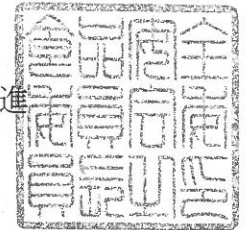




府 食 第 172 号
平成 27 年 3 月 3 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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 26 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジフェノ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

ジフェノコナゾールの一日摂取許容量を 0.0096 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.25 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

ジフェノコナゾール (第2版)

2015年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット①	11
(2) ラット②	17
(3) 畜産動物	17
2. 植物体内運命試験	20
(1) トマト①	20
(2) トマト②	21
(3) トマト③	22
(4) トマト④	23
(5) ばれいしょ①	24
(6) ばれいしょ②	25
(7) ばれいしょ③	26
(8) 小麦①	27
(9) 小麦②	28
(10) りんご(葉細胞)＜参考資料＞	29
3. 土壌中運命試験	29
(1) 土壌中運命試験	29
(2) 土壌表面光分解試験①	30
(3) 土壌表面光分解試験②	30
(4) 土壌吸着試験	31
4. 水中運命試験	31

(1) 加水分解試験	31
(2) 水中光分解試験 (pH 7 緩衝液)	31
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	31
5. 土壌残留試験	32
(1) ジフェノコナゾール	32
(2) 分解物	32
6. 作物等残留試験	32
(1) 作物残留試験	32
(2) 後作物残留試験	33
(3) 畜産物残留試験	33
(4) 推定摂取量	34
7. 一般薬理試験	35
8. 急性毒性試験	36
(1) 急性毒性試験	36
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
10. 亜急性毒性試験	38
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)	38
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②)	39
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	40
(4) 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	40
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	41
(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	42
(7) 22 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	42
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	42
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	43
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット)	46
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	46
13. 遺伝毒性試験	47
14. その他の試験	48
(1) 18 週間白内障確認試験 (イヌ)	48
(2) 若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験	49
(3) 肝における酵素誘導試験	49
(4) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)	51

Ⅲ. 食品健康影響評価	53
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	60
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	61
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績（国内）	63
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績（海外）	71
▪ 別紙 5 : 代謝物の作物残留試験成績	84
▪ 別紙 6 : 畜産物残留試験成績	85
▪ 別紙 7 : 推定摂取量	89
▪ 参照	90

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

1993年	4月	28日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2009年	5月	29日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン、なす及び茶）
2010年	9月	24日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第3号）、関係書類の接受（参照2～5）
2010年	9月	30日	第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010年	11月	15日	追加資料受理（参照6）
2010年	12月	20日	インポートトレランス設定の要請（トマト等）
2010年	12月	21日	追加資料受理（参照7）
2011年	6月	21日	第8回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	21日	インポートトレランス設定の要請（スカッシュ等）
2012年	3月	22日	追加資料受理（参照9）
2012年	7月	19日	追加資料受理（参照10～12）
2012年	8月	3日	第19回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	3日	第445回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	4日	から10月3日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	10月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照13）
2014年	4月	24日	残留農薬基準告示（参照14）

－第2版関係－

2014年	1月	20日	インポートトレランス設定の要請（とうがらし）
2014年	8月	13日	インポートトレランス設定の要請（チコリ等）
2014年	9月	9日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第4号）、関係書類の接受（参照15～37）
2014年	9月	16日	第530回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	11月	5日	第116回農薬専門調査会幹事会

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

* : 2011 年 1 月 13 日から

＜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	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
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

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2014 年 4 月 1 日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫

相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

<第 19 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「ジフェノコナゾール」(CAS No.119446-68-3)について、農薬抄録、インポートトレランス設定の要請に係る資料及び各種資料(JMPR 及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性毒性試験(ラット)、眼・皮膚刺激性試験(ウサギ及びモルモット)、遺伝毒性試験、免疫毒性試験(ラット)、動物体内運命試験(ラット及び畜産動物)、作物残留試験(チコリ、とうがらし等)及び畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及び畜産動物)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ等)、作物等残留、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(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(マウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジフェノコナゾール

英名：difenoconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.119446-68-3)

