大/空胞化、肝白血球集簇	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・MCV、MCH、Ht、Lym、カルシウム減少 ・WBC、Neu、ALP、AST、ALT、カリウム増加 ・肝腫大、脾腫 ・白脾髄リンパ球過形成 ・卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脳比重量増加 ・ALT 及び Cre 増加	・TP、T.Chol 減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大/空胞化
30 ppm 以上	・AST 増加	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体①：0、60、600 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	2.38	23.1	229
	雌	2.47	23.4	212

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で水晶体の変性（白内障）が認められたが、カニクイザルにおける 90 日間亜急性眼毒性試験[14. (2)]並びにラット及びマウスの各種毒性試験でも水晶体の変性（白内障）は認められないため、眼の水晶体の異常は、イヌにのみ発現した特有の症状と考えられた。また、6,000 ppm 投与群の雌雄で AST 及び ALP 増加が認められたが、これは肝細胞障害によるものと考えられた。甲状腺比重量増加及び脾臓における血液残留は偶発的変化と考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：23.1 mg/kg 体重/日、雌：23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、69、70、71）

表 20　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性（白内障） ・Hb、RBC、WBC、MCV 減少 ・PLT 増加 ・AST、ALP、GGT 増加 ・PT 延長 ・尿中 Bil 検出 ・Alb、A/G 比低下 ・水晶体の腫脹及び膨化 ・肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・肝比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・水晶体の変性（白内障） ・Hb、RBC、MCV 減少 ・PT 延長 ・AST、ALP 増加 ・Alb、A/G 比の低下 ・水晶体の腫脹及び膨化 ・肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進 ・APTT の短縮 ・Glu 減少 ・脾比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体④：0、50、170 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21　28 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		50 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	4.84	15.7	47.1
	雌	5.10	17.6	49.8

500 ppm 投与群の雌雄で投与開始から第 1 週で体重増加抑制が認められた。170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率の僅かな減少が認められた。全投与群で神経毒性は認められなかった。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で食餌効率減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.84 mg/kg 体重/日、雌：5.10 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 41）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）2 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：対照群雌雄各 40 匹、投与群雌雄各 20 匹、衛星群：対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体①：0、10、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が

実施された。

表 22　2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.44	4.29	13.1	44.0
	雌	0.52	5.27	16.0	53.8

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等が、雌で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.29 mg/kg 体重/日、雌：5.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43、69、70）

表 23　2 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG、Glu、T.Chol 減少 ・TP、Alb 増加 ・腎、脾比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・肝色素沈着（クッパー細胞性）、肺限局性リンパ球増生、変異肝細胞巣（空胞）	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、GGT 増加 ・肝比重量、脾絶対及び比重量増加 ・脳比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大、脾組織球集簇増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪性大空胞、肝小葉中心性肝細胞脂肪空胞
300 ppm以上	・肝比重量増加 ・中間帯肝細胞脂肪性大空胞	・T.Chol、TP、Alb 減少
100 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.1	12.1	39.0	111
	雌	1.1	10.5	36.8	114

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：12.1 mg/kg 体重/日、雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42、69）

表 25　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
3,000 ppm	・体重増加抑制 ・MCH、MCHC 減少、WBC、PLT 増加 ・CPK 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加	・Hb、Ht 減少、PLT 増加 ・ALP、GGT 増加 ・眼球混濁、水晶体変性 ・肝クッパー細胞色素沈着、肝細胞肥大、脾造血亢進、脾色素沈着増加 ・眼の癒着、虹彩のう胞、気管扁平上皮化生
1,000 ppm 以上	・ALP 増加	・ALP 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体①：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.61	13.8	46.5
	雌	5.51	16.6	56.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、LGL（Large granular lymphocytic：顆粒性大リンパ球）白血病の発生頻度は表 28 に示されている。

腫瘍性病変について、LGL 白血病の発生頻度が全動物数を対象とした場合、1,000 ppm 投与群の雌でのみ有意に増加した。

しかし、雄の発生頻度に対照群との差がないこと、当該試験実施施設の背景データ（5～28%）の上限を僅かに上回るのみであること、公表文献における同系統ラットの背景データ（6～31%）の範囲内にあること、また、2 年間慢性毒性試験の 1,000 ppm 群の雌雄においては本腫瘍又は前腫瘍病変の発生頻度の増加が観察されなかったことから、偶発性の変化と判断した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質空胞化等が、1,000 ppm 投与群の雌で脾比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（4.61 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（16.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 45、46、69）

表 27　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝、腎及び副腎比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加 ・変異肝細胞巣増加（好酸性細胞）、小葉中心性肝細胞空胞化、肝脂肪性空胞巣 ・精巣限局性間細胞過形成	・体重増加量抑制、摂餌量減少 ・小赤血球症 ・肝及び脾比重量増加 ・変異肝細胞巣増加（明細胞） ・脾臓組織球集簇増加、脾腫
300 ppm 以上	・副腎皮質空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞色素沈着	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 28　LGL 白血病の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
発生動物数	17	22	21	14	5	8	7	15*P
発生率（%）	34	44	42	28	10	16	14	30

*:Willams の多重比較法、p<0.05　　P:Peto 検定、p<0.01

（4）21 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群雌雄各 51 匹、衛星群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体①：0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 29　21 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.2	40.3	144
	雌	5.2	52.5	178

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 31 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄に認められた精嚢腫大、300 ppm 投与群の雌に認められた脾臓萎縮は、軽微であるか、用量相関性を欠く変化であったため、毒性学的意義はないものと考えられた。

腫瘍性病変では、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計発生頻度で評価した場

合、1,000 ppm 群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で、統計学的に有意な差が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で WBC 増加等が、雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44、69、70、71）

表 30　21 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TG 減少、AST、ALT 増加 ・肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・脾絶対重量減少、肝絶対及び比重量増加 ・胸骨骨髄球過形成 ・大腿骨骨髄球過形成 ・肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血漿中 TG 減少、WBC 増加 ・肝卵円形細胞過形成増加、胆管増生、変異肝細胞巣 ・腎糸球体腎症、のう胞減少、膀胱白血球集簇増加 ・肺白血球集簇増加
300 ppm 以上	・T.Chol 減少、WBC 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・副腎皮髄境界部色素沈着	・T.Chol 減少、AST、ALT 増加 ・肝細胞空胞化、肝肥大 ・脾萎縮/脾柱及び間質明瞭化 ・副腎皮髄境界部色素沈着 ・肝比重量増加、肝洞内細胞数増加/単細胞壊死/色素沈着 ・副腎アミロイド沈着
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31　肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0	30	300	1,000	0	30	300	1,000
検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫	11	17	16	35**	0	1	4*	50**
肝細胞癌	4	4	7	7	0	1	0	20**
肝細胞腫瘍（合計）	13	17	19	38**	0	2	4*	52**

Fisher の直接確率計算法、** : $p<0.001$、* : $p<0.05$

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体④：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.73	8.49	43.2
		雌	2.54	12.9	63.2
	F_1 世代	雄	1.81	9.05	45.7
		雌	2.51	12.7	62.1

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 750 ppm 投与群の雌雄で低体重等が、児動物では F_2 雌雄で生存児体重減少等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 150 ppm（P 雄：8.49 mg/kg 体重/日、P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：9.05 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能については、雄では投与に関連した影響は認められず、雌では 750 ppm 投与群で妊娠期間延長等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 750 ppm（P 雄：43.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：45.7 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（P 雌：12.9 mg/kg 体重/日、F_1 雌：12.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 47、71）

（妊娠期間延長及び分娩時死亡の発現機序に関しては、[14. (3)]参照。）

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	・低体重 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・発情周期長延長、妊娠期間延長、分娩時死亡、出産率低下	・低体重 ・脳、下垂体及び腎絶対重量減少 ・精嚢比重量増加 ・小葉中心性肝細胞脂肪増加	・低体重 ・脳及び腎絶対重量減少 ・肝比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾うっ血増加 ・分娩時死亡、出産率低下
	150 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	750 ppm	750 ppm 以下毒性所見なし	750 ppm 以下毒性所見なし	・死産児数増加、生存児体重減少	・死産児数増加、生存児体重減少
	150 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし

（2）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体④：0、1、4、16 及び64 mg/kg体重/日､1%MC水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、64 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制及び妊娠子宮重量を除いた補正体重減少、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少、同腹児重量減少及び低胎児体重が認められた。16 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎盤重量増加が認められた。

胎児では、64 mg/kg 体重/日投与群で、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異及び胸骨分節不完全骨化の発生頻度の増加が認められた。

母動物の 16 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎盤重量の増加は、対照群との比較で 5%増と僅かであったが、剖検時に胎盤の腫大が集中して観察される腹があったことから、有害影響と判断された。

本試験において、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胎盤重量の増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の胎児で肋骨変異等が認められたので、無毒性量は母動物で 4 mg/kg 体重/日（実投与量：3.2 mg/kg 体重/日）[3]、胎児で 16 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 48、71）

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体④：0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で流涎、飲水量増加（軽度）及び摂餌量減少（軽度）が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、75 mg/kg 体重/日投与群で腹当たり死亡胚数増加、着床後損失率の増加、胎児体重減少及び生存胎児数減少が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で平均胎児体重減少が認められた。

また、75 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が 2 腹（9.1%）、2 例（0.8%）で認められた。発生頻度において対照群との統計学的有意差は認められなかったが、背景データ（最高で腹 0-4.76%、胎児 0-0.37%）を上回っていた。

内臓異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で内臓異常を有する胎児の発生率の増加が認められたが、特定の異常の増加は認められなかった。また、骨格異常検査において、75 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節の変異が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で腰肋及び未骨化胸骨分節が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児で平均胎児体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で、低頻度ではあ

[3] 1 mg/kg 体重/日及び 4 mg/kg 体重/日投与群の実質投与量は、第 1 週で 1.4 mg/kg 体重/日（設定濃度の 140%）及び 3.2 mg/kg 体重/日（設定濃度の 79%）であったが、第 2 週及び第 3 週における投与量は許容範囲内であった。

るが、水頭症の発生が認められた。（参照 83、84）

＜発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の評価について＞

本剤の経口投与でのウサギを用いた発生毒性試験として 5 試験［12.(4)～(8)］の試験成績が提出された。各試験の項では、当該試験から得られる無毒性量を記載しているが、自然発生が極めて稀である水頭症等については、5 試験を総合的に勘案し評価を行うことが適切であると判断し、各試験の項において発生頻度を記載するとともに、発生毒性試験（ウサギ）⑤の後ろに 5 試験のまとめを記載した。

（４）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 16～17 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、4、10、25 及び 62.5 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、生存胎児数減少、胚死亡合計数増加、同腹児総体重低下及び耳介温度低下、25 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が観察された。

胎児では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常増加が明瞭に観察され、25 mg/kg 体重/日以上投与群で後期胚死亡及び着床後胚死亡率増加が認められたほか、同群では 2 例の胎児に無肢症/短指症（amelia/peromelia）、4 例に水頭症が認められた。統計学的有意差はないが、水頭症はこのほかに 4 mg/kg 体重/日投与群でも 1 例の胎児に認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少、胎児で着床後胚死亡率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（５）発生毒性試験（ウサギ）②＜①の追加試験＞

ウサギを用いた発生毒性試験①[12. (4)]での低用量での影響を確認するため、NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4 及び 10 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験（追加試験）が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はなかったものの水頭症が 2 例の胎児に認められた。また、同群では内臓異常として角膜/水晶体白濁が 9 例の胎児に認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物では本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日、胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（６）発生毒性試験（ウサギ）③

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑨：0、2、4、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で耳介温度低下、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少及び胎児平均体重減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、黄体数及び着床数増加が観察された。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（3 例）、過剰胸/腰椎及び肝臓異常増加が、10 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが水頭症（1 例）が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で水頭症の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

（７）発生毒性試験（ウサギ）④

NZW ウサギ（一群雌 18～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体⑥：0、0.5、1、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日、1%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重減少、着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少、同腹児総体重減少及び平均胎児体重減少が認められた。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（1 例）、肢/指低形成、前肢湾曲/後肢回転異常、頬骨上顎骨結合異常及び頸部椎骨成分不整骨化が観察された。また、水頭症は対照群、1 mg/kg 体重/日投与群及び 10 mg/kg 体重/日投与群においても、それぞれ 1 例の胎児で認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等、胎児で頬骨上顎骨結合異常等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）