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

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

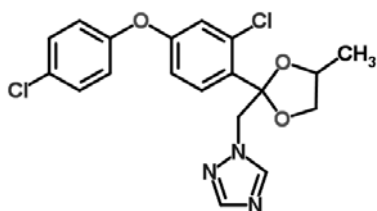
4. 分子式

C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₃

5. 分子量

406.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジフェノコナゾールは、チバガイギー社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU 等において登録されている。

国内では 1993 年に初回農薬登録された。今回、インポートトレランス設定（チョコリ、とうがらし等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009、2012 年、2014 年）、インポートトレランス設定の要請に係る資料、JMPR 資料（2007 年）及び豪州資料（2008 年）を基に、毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ジフェノコナゾールのフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）及びトリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジフェノコナゾールに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe- ^{14}C]ジフェノコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

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

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

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

b. 吸収率

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

② 分布

SD ラット（一群雌雄 3～5 匹）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

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

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

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

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
		雌	脂肪(419)、肝臓(215)、ハーダー腺(189)、副腎(178)、胃(143)、皮膚(114)、小腸(99.2)、脾臓(97.3)、腎臓(88.6)、卵巣(84.6)、小脳(81.1)、下顎腺(78.9)、大脳(78.0)、心臓(73.0)、下垂体(65.6)、肺(59.0)、骨髄(54.1)、甲状腺(53.7)、胸腺(43.8)、大腸(41.5)、脾臓(40.7)、血漿(40.2)、下顎リンパ節(40.1)、その他(40 未満)	脂肪(10.2)、血漿(6.20)、褐色脂肪(5.27)、全血(3.82)、ハーダー腺(3.18)、皮膚(3.05)、卵巣(1.88)、子宮(1.87)、肺(1.51)、肝臓(1.50)、その他 (1.50 未満)
		雄		脂肪(0.010)、血漿(0.009)、赤血球(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、眼球(0.002) その他 (検出限界・定量限界以下)
	0.5	雌		血漿(0.012)、脂肪(0.009)、子宮(0.005)、赤血球(0.004)、腎臓(0.004)、肝臓(0.003)、肺(0.003)、その他 (検出限界・定量限界以下)
		雄		血漿(7.69)、脂肪(5.93)、肺(2.53)、腎臓(2.29)、肝臓(2.25)、心臓(2.12)、カーカス ¹ (1.78)、眼球(1.28)、骨(1.26)、赤血球(1.15)、生殖腺(0.956)、脾臓(0.817)
	300	雌		脂肪(6.64)、血漿(6.35)、生殖腺(3.81)、子宮(2.55)、肺(2.23)、肝臓(2.16)、腎臓(2.15)、赤血球(1.78)、カーカス(1.32)、心臓(1.22)、その他 (1.0 未満)
		雄		血漿(0.027)、脂肪(0.011)、肺(0.007)、赤血球(0.005)、心臓(0.005)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、その他 (0.003 未満)
	0.5	雌		血漿(0.019)、脂肪(0.009)、肺(0.005)、子宮(0.005)、肝臓(0.004)、赤血球(0.004)、その他(0.004 未満)
		雄		

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。)

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

*：低用量投与群では投与 2 時間後、高用量投与群では投与 4 時間後

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

ND：検出されず。

/：実施せず。

③ 代謝物同定・定量

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

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

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

環及びトリアゾール環の両方を有する代謝物を含むと考えられた。

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

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

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

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

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

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

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

表 3 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

b. 胆汁中排泄試験

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

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

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

表 4 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

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

J1T4 群において、14 日間反復投与による血中濃度は投与 11 日後に定常状態となり、0.018 µg/g となった。T_{1/2}は最終投与 4 日以内であった。

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

経口投与されたジフェノコナゾールは速やかに、ほぼ完全に吸収された。

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

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

(3) 畜産動物

① ヤギ①

泌乳ヤギ（系統不明、2 頭：1 頭/標識体）に [phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は [tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 7.5 mg/動物/日（[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：5.6 mg/kg 飼料、[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール投与群：4.7 mg/kg 飼料）を 10

日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 22 及び 23 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

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

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

未変化のジフェノコナゾールは肝臓中に 0.002～0.003 µg/g 認められた。ヤギにおける主要代謝物は D で、肝臓中に 0.15～0.16 µg/g が、乳汁中に 0.001 µg/g 認められた。ほかに肝臓中に代謝物 C (0.002 µg/g)、G (0.004 µg/g) 及び J (0.009 µg/g) が認められた。(参照 8、15)

② ヤギ②

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

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

未変化のジフェノコナゾールは各臓器中に 0.007～0.40 µg/g、乳汁中に 0.012～0.023 µg/g 認められた。ヤギにおける主要代謝物は D で、肝臓に最も多く認められ 3.2～3.7 µg/g であった。また、乳汁中に 0.029～0.13 µg/g、その他の臓器で 0.14～0.93 µg/g であった。そのほかの代謝物として、C、F、G、J 及びジフェノコナゾールの水酸化体が認められた。(参照 8、15)

③ ヤギ③

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

総残留放射能濃度は肝臓中に 9.8 µg/g で、投与 3 日後の乳汁中に 0.32 µg/g であった。未変化のジフェノコナゾールは全ての臓器 (0.014～0.89 µg/g) で認められ、乳汁中に 0.028 µg/g であった。主要代謝物は D で、肝臓に 7.1 µg/g、乳汁中に 0.12

μg/g であった。そのほかの代謝物として C、G、F 及びグルクロン酸抱合体が認められた。（参照 8、15）

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

④ ニワトリ①

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

投与された大部分の放射能の 89%以上が排泄物中に排出された。卵白及び卵黄中の残留放射能濃度は投与開始 4～7 日後に定常状態となった。卵白中の残留放射能濃度は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール及び[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾールで、それぞれ 0.14 μg/g 及び 0.011 μg/g で標識体による差が認められたが、卵黄中ではそれぞれ 0.28 μg/g 及び 0.29 μg/g で標識体による差は認められなかった。

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

⑤ ニワトリ②

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

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

未変化のジフェノコナゾールは全ての組織中にみられ 0.001～0.20 μg/g であった。主要代謝物は D で、肝臓中に 1.3～1.6 μg/g、卵白中に 0.019～0.021 μg/g で、卵黄中に 0.027～0.047 μg/g であった。そのほかの代謝物として C、F、G 及び J が認められた。（参照 8、15）

⑥ ニワトリ③

ニワトリ（品種：白色レグホン種、雌 5 羽）に[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 12.5

mg/動物/日（平均 121 mg/kg 飼料）で 4 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取し、最終投与 6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

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

未変化のジフェノコナゾールは腹腔内脂肪中に最も多く 1.9 µg/g で、卵黄中に 0.24 µg/g であったが、卵白中では検出されなかった。主要代謝物は D で、肝臓に 7.3 µg/g、腹腔内脂肪に 6.3 µg/g、卵白に 0.1 µg/g 及び卵黄に 2.4 µg/g であった。ほかに、肝臓中に代謝物 C が認められた。（参照 8、15）

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

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) トマト①

温室栽培トマト（品種：サニー）に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目の散布直後（移植 55 日後）及び 3 回目の散布前（移植 69 日後）にトマトの茎葉を採取し、5 回目の散布前（移植 83 日後）並びに最終散布（移植 90 日後）の 1 週間後（移植 97 日後）又は 16 日後（移植 106 日後）にトマトの茎葉及び果実をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 5 に示されている。

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

果実中の残留放射能濃度は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区が[phe-¹⁴C]ジフェ

ノコナゾール処理区に比較して 3～8 倍高濃度であり、フェニル環とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

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

表 5 各試料中の残留放射能分布 (トマト①)

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

(2) トマト②

ほ場栽培トマト (品種 : UC-82) に[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール又は[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 247 g ai/ha の用量で 3 回散布し、1 回目の散布直後 (移植 63 日後) 及び 2 回目の散布 (移植 77 日後) 前にトマトの茎葉、最終散布直前及び最終散布 40 日後 (移植 141 日後) に茎葉及び果実をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。

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

各試料中の残渣放射能分布は表 6 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では 31.3～59.1%TRR (1.11～1.26 mg/kg)、ほかの代謝物として C/D (0.081～0.121 mg/kg) 及び G (0.091