（８）発生毒性試験（ウサギ）⑤

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体⑤：0、5、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、Hb、Ht 及び MCV 減少、PLT 増加及び血清中 ALP 増加が認められた。

胎児では、水頭症が 10 mg/kg 体重/日投与群と 40 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められ、40 mg/kg 体重/日投与群で死亡・吸収胚率増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で死亡・吸収胚率増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 49）

＜発生毒性試験（ウサギ）のまとめ＞

ウサギを用いた発生毒性試験が合計で 5 試験[12. (4)～(8)]実施された。

10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁は、1 つの試験のみでの観察であり、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断した。

いずれの試験においても水頭症が発現した。表 34 に発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数が示されている。試験①においては 4 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、10 mg/kg 体重/日投与群では認められず、明確な用量相関はなく偶発的な所見とも考えられるが、他の 4 試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が発現しており、検体投与の影響も完全には否定できなかった。なお、試験④においては 1 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められているが、同試験では対照群においても水頭症が認められていること、複数の試験における 2 mg/kg 体重/日投与群では水頭症の発生は認められていないことから、自然発生奇形である可能性が高いと考えられた。

これら 5 試験の検討結果及びトリアゾール化合物がレチノイン酸の動態に影響するとの報告[4]を総合的に考慮して、食品安全委員会はウサギを用いた発生毒性試験における胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると判断した。

表 34　発生毒性試験（ウサギ）における水頭症の発現数

試験番号	用量（mg/kg 体重/日）										
	0	0.5	1	2	4	5	10	20	25	40	62.5
①	0				1		0		4↑		0
②	0			0	0		2				
③	0			0	0		1			3	
④	1	0	1	0			1			1	
⑤	0					0	1	0		1	

↑ : p≦0.05（Fisher 検定）

（9）発生毒性試験（経皮投与：ウサギ）⑥＜参考資料＞[5]

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に刈毛及び剃毛した背部皮膚に塗布[原体(*cis/trans* 比=84.2/15.5)：0、30、90、270 mg/kg 体重/日、逆浸透水に懸濁]して発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 及び 270 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 例流産が認められ、270 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

---

[4] C. Roberts *et al.*, Human Molecular Genetics. (2006), Vol.15, No.23, 3394-3410
G. B. Mulder *et al.*, TERATOLOGY. (2000), 62, 214-226
E. Menegola *et al.*, Reproductive Toxicology.(2006), 22, 186-195
F. D. Renzo *et al.*, Reproductive Toxicology.(2007), 24, 326-332

[5] この試験では母動物の血中検体濃度が測定されておらず、経皮投与された検体が全身に暴露されたことが確認できないことから、参考資料とした。

胎児では、270 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児に有意な低体重（対照群 44.0 g に対して 39.7 g）が認められたが、雌胎児では認められず、背景データ（36.6～45.2g）の範囲内であったので、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重/日投与群において、流産(1 例)が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかった。（参照 90、91）

１３．遺伝毒性試験

メトコナゾール（原体①）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにメトコナゾール（原体②）のラット肝初代培養肝細胞を用いた *in vivo* /*in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されている。

チャイニーズハムスターCHO 培養細胞において S9mix 存在下で弱い染色体の構造異常誘発性が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び小核試験を含め、その他の試験は全て陰性であった。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験での陽性結果は最高用量のみで僅かな上昇を認めたものであり、また、一段階低い用量では陰性対照との差は無くなっており、毒性学的な意義が疑われる程度のものであった。さらに、同じ指標を *in vivo* で試験するマウスを用いた小核試験においては、ガイドラインで規定されている最高用量（2,000 mg/kg 体重）まで試験がなされており、陰性の結果であった。さらに、ラットの肝臓を用い、遺伝毒性の初期過程である DNA 損傷性を検討する不定期 DNA 合成試験においても限界用量まで試験されており、陰性の結果であった。以上を総合的に判断すると、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 54～57、71）

表 35　遺伝毒性試験結果概要（原体①及び②）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体①	*in vitro*	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA*/pKM101 株）	31.3～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）	1.56～5.0 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (-S9) 6.25～35.0 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+S9)	陽性 (+S9)
原体②	*in vivo*/*in vitro*	UDS 試験	SD ラット肝細胞（一群雄 3 匹）	400、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス骨髄細胞（一群雌雄各 5 匹）	400、1,000、2,000 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

主として動物及び植物由来の代謝物 M1 及び M12 並びに主として植物由来の代謝物 M34 及び M35 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、全て陰性であった。（表 36）（参照 58～61、71）

表 36　遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA100、TA98、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	15～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M12			15～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M34			15～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M35			156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）急性毒性試験（ラット・異性体間比較）

メトコナゾール［*cis* 96.9%、*trans* <0.1%（以下「*cis*（ラセミ体）」という。）］、メトコナゾール［*cis* 0.3%、*trans* 99.7%（以下「*trans*（ラセミ体）」という。）］及びメトコナゾール［(-)*cis* 91%（以下「(-)*cis*」という。）］をそれぞれ 300、600 及び 900 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁し Fischer ラット（一群雄 3 匹）に経口投与し急性毒性試験が実施された。死亡例の認められなかった最高投与量が、*trans*（ラセミ体）で 300 mg/kg 体重、*cis*（ラセミ体）で 600 mg/kg 体重及び(-)*cis* で 900 mg/kg 体重の順であったことから、3 種の被験物質の急性経口毒性は毒性の強い順に、*trans*（ラセミ体）＞*cis*（ラセミ体）＞(-)*cis* とランク付けされた。（参

照 62）

（２）90 日間亜急性眼毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル（一群雌 3 匹）を用いた経鼻胃内（原体④：25 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性眼毒性試験が実施された。

全例に被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。（参照 63）

（３）ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量の測定

SD ラット（一群雌各 24 匹）に交配前 3 週間、交配期 1 週間、妊娠期 3 週間からなる 7 週間、混餌［原体④：0、30、150 及び 750 ppm（0、1.82、8.89 及び 43.0 mg/kg 体重/日に相当）］投与し、血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量測定が実施された。ラットの 2 世代繁殖試験で観察された妊娠期間の延長及び分娩時死亡発現の機序を明らかにすることを目的とした。