～0.184 mg/kg) が同定されたが、いずれも 5.2%TRR 以下であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では、未変化のジフェノコナゾールが 27.8～52.1%TRR (1.54～2.06 mg/kg)、ほかの代謝物として C/D (0.103～0.319 mg/kg) が認められたが、4.3%TRR 以下であった。

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

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

表 6 各試料中の残留放射能分布 (トマト②)

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

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

(3) トマト③

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

7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残渣放射能分布は表 7 に示されている。

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

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

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

表 7 各試料中の残留放射能分布 (トマト③)

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

(4) トマト④

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

各試料中の残渣放射能分布は表 8 に示されている。

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

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

表 8 各試料中の残留放射能分布 (トマト④)

採取時期	試料	有機溶媒 可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放 射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5 回目散布前 (移植 56 日後)	茎葉	5.13	80.0	0.848	13.2	0.278	4.33	6.42
	未熟 果実	0.115	66.0	0.050	28.9	0.005	3.00	0.174
最終散布前 (移植 63 日後)	茎葉	6.89	70.6	1.49	15.3	1.32	13.6	9.73
	未熟 果実	0.079	52.4	0.061	40.6	0.003	1.73	0.151
最終散布 1 週間後 (移植 70 日後)	未熟 果実	0.079	50.2	0.067	42.7	0.003	1.85	0.158
収穫時 (移植 97 日後)	茎葉	5.92	76.7	1.89	24.5	0.522	6.76	7.72
	未熟 果実	0.020	14.5	0.107	77.0	0.003	2.43	0.139
	半熟 果実	0.020	15.62	0.092	71.9	0.002	1.57	0.128
	完熟 果実	0.112	54.9	0.070	34.4	0.006	2.86	0.203

(5) ばれいしょ①

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

各試料中の残渣放射能分布は表 9 に示されている。

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

塊茎における残留放射能濃度は 0.02～0.14 mg/kg であった。[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区では[phe-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理区に比べ、未成熟時で 2 倍、成熟時で 7 倍高濃度であり、トリアゾール環を有する代謝物が塊茎に移行したものと考えられた。

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

表 9 各試料中の残留放射能分布 (ばれいしょ①)

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

ND : 検出せず。

(6) ばれいしょ②

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

各試料中の残渣放射能分布は表 10 に示されている。

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

土壌中 (0～7.6 cm) では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。(参照 2、15)

表 10 各試料中の残渣放射能分布 (ばれいしょ②)

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

— : 分析せず、ND : 検出されず

(7) ばれいしょ③

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

各試料中の残渣放射能分布は表 11 に示されている。

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

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

表 11 各試料中の残渣放射能分布（ばれいしょ③）

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

—：分析せず

（8）小麦①

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

各試料中の残渣放射能分布は表 12 に示されている。

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

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

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

[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の主要成分は未変化のジフェノコ

ナゾール、C 及び D であったが、分離定量できなかった。

土壌中の放射能濃度は低く、0～7.6 cm 層に 0.055～0.086 mg/kg 認められた。土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、そのほかに代謝物 C/D が認められた。（参照 2、15）

表 12 各試料中の残留放射能分布（小麦①）

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

（9）小麦②

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

各試料中の残渣放射能分布は表 13 に示されている。

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

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

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

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

表 13 各試料中の残留放射能分布（小麦②）

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

ND：検出せず

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

（10）りんご（葉細胞）＜参考資料²＞

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

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

ジフェノコナゾールの植物体内運命試験における代謝経路は、フェニル環側鎖の水酸化（B）によるモノヒドロキシ体の生成（F）、ジオキサラン環の開裂（C、D 及び F）、さらにトリアゾール環の脱離（G）、トリアゾール類（J、K、L）の生成を経て、最終的に配糖体を生成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

（1）土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[tri-¹⁴C]ジフェノコナゾールを 9.68 mg/kg 乾土となるように混和処理し、好氣的条件下、好気/嫌氣的条件下（好氣的条件下に 30 日間培養後、湛水して嫌氣的条件とした。）又は滅菌好氣的条件下で、25℃の暗条件下、好氣的条件では 365 日、好気/嫌氣条件では嫌氣的条件としてから 61 日、滅菌条件下では 181 日インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