750 ppm 投与群で、平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数の減少、平均胚・胎児死亡率増加、17β-エストラジオール濃度減少、妊娠 19/20 日における 17β-エストラジオール濃度/プロゲステロン濃度比（E/P 比）減少及び PCNA 陽性黄体細胞頻度増加が、150 ppm 以上投与群で、肝ミクロソーム蛋白増加及び CYP 増加が認められた。

CYP3A2 増加により 17β-エストラジオールが代謝を受け、濃度低下の原因の一つとなったと考えられた。また、PCNA 陽性黄体細胞頻度増加により、妊娠 19/20 日においてもプロゲステロン産生能が残されており、E/P 比上昇が抑制され、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされ、妊娠期間の延長と分娩時死亡が発現したと考えられた。（参照 64）

（４）肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 18 匹）を用い、肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能が調べられた。メトコナゾール［原体④：0、30、300 及び 1,000 ppm（4.49、47.6、151 mg/kg 体重/日に相当）を 2 週間混餌投与した。1,000 ppm 投与群で血漿中 AST 及び ALT の増加、血漿中 T.Chol 減少、肝比重量増加及び肝 PCNA 標識率増加が、300 ppm 以上投与群で血漿中 T.Bil 減少、各種肝ミクロソーム酵素活性増加（ミクロソーム蛋白量、CYP、ECOD、PROD）、CYP 分子種［Cyp1a1（1,000 ppm のみ）、2b1、3a2］含量増加及び肝組織中過酸化脂質濃度（LPO）増加が認められた。（参照 65、71）

（５）免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いた混餌［原体（84.6% *cis*、15.1% *trans*）：0、70、210 及び 630 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）］投与による 28 日間免

疫毒性試験が実施された。

その結果、630 ppm 投与群において、体重は統計学的な有意差はないが、投与期間中低値であり、体重増加量の有意な抑制が認められた。

いずれの検体投与群においても抗羊赤血球 IgM 価、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量に対照群との差は認められなかった。

本試験において、一般毒性に関する無毒性量は 210 ppm（17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 86）

表 37　28 日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群	70 ppm	210 ppm	630 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	5.4	17	52

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「メトコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブルーベリー、ばれいしょ等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したメトコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、吸収は速やかであり、吸収率は 86.8～96.7%であった。投与放射能は主に糞中に排泄された。組織内濃度は肝臓、副腎及び脂肪で高かった。尿中からはメトコナゾールは検出されず、主要代謝物は M12 及び M20 であった。糞中からはメトコナゾールが僅かに検出され、主要代謝物は M1、M12 及び M19 であった。

^{14}C で標識したメトコナゾール植物体内運命試験において、小麦では穀粒中への放射能残留が極めて低く、10%TRR を超える代謝物はトリアゾール系農薬に固有な M35 及び M34 であった。

国内におけるメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の合量）並びに代謝物 M11、M21 及び M30 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メトコナゾールの最大残留値は、大麦（脱穀種子）の 2.53 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であった。海外におけるメトコナゾール（*cis* 体及び *trans* 体の合量）並びに代謝物 M11、M20、M21、M30、M34 及び M35 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、メトコナゾールの最大残留値は、マンゴーの 1.10 mg/kg であった。代謝物における最大残留値は、代謝物 M35 のばれいしょ（塊茎）の 0.075 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液（赤血球小球化）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの肝細胞腫瘍が、雄の 1,000 ppm（144 mg/kg 体重/日）、雌の 300 ppm（52.5 mg/kg 体重/日）以上投与群で有意に増加したものの、遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親 P 世代における妊娠期間の延長及び分娩時死亡が認められた。これらは、17β-エストラジオール濃度低下などにより、分娩の発来遅延や娩出困難が引き起こされたものと考えられた。

生殖発生毒性試験については、農薬専門調査会に設置された生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループにおいて検討され、以下のとおり判断された。

ラットを用いた発生毒性試験においては、心室中隔膜性部の極めて狭小な欠損、肋骨変異等が認められ、ウサギを用いた発生毒性試験においては、水頭症、内臓異常、骨格異常等が認められた。

ウサギを用いた発生毒性試験において 10 mg/kg 体重/日で認められた角膜/水晶体白濁については、1 つの試験のみの観察であり、また、他の複数の試験では 10 mg/kg 体重/日よりも高い投与量においても発現していないことから、偶発所見であると判断

した。

水頭症を除く胎児所見についてはいずれも母動物に毒性が発現する用量で認められた。ウサギを用いた発生毒性試験は合計で 5 試験実施されたが、いずれの試験においても水頭症が発現した。その多くは母体に毒性が発現する用量で認められ、10 mg/kg 体重/日以上での水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察された。5 試験を総合した結果、ウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であった。

各種試験結果から、M35 及び M34 はメトコナゾールに比べ毒性が弱いため農産物中の暴露評価対象物質をメトコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 38 に示されている。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかった（4.6 mg/kg 体重/日未満）が、より長期の 21 か月間発がん性試験での雄の無毒性量が、90 日間亜急性毒性試験での雄の最小毒性量より低用量の 4.2 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いであると考えられたことから、マウスの無毒性量は 4.2 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	13 日間
（投与方法）	強制経口投与
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 38　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[6]
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、1.94、6.40、19.2、64.3、193 雌：0、2.13、7.19、22.1、71.4、208	雄：6.40 雌：7.19	雄：19.2 雌：22.1	雄：肝細胞脂肪化 雌：脾絶対及び比重量増加
	28 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、170、500 ppm 雄：0、4.84、15.7、47.1 雌：0、5.10、17.6、49.8	雄：4.84 雌：5.10	雄：15.7 雌：17.6	雌雄：食餌効率減少 （神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000 ppm 雄：0、0.44、4.29、13.1、44.0 雌：0、0.52、5.27、16.0、53.8	雄：4.29 雌：5.27	雄：13.1 雌：16.0	雄：肝比重量増加等 雌：Alb 減少等
	2 年間 発がん性 試験	0、100、300、1,000 ppm 雄：0、4.61、13.8、46.5 雌：0、5.51、16.6、56.2	雄：4.61 雌：16.6	雄：13.8 雌：56.2	雄：副腎皮質空胞化等 雌：脾比重量増加等 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm P 雄：0、1.73、8.49、43.2 P 雌：0、2.54、12.9、63.2 F_1 雄：0、1.81、9.05、45.7 F_1 雌：0、2.51、12.7、62.1	親動物及び児動物 P 雄：8.49 P 雌：12.9 F_1 雄：9.05 F_1 雌：12.7	親動物及び児動物 P 雄：43.2 P 雌：63.2 F_1 雄：45.7 F_1 雌：62.1	親動物 雌雄：低体重等 児動物 雌雄：生存児体重減少等
	発生毒性 試験①	0、1、4、16、64	母動物：4（3.2） 胎児：16	母動物：16 胎児：64	母動物：胎盤重量増加等 胎児：肋骨変異等