未変化のジフェノコナゾールは好氣的条件下において処理 365 日後に 75.0%TAR

² 培養細胞を用いた試験のため参考資料とした。

(7.26 mg/kg) であった。分解物として未知化合物[2]が 5.43%TAR (0.526 mg/kg) が認められた。ほかに分解物 C、D、G 及び H 並びに未知化合物[1] が認められ、いずれも 1.0%TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ を含む揮発性成分は好気条件の 365 日後に 0.8%TAR (0.077 mg/kg)、非抽出放射能は 5.5%TAR (0.532 mg/kg) であった。

好氣的条件下及び好気/嫌氣的条件下の各条件下における推定半減期はそれぞれ、882 日及び 1,190 日であり、滅菌好氣的条件下では分解が認められず、推定半減期は求められなかった。(参照 2、15)

(2) 土壤表面光分解試験①

砂壤土(米国)の土壤薄層に、[phe- ^{14}C]ジフェノコナゾールを 10 mg/kg 添加し、米国メリーランド州(北緯 39°25′)において夏の太陽光(照射強度: $2.0\sim 2.6\times 10^{-5}$ W/cm 2)を 30 日間照射又は水銀アーク光(照射強度: $2.0\sim 4.2\times 10^{-5}$ W/cm 2)で連続 15 日間照射し、土壤表面光分解試験が実施された。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の 30 及び 15 日後の非抽出性放射能は、それぞれ 13.6 及び 2.1%TAR であり、抽出性放射能は 83.2 及び 81.7%TAR であった。対照区の抽出性放射能は試験期間を通して 91.5~110%TAR であった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ 58.3 及び 35.4%TAR であり、分解物 C がそれぞれ 1.68 及び 6.02%TAR、分解物 D がそれぞれ 3.01 及び 2.43%TAR であった。そのほか未知化合物 (0.34~5.41%TAR) も認められた。

推定半減期は太陽光照射区で 69.8 日、水銀アーク光照射区で 23.6 日であった。(参照 2、15)

(3) 土壤表面光分解試験②

砂壤土(米国)の土壤薄層に、[tri- ^{14}C]ジフェノコナゾールを 10 mg/kg 添加し、米国メリーランド州(北緯 39°25′)において夏の太陽光(照射強度: $2.0\sim 2.6\times 10^{-5}$ W/cm 2)を 30 日間照射又は水銀アーク光(照射強度: $2.0\sim 4.2\times 10^{-5}$ W/cm 2)で連続 15 日間照射し、土壤表面光分解試験が実施された。

水銀アーク光照射 15 日後の非抽出性放射能は、2.7%TAR であった(太陽光照射区では測定せず)。太陽光照射区及び水銀アーク光照射区照射 30 及び 15 日後の抽出性放射能は 103 及び 90.0%TAR であった。対照区の抽出性放射能は 91.3~107%TAR であった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了時の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ 50.2 及び 44.3%TAR であり、そのほかに 17 種の未知化合物 (0.44~7.48%TAR) が認められた。

推定半減期は太陽光照射区で 39.4 日、水銀アーク光照射区で 29.1 日であった。(参照 2、15)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂壤土 (愛知)、埴壤土 (和歌山)、砂質埴壤土 (岡山) 及び壤土 (熊本)] にジフェノコナゾール溶液 ($0.516 \mu\text{g/mL}$: 0.01 M 塩化カルシウム溶液) を添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は $41.7 \sim 150$ であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{\text{ads}_{\text{oc}}}$ は $1,160 \sim 10,700$ で、移動性は非常に低いと考えられた。(参照 2、15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、暗条件下に、 50°C で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジフェノコナゾールはいずれの pH においても加水分解を受けず (回収率 : $95 \sim 101\%$)、推定半減期は 1 年以上と考えられた。(参照 2、15)

(2) 水中光分解試験 (pH 7 緩衝液)

滅菌緩衝液 (pH 7) に $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ ジフェノコナゾールを 1.52 mg/L となるように添加し、 $25.1 \pm 0.2^\circ\text{C}$ で 15 日間、キセノンランプ光 (光強度 : 52.0 W/m^2 、波長範囲 : $300 \sim 400 \text{ nm}$) を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 15 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾール (照射区 : $90.9\% \text{ TAR}$) で、そのほかに未同定分解物 ($0.8 \sim 6.3\% \text{ TAR}$) が認められた。