[6] 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	発生毒性試験②	0、12、30、75	母動物及び胎児：12	母動物及び胎児：30	母動物：体重増加抑制 胎児：平均胎児体重減少等
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、30、300、2,000 ppm 雄：0、4.6、50.5、341 雌：0、6.5、60.7、439	雄：－ 雌：6.5	雄：4.6 雌：60.7	雄：AST 増加 雌：脾絶対及び比重量増加等
	21 か月間発がん性試験	0、30、300、1,000 ppm 雄：0、4.2、40.3、144 雌：0、5.2、52.5、178	雄：4.2 雌：5.2	雄：40.3 雌：52.5	雄：WBC 増加等 雌：肝比重量増加等 （肝細胞腫瘍の増加）
ウサギ	発生毒性試験①	0、4、10、25、62.5	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：25	母動物：摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡率増加等
	発生毒性試験②（追加試験）	0、2、4、10	母動物：10 胎児：4	母動物：－ 胎児：10	母動物：毒性所見なし 胎児：内臓異常の増加
	発生毒性試験③	0、2、4、10、40	母動物及び胎児：4	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症増加
	発生毒性試験④	0、0.5、1、2、10、40	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：40	母動物：体重減少等 胎児：頬骨上顎骨結合異常等
	発生毒性試験⑤	0、5、10、20、40	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：40	母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡・胚吸収率増加
	発生毒性試験①～⑤の総合評価		胎児：2		①～⑤の各試験で水頭症が認められた
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、2.38、23.1、229 雌：0、2.47、23.4、212	雄：23.1 雌：23.4	雄：229 雌：212	雌雄：体重増加抑制等

	1 年間 慢性毒性 試験	0、30、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、12.1、 39.0、111 雌：0、1.1、10.5、 36.8、114	雄：12.1 雌：10.5	雄：39.0 雌：36.8	雌雄：ALP 増 加

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
/：該当なし

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
M1	(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M2	(1*RS*,2*SR*,5*SR*)-5-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M11	(1*RS*,5*SR*)-5-[(1*RS*)-(4 クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M12	(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M13	(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-3-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタンカルボン酸
M19	(1*RS*,5*SR*)-5-(3-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M20	1,2,4-トリアゾール
M21	(1*RS*,5*SR*)-5-[(1*SR*)-(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M30	(1*RS*,5*RS*)-5-(4-クロロベンゾイル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M34	1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-酢酸
M35	α-アミノ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-プロピオン酸
M38	(1*RS*,5*SR*)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール
M39	(1*RS*,5*SR*)-5-ベンジル-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

＜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
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）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
ECOD	エトキシクマリン-*O*-デエチラーゼ
GC	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glu	グルコース（血糖）
β-Glob	β-グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数

PROD	ペントキシクマリン-*O*-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
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）＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	*cis*体		*trans*体		合計[1)]
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (玄麦) 1999年度	2	135 EC	2	13/14 20/21	0.02 0.01	0.01* 0.01*	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.02* 0.02*	0.015 0.01	0.009* 0.007*	0.006 <0.005	0.005* <0.005	0.014* 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	2	210 DL	3	7 14 21	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 0.02* <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
小麦 (玄麦) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.07* 0.04* 0.03*	0.09 0.06 0.03	0.06 0.03 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	0.08* 0.05* 0.04*
小麦 (玄麦) 2006年度	2	144 EC	2	7 14 21	0.03 0.04 0.02	0.01 0.02* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.03* 0.02*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.01 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04* 0.02* 0.02*
小麦 (玄麦) 2003年度	1	144 EC	3	7 14 21	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.02* 0.02*	0.01 <0.01 0.01	0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.02 0.02*
小麦 (玄麦) 2005年度	1	144 EC	3	7 14 21	0.33 0.34 0.04	0.32 0.34 0.04	0.05 0.06 <0.01	0.04 0.06 <0.01	0.36 0.40 0.05*	0.41 0.39 0.04	0.40 0.37 0.04	0.07 0.07 <0.01	0.07 0.06 <0.01	0.47 0.43 0.05*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	135 SC	3	7 14 21	0.05 0.02 0.01	0.02 0.01* 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* 0.03* 0.02*	0.07 0.03 0.01	0.04 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.05* 0.03* 0.03*
小麦 (玄麦) 2008年度	2	90 SC	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.02 <0.02
小麦 (玄麦) 2008年度	2	144～ 165 SC	3	7 14 21	0.12 0.05 0.06	0.01* 0.03* 0.03*	0.02 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.08* 0.04* 0.04*	0.16 0.09 0.07	0.08 0.04 0.04	0.03 0.02 0.01	0.02* 0.01* 0.01*	0.10* 0.05* 0.05*
大麦 (脱穀種子) 2003年度	2	135 EC	3	7 14 21	2.16 1.16 0.49	1.36 0.66 0.28	0.37 0.22 0.09	0.25 0.13 0.06	1.61 0.79 0.35	1.99 1.02 0.43	1.34 0.63 0.29	0.34 0.18 0.11	0.25 0.12 0.07	1.59 0.75 0.36