滅菌緩衝液中の推定半減期は 92.1 日 (東京春の太陽光換算 : 616 日) であった。(参照 2、15)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (米国)] に $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 30 日間、キセノンランプ光 (光強度 : 33.2 W/m^2 、波長範囲 : $300 \sim 400 \text{ nm}$) を照射し水中光分解試験が実施された。

照射開始 30 日後の主要成分は分解物 L ($41.8\% \text{ TAR}$) で、未変化のジフェノコナゾールは $1.21\% \text{ TAR}$ であった。ほかに分解物として C が $0.13\% \text{ TAR}$ 及び D が $0.77\% \text{ TAR}$ 認められた。

照射開始 30 日後の揮発性成分は照射区で $2.04\% \text{ TAR}$ 、対照区で $0.29\% \text{ TAR}$ であった。滅菌自然水中の推定半減期は 4.6 日 (東京春の太陽光換算 : 19.7 日) であった。

水中における主要な分解経路は、ケトン体 (C) 及びアルコール体 (D) の生成並びにトリアゾール環の脱離と考えられた。(参照 2、15)

5. 土壤残留試験

(1) ジフェノコナゾール

火山灰土・埴土（長野）及び沖積土・砂壤土（新潟）を用いてジフェノコナゾールを分析対象化合物とした土壤残留試験（ほ場又は容器内）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 2、15）

表 14 土壤残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
ほ場試験	畑地	250 g ai/ha ¹⁾ (3 回)	火山灰・埴土	約 135
			沖積・砂壤土	約 22
容器内試験	畑地状態	0.4 mg/kg ²⁾ (1 回)	火山灰・埴土	約 56
			沖積・砂壤土	約 620

1) : 10%水和剤を使用。

2) : 純品を使用。

(2) 分解物

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

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

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、てんさい、りんご、もも、茶等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び 5 に示されている。ジフェノコナゾールの最大残留量は、散布 7 日後に収穫された荒茶の 7.89 mg/kg であった。代謝物 D 及び D+E の最大残留量は、散布 31 及び 46 日後のりんご果実の 0.02 mg/kg であった。代謝物 G は定量限界未満 (0.01 mg/kg) であった。

また、海外において、稲、オレンジ等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K 及び L を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。ジフェノコナゾールの最大残留量は、散布 1 日後に収穫されたとうがらし（葉）の 13.2 mg/kg であった。代謝物 K の最大残留量は散布 1 日目に収穫されたキャベツの 1.5 mg/kg 及び代謝物 L の最大残留量は散布 0 又は 9 日目に収穫されたきゅうりの 0.03 mg/kg であった。代謝物 J は定量限界未満 (0.01 mg/kg) であった。（参照 2、15、34、35、36）

(2) 後作物残留試験

① ジフェノコナゾール

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

② 代謝物

ジフェノコナゾールを、てんさいに3回茎葉散布（総散布量 375 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いて、ばれいしょの栽培 327～356 日後及びあずきの栽培 349～356 日後にジフェノコナゾール、代謝物 D、D+E 及び H を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。その結果、ばれいしょ（塊茎）及びあずき（乾燥子実）における、ジフェノコナゾール、代謝物 D、D+E 及び H はいずれも定量限界未満であった。（参照 2、15）

(3) 畜産物残留試験

① 乳牛における残留試験①

泌乳牛（品種：ホルスタイン、一群3頭）にジフェノコナゾールを1日1回、29～30日間のカプセル経口 [0、1（1倍用量）、3（3倍用量）及び10（10倍用量）mg/kg 飼料] 投与による畜産物残留試験が実施された。結果は別紙6に示されている。

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

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

10 mg/kg 飼料投与群で代謝物 D は筋肉に 0.020 µg/g、肝臓に 0.30 µg/g、腎臓に 0.044 µg/g、脂肪組織に 0.072 µg/g であった。10 mg/kg 飼料投与群の乳汁中の D は投与2日後に定常状態となり、0.005～0.009 µg/g であった。（参照 8、15）