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	*cis*体		*trans*体		合計[1)]
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
大麦 (脱穀種子) 2005年度	2	210 DL	3	7 14 21	0.62 0.30 0.17	0.40 0.17 0.09	0.12 0.05 0.03	0.07 0.03* 0.02*	0.47 0.20* 0.11*	0.59 0.29 0.13	0.37 0.15 0.07	0.13 0.06 0.02	0.05* 0.03* 0.01*	0.43* 0.19* 0.09*
大麦 (脱穀種子) 2004年度	1	144 EC	3	7 14 21	1.43 1.16 0.44	1.40 1.16 0.44	0.28 0.23 0.09	0.27 0.22 0.09	1.67 1.38 0.53	1.04 0.92 0.38	1.04 0.88 0.34	0.27 0.21 0.09	0.24 0.20 0.08	1.28 1.08 0.42
大麦 (脱穀種子) 2003年度	1	144 EC	3	7 14 21	1.33 0.96 0.70	1.22 0.90 0.70	0.24 0.14 0.10	0.24 0.14 0.10	1.46 1.04 0.80	1.10 0.59 0.37	1.06 0.56 0.36	0.20 0.10 0.07	0.20 0.10 0.07	1.26 0.66 0.43
大麦 (脱穀種子) 2008年度	3	135 SC	3	7 14 21	0.52 0.35 0.41	039 0.23 0.18	0.12 0.09 0.04	0.10 0.06 0.05*	0.49 0.29 0.23*	0.48 0.41 0.28	0.36 0.24 0.15	0.13 0.12 0.07	0.08 0.06 0.04*	0.44 0.30 0.19*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	90 SC	3	7 14 21	0.15 0.10 0.33	0.11 0.07 0.17	0.03 0.02 0.07	0.02 0.01 0.04*	0.12 0.08 0.21*	0.14 0.11 0.33	0.12 0.07 0.16	0.04 0.03 0.07	0.04 0.02 0.04*	0.16 0.09 0.20*
大麦 (脱穀種子) 2008年度	2	144 SC	3	7 14 21	0.15 0.12 0.07	0.10 0.09 0.05	0.03 0.03 0.02	0.02 0.02 0.01*	0.12 0.11 0.06*	0.11 0.09 0.07	0.07 0.06 0.04	0.03 0.03 0.02	0.02 0.01 0.01	0.09 0.07 0.05
みかん (果肉) 2002年度	2	250WDG	2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
みかん (果皮) 2002年度	2		2	1 7 14	0.91 0.64 0.52	0.72 0.55 0.42	0.17 0.14 0.11	0.13 0.10 0.07	0.85 0.65 0.50	0.57 0.41 0.38	0.46 0.34 0.29	0.12 0.08 0.08	0.09 0.07 0.06	0.56 0.41 0.35
なつみかん (果肉) 2002年度	2	250～300 WDG	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
なつみかん (果皮) 2002年度	2		2	14 21 28	0.06 0.06 0.10	0.04 0.04 0.06	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.06* 0.06* 0.08*	0.04 0.03 0.02	0.03 0.02* 0.02*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.05* 0.04* 0.04*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）									
					メトコナゾール									
					公的分析機関					社内分析機関				
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	*cis*体		*trans*体		合計[1)]
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
なつみかん (全果実) 2002年度	2		2	14 21 28					0.03 0.03 0.04					0.03 0.03* 0.03*
かぼす (全果実) 2002年度	1	320 WDG	2	14 21 28						0.05 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.07 0.05 <0.04
すだち (全果実) 2002年度	1	250 WDG	2	14 21 28						0.03 0.02 <0.02	0.03 0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.05 0.04 <0.04

注) EC：乳剤、DL：粉剤、WDG：顆粒水和剤、SC：フロアブル剤

1）cis 体及び trans 体の平均値の合計値

・/：該当なし

・代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満（<0.01 又は＜0.02）であった。

・一部に定量限界未満（＜0.005、<0.01 及び<0.02）を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・なつみかん（全果実）については、果肉・果皮の分析値及び果肉・果皮の重量比から、残留値を算出した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に＜を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

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）												
					メトコナゾール												
					メトコナゾール					代謝物							合計[2)]
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	M11	M20	M21	M30	M34	M35		
					最高値	平均値	最高値	平均値									
だいず （種子） 2004年	6	80	2	30/31	0.036	0.010*	0.011	0.06*	0.02*								0.02*
だいず （種子） 2005年	15	80	2	28~31	0.025	0.006*	0.006	0.005*	0.011*	<0.01		<0.01	<0.01				0.04*
てんさい （根部） 2005年	12	111~115	2	13~15	0.039	0.013*	0.021	0.007*	0.020*	<0.01		<0.01	<0.01				0.05*
てんさい （根部） 2005年	12	163~175	2	13~15	0.070	0.020*	0.016	0.007*	0.027*	<0.01		<0.01	<0.01				0.06*
アーモンド （仁） 2003年	4	304~309 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
アーモンド （仁） 2003年	1	605/608 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
アーモンド （仁） 2005年	1	309/304 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
アーモンド （仁） 2005年	1	153/306 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
		152/304 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
アーモンド （仁） 2005年	1	150/299 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02
		151/299 WDG	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02								<0.02

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）												
					メトコナゾール												
					メトコナゾール					代謝物							
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	M11	M20	M21	M30	M34	M35	合計[2)]
					最高値	平均値	最高値	平均値									
ペカン （仁） 2004年	1	284/277 SC	2	25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
ペカン （仁） 2005年	1	274/269 SC	2	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
ペカン （仁） 2005年	1	287/306 SC	2	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
らっかせい （仁） 2004年	1	284/292 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
		566/586 SC	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
らっかせい （仁） 2005年	1	287 WDG	2	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
らっかせい （仁） 2005年	1	269~287 WDG	2	14/15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
らっかせい （仁） 2005年	1	279/284 WDG	2	15	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*
	1	558/571 WDG	2	15	0.05	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*							0.03*
らっかせい （仁） 2005年	1	279/284 WDG	2	10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
らっかせい （仁） 2005年	1	277/282 WDG	2	13	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*