② 乳牛における残留試験②

泌乳牛（品種：ホルスタイン、一群3頭）にジフェノコナゾールを1日1回、29～30日間のカプセル経口 [0、1（1倍用量）、5（5倍用量）及び15（15倍用量）mg/kg 飼料] 投与による畜産物残留試験が実施された。結果は別紙6に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中には認められず、5及び15 mg/kg 飼料投与群の肝臓中に認められた。

代謝物 D は5及び15 mg/kg 飼料投与群の全ての組織中に認められ、1 mg/kg 飼

料投与群の肝臓、腎臓及び脂肪組織にも認められた。15 mg/kg 飼料投与群における D の平均残留量は筋肉で 0.04 µg/g、肝臓で 0.57 µg/g、脂肪組織で 0.12 µg/g であった。

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

③ ニフトリ

採卵鶏（品種：白色レグホン種）にジフェノコナゾールを 28 日間の混餌 [0、0.3（0.3 倍用量）、1（1 倍用量）、3（3 倍用量）及び 10（10 倍用量） mg/kg 飼料] 投与による畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 6 に示されている。

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

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

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

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

（４）推定摂取量

作物等残留試験成績に基づき、ジフェノコナゾール（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量並びにジフェノコナゾール及び代謝物 D を暴露評価対象化合物として畜産物から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている。（別紙 7 参照）

なお、農産物における推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ジフェノコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、1 倍用量処理における最大値を用いた。

表 15 食品中より摂取されるジフェノコナゾール及び代謝物 D の推定摂取量

	国民平均 (平均体重: 55.1 kg)	小児 (1～6 歳) (平均体重: 16.5 kg)	妊婦 (平均体重: 58.5 kg)	高齢者 (平均体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	90.8	37.7	63.5	119

7. 一般薬理試験

ジフェノコナゾールのラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2、15）

表 16 一般薬理試験

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

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

—：最大無作用量は設定されず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジフェノコナゾール原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 2、15、27)

表 17 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 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,450	1,450	1,000 mg/kg 体重以上：活動低下、口周囲汚れ、会陰部汚れ、運動失調、流涙、軟便、低体温、虚脱、痙攣 (雌) 鼻出血 (雄) 2,000 mg/kg 体重以上：流涎、血涙(雄)、流涙及び被毛の乱れ 3,000 mg/kg 体重：鼻汁、減呼吸及び眼瞼下垂 死亡動物：胃赤色塊及び胃壁暗赤色/赤色化 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,410	1,040	400 mg/kg 体重以上：自発運動低下、よろめき歩行及び腹這い歩行 600 mg/kg 体重以上：腹臥、横臥、鎮静 890 mg/kg 体重以上：消瘦、衰弱 生存例：胃軽度肥厚及び精巣萎縮 死亡例：肺うっ血、腺胃出血及びびらん 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：890 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 ³⁾	Tif:MAGf マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>1,000	1,000 mg/kg 体重以上：立毛、姿勢異常、横臥位、呼吸困難、自発運動低下、運動失調 2,000 mg/kg 体重：強直性痙攣及び腹部膨満 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ⁴⁾	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,010	>2,010	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		雌雄：立毛、彎曲姿勢、呼吸困難及び自発運動量低下 死亡例なし
		>3,290	>3,290	

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

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

3)：溶媒は落花生油を用いた。

4)：溶媒はエタノールを用いた。

原体の各異性体、原体混在物-2 並びに代謝物 C 及び E を用いた急性経口毒性試

験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、15）

表 18 急性経口毒性試験概要（原体異性体、原体混在物、代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
ジフェノ コナゾール: シス体	ICR マウス 雌 5 匹		985	接触反射亢進、よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進）、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂、立毛及び腎のう胞及び退色 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑及び小腸黒色内容物 804 mg/kg 体重以上で死亡例
ジフェノ コナゾール: トランス体	ICR マウス 雌 5 匹		1,660	よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進） 旋回運動、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑、小腸黒褐色/黒緑色/赤色内容物、盲腸赤褐色内容物及び大腸黒緑色内容物 965 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物-2*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>2,000	500～2,000	粗毛、呼吸困難、うずくまり、横臥、腹臥、活動性低下及び眼球突出、胸腺及び肝臓赤色斑及び胸水貯留 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雄 5 匹	2,310		自発運動低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、体重増加抑制、横臥及び前胃肥厚 死亡例：腺胃出血 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