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）											
					メトコナゾール											
					メトコナゾール					代謝物						
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	M11	M20	M21	M30	M34	M35	合計[2)]
					最高値	平均値	最高値	平均値								
らっかせい （仁） 2005年	1	277/284 WDG	2	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
おうとう （果肉） 2003年	1	152 SC	4	3 6 10 13	0.27 0.17 0.07 0.03	0.26 0.16 0.07 0.03	0.07 0.04 0.02 0.01	0.07 0.04 0.02 0.01*	0.33 0.20 0.09 0.04*							0.33 0.20 0.09 0.04*
おうとう （果肉） 2004年	3	152 SC	3	14	0.13	0.06*	0.03	0.02*	0.08*							0.08*
おうとう （果肉） 2004年	1	152 SC	3	10 14 18 22	0.06 0.05 0.03 0.02	0.06 0.05 0.03 0.02	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.08 0.06 0.04* 0.03*							0.08 0.06 0.04* 0.03*
おうとう （果肉） 2004年	1	152 SC	3	13	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07							0.07
おうとう （果肉） 2005年	2	152 SC	3	14	0.05	0.03	0.02	0.02*	0.05*							0.05*
		152 WDG	3	14	0.06	0.04	0.02	0.01*	0.05*							0.05*
もも （果肉） 2003年	1	153 SC	4	3 7 10 14	0.07 0.05 0.04 0.03	0.07 0.05 0.04 0.03	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.09 0.06 0.05* 0.04*							0.09 0.06 0.05* 0.04*
もも （果肉） 2004年	7	151~158 SC	3	14	0.08	0.04	0.02	0.01*	0.05*							0.05*
もも （果肉） 2005年	1	153~156 SC	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*							0.03*
		153~161 WDG	3	13	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*							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）												
					メトコナゾール												
					メトコナゾール					代謝物							
					*cis*体		*trans*体		合計[1)]	M11	M20	M21	M30	M34	M35	合計[2)]
					最高値	平均値	最高値	平均値								
プラム （果肉） 2004年	4	151~156 SC	3	14	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	0.03*							0.03*
プラム （果肉） 2005年	1	151~153 SC	3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.03*							0.03*
		152 WDG	3	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*
マンゴー （全体、種を除く） 2007年	2	0.12 g ai/L	6	0	0.59	0.49	0.14	0.13	0.62							0.62
				3	0.49	0.36	0.12	0.10	0.46							0.46
				6	0.45	0.31	0.10	0.08	0.39							0.39
				9	0.35	0.22	0.13	0.09	0.31							0.31
				12	0.28	0.19	0.07	0.06	0.25							0.25
				15	0.25	0.16	0.07	0.06	0.22							0.22
				18	0.28	0.19	0.07	0.07	0.26							0.26
				21	0.31	0.21	0.06	0.05	0.26							0.26
		0.24 g ai/L	6	0	1.07	0.88	0.24	0.22	1.10							1.10
				3	1.00	0.72	0.22	0.17	0.89							0.89
				6	0.98	0.67	0.22	0.18	0.85							0.85
				9	0.87	0.54	0.21	0.15	0.69							0.69
				12	0.82	0.51	0.19	0.14	0.65							0.65
				15	0.73	0.45	0.19	0.13	0.58							0.58
				18	0.63	0.43	0.17	0.12	0.55							0.55
				21	0.64	0.40	0.17	0.12	0.52							0.52
とうもろこし （子実） 2006年	20	440～460	4	20-22	0.013	0.005	<0.005	<0.005	0.01*	<0.01		<0.01	<0.01			0.04*
なたね （種子） 2006年	8	139～280 WDG	1	21-49	0.04	0.01*	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*
なたね （種子） 2006~2007年	11	136～143 WDG	1	42-62	0.05	0.0229*	0.01	0.01*	0.0329*							0.0329*

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）											
					メトコナゾール											
					メトコナゾール					代謝物						合計[2]
					*cis*体		*trans*体		合計[1]	M11	M20	M21	M30	M34	M35	
					最高値	平均値	最高値	平均値								
なたね (Meal) 2007年	1	704 WDG	1	56	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02*							0.02*
なたね (精製油) 2007年	1	704 WDG	1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02							<0.02
いんげんまめ (乾燥子実) 2007~2008年	6	278～ 281WDG	2	8～26	0.014	0.0104*	<0.01	<0.01	0.0204*							0.0204*
えんどう (乾燥さや) 2007~2008年	9	274～ 327WDG	2	6~27	0.077	0.0263*	0.025	0.0116*	0.0379*							0.0379*
ブルーベリー (果実) 2006年	11	269～ 297WDG	3	0~11	0.263	0.140*	0.0625	0.0506*	0.191*		<0.02			<0.02	<0.02	0.251
ばれいしょ (塊茎) 2007年	17	556～ 3,516WDG	4~5	1~15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		<0.02			<0.02	0.075	0.155*

注) SC：フロアブル剤、WDG：顆粒水和剤

1) *cis* 体及び *trans* 体の平均値の合計値　　2) メトコナゾール及び代謝物の合計値

・/：該当なし

・代謝物 M11、M20、M21、M30 及び M34 は全て定量限界未満であった。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・代謝物 M11、M21 及び M30 はメトコナゾールに換算して記載した。換算係数は M11：0.95、M21：0.95、M30：0.96 である。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に＜を付して記載した。

＜参照＞

1　農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2003 年 6 月 10 日：呉羽化学工業株式会社、2003 年、一部公表

2　[C-^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990-1992 年、未公表

3　[C-^{14}C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター（英国）、1991 年、未公表

4　[C-^{14}C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1990 年、未公表

5　[C-^{14}C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：残留農薬研究所、2002 年、未公表

6　[C-^{14}C]メトコナゾールのラットにおける体内運命試験（血漿中濃度推移・体内分布）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表

7　[^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表

8　[^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表

9　[^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1991 年、未公表

10　[^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量）（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表

11　コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

12　コムギにおける代謝試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1991 年、未公表

13　ミカンにおける代謝運命予備試験：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

14　ミカンにおける代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

15　好気的土壌中運命に関する試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

16　好気的条件下での土壌分解経路（GLP 対応）：Sittingbourne Research Center（英国）、1992 年、未公表

17　土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

18　加水分解運命試験（GLP 対応）：（財）化学物質評価研究機構、2003 年、未公表

19　[T-^{14}C]メトコナゾールの水中光分解運命試験（GLP 対応）：RCC Ltd. スイス、2002 年、未公表

20　メトコナゾールの土壌残留試験：（株）クレハ分析センター、1999 年、未公表

21　メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、1999 年、未公表

22　メトコナゾールの作物残留試験：（株）クレハ分析センター、2002 年、未公表

23　メトコナゾールにおける薬理試験（GLP 対応）：株式会社環境バイリス研究所、2002 年、未公表

24 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
26 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
27 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
28 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1990 年、未公表
29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
30 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1997 年、未公表
31 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
32 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
33 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）化合物安全性研究所、2003 年、未公表
34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
35 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
36 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1990 年、未公表
37 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin、1995 年、未公表
38 マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1989 年、未公表
39 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne Research Centre（英国）、1991 年、未公表
40 イヌを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1991 年、未公表
41 ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
42 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表
43 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間慢性毒性試験（GLP 対応）：Sittingborne Research Centre（英国）、1992 年、未公表
44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表

45 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間発癌性試験（GLP 対応）: Sittingborne Research Centre（英国）、1992 年、未公表
46 Haseman et al, 1990 年, Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. In:Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas (Boorman, Eutis, Elwell, Montgomery, Mackenzie, Eds.), pp557-564. Academic Press.
47 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1992 年、未公表
48 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.、2002 年、未公表
49 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）: Argus Research Laboratories, Inc.、1997 年、未公表
50 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体（KNF-S-474 の 3 種異性体）の影響に関する予備試験：Huntingdon Research Centre、1990 年、未公表
51 メトコナゾール原体（WL148271/KNF-S-474m）のウサギの妊娠に及ぼす作用に関する試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1991 年、未公表
52 妊娠ウサギにおけるメトコナゾール原体（WL136184/KNF-S-474c）の影響試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
53 ウサギの妊娠に及ぼすメトコナゾール原体（WL136184/KNF-S-474c）の影響に関する試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1992 年、未公表
54 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre（英国）、1990 年、未公表
55 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Sittingbourne Research Centre、1991 年、未公表
56 ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）: SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
57 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：SITEK Research Laboratories、1995 年、未公表
58 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）: Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
59 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）: Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
60 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）: Safepharm Laboratories Limited、1999 年、未公表
61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）化合物安全性研究所、2003 年、未公表
62 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Shell Research Limited、1989 年、未公表
63 カニクイザルにおける 13 週間反復経口投与眼毒性試験（GLP 対応）：（株）新日本科学安全性研究所、2002 年、未公表

64 ラットの妊娠後期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
65 メトコナゾールのマウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
66 Evaluation Part Ⅱ"Triazolyl Alanine"：JMPR、1989 年
67 「RTECS」より：CDC（米国）、1997 年
68 食品健康影響評価について（平成 16 年 2 月 13 日付け、厚生労働省発食安第 0213007 号）
69 メトコナゾール回答資料：呉羽化学工業株式会社、2004 年、未公表
70 メトコナゾール回答資料（その 2）：呉羽化学工業株式会社、2005 年、未公表
71 メトコナゾール回答資料（その 3）：株式会社クレハ、2005 年、未公表
72 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 18 年 4 月 27 日付け、府食第 337 号）
73 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 18 年 11 月 29 日付け、厚生労働省告示第 643 号）
74 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2007 年 7 月 17 日：株式会社クレハ、2007 年、一部公表
75 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2007 年、未公表
76 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付、厚生労働省発食安 0806013 号）
77 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 11 日付け、府食第 999 号）
78 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 20 年 6 月 30 日付け、厚生労働省告示第 643 号）
79 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2009 年 2 月 12 日：株式会社クレハ、2009 年、一部公表予定
80 メトコナゾール作物残留性試験成績：株式会社クレハ、2009 年、未公表
81 メトコナゾール　インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2009 年、未公表
82 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Center、1991 年、未公表
83 食品健康影響評価について（平成 21 年 3 月 24 日付け、厚生労働省発食安 0324003 号）
84 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2010 年 9 月 3 日改訂：株式会社クレハ、2010 年、一部公表
85 メトコナゾールの安全性評価資料の追加提出について：株式会社クレハ、2010 年、未公表
86 Wistar ラットを用いた 4 週間飼料混入投与による免疫毒性試験（GLP 対応）：BASF　SE（独国）、2010 年、未公表
87 メトコナゾール作物残留試験成績：株式会社クレハ、2010 年、未公表
88 トリアゾリルアラニン（KNF-474-M35）及びトリアゾリル酢酸（KNF-474-M34）の安全性：株式会社クレハ、2010 年、未公表
89 メトコナゾール：インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2011 年、未公表

90 農薬抄録メトコナゾール（殺菌剤）2012 年 6 月 11 日改訂：株式会社クレハ、2012 年、一部公表
91 メトコナゾール追加提出資料：ウサギ経皮投与による催奇形性試験（GLP 対応）、WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2012 年、未公表
92 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 7 月 29 日付け、府食第 619 号）
93 インポートトレランス設定に関する概要書：株式会社クレハ、2013 年、未公表
94 食品健康影響評価について（平成 25 年 12 月 20 日付け、厚生労働省発食安 1220 第 8 号）
95 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
96 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
97 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年

参　考

トリアゾール
共通代謝物

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

目　次

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

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

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

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

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

Ⅳ．まとめ 26

・別紙 1：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

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

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

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

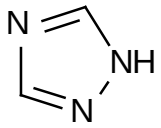
３．分子式

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

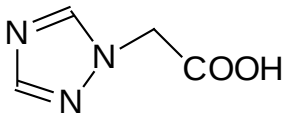
４．分子量

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

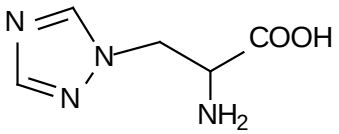
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

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

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

（２）ラット②

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

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

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

（3）ラット③

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

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

2．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

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

３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

５．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

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

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

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

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

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

（４）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

（５）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

６．遺伝毒性試験

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

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

７．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

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

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

（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

（２）ラット②

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

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

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

４．遺伝毒性試験

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

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ-３．【トリアゾールアラニン】

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

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

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

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

（２）ラット②

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

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

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

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

２．急性毒性試験

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

表 16　急性毒性試験概要（原体）

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

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

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

[3] 体重比重量を比重量という。

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

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

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

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

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

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

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

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

（２）2 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[5]＞

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

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

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

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

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

５．遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

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

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	500~10,000 μg/0.1mL in water（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（CHO）	500~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 （BALB/3T3）	62.5~1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス （匹数不明）	8,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
		CBC F1 マウス （匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		チャイニーズハムスター （匹数不明）	5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

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

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

Ⅳ. まとめ

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

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

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

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

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

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

表 20　各試験における無毒性量（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
		雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276			
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm*	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
		P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1雄：0、16.0、32.0 F_1雌：0、18.9、37.5			
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

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

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

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

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

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

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

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

＜別紙１：検査値等略称＞

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

＜参照＞

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

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

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

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

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

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

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