*：原体混在物-2 を落花生油に懸濁して実施し、その他の試験は 0.5%CMC 水溶液に懸濁して実施した。

/：該当なし

（2）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.0%CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各種投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雄で前肢の握力低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で一般状態の変化（つま先歩行等）等がみられたので、急性神経

毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、15）

表 19 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ つま先歩行、活動性減少、立毛、削瘦、脊椎上方彎曲、脇腹凹み及び鎮静	・ 体重増加抑制 ・ つま先歩行、活動性減少、立毛、削瘦、脊椎上方彎曲、脇腹凹み及び鎮静 ・ Tail-flick 潜時の延長 ・ 自発運動量の減少
200 mg/kg 体重以上	・ 前肢握力低下	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット①）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 1,500 ppm 投与群では 4 週間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増³加が観察され、血液化学的に ALP 値の有意な増加を伴っていた。これらの変化は 4 週間休薬により回復した。

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

³体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

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

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット②）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群雄で、肝絶対及び比重量増加等、200 ppm 以上投与群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（13.0 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（1.67 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11、15）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）で認められた毒性所見

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

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

a：1,500 ppm 投与群では増加傾向

(3) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

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

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

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

§ : 有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(4) 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000、3,000 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 28 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量低下が認められ、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で白内障等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (3.61 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (34.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、15) (白内障のメカニズムに関しては [14. (1)] 参照)

表 27 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

§ : 有意差はないが検体投与の影響と判断した。

§ § : 3,000 ppm 群は有意差はないが、投与の影響と判断した。

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (0、40、250 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 28 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 28 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

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

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

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

（6）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Bil、Glob 及び血液中カルシウムの減少、A/G 比の増加が認められ、同投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15、29）

（7）22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 22 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

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

表 30 22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験においては、28 週間亜急性毒性試験 [10.(4)] で認められた白内障は認められなかった。

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

表 32 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 80～90 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍病変は認められなかった。

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

表 34 2 年間間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

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

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（0、10、30、300、2,500/3,000 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 53 週後に各投与群の 10 匹を中間と殺し、投与 53 週後に 2,500/3,000 ppm（雌雄各 10 匹）及び 4,500 ppm 投与群（雄 10 匹）について 4 週間の回復試験が実施された。

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	300 ppm	2,500/3,000 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.51	4.56	46.3	423	819
	雌	1.90	5.63	57.8	513	—

—：投与開始 2～3 週間以内に全例死亡又は切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

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

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

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

表 36 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

*：雌は投与 3 週までの所見。

表 37 腫瘍性病変の発生頻度

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

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

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（0、25、250 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

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

体重/日、F₁ 雌：17.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、15）

表 39 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・ 低体重 ・ 生後 4 日生存率低下	・ 低体重	・ 低体重	・ 低体重
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

本試験における無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、15）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、1、25 及び 75 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

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

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

13. 遺伝毒性試験

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

結果は表 40 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で有意に構造的染色体異常が増加したが、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びその他の試験において陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、15、31、32）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①340～5,447 µg/プレート (+/-S9) ②85～1,362 µg/プレート (+/-S9) ③156～5,000 µg/プレート (+/-S9) (WP2 <i>uvrA</i> , TA98, TA100) ④1.56～100 µg/プレート (+/-S9) (TA1535, TA1537)	陰性
	突然変異誘発性試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ⁺)	①8～80 µg/mL (-S9) ②15～150 µg/mL (-S9) ③12～120 µg/mL (-S9) ④5～50 µg/mL (+S9) ⑤3～30 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	2.5～40.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	①5～75 µg/mL (-S9) ②5～62 µg/mL (+S9) ③1～10 µg/mL (-S9) ④5～50 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	①22.0～34.4 µg/mL (-S9) ②34.4～67.1 µg/mL (+S9) ③22.0～34.4 µg/mL (-S9) ④34.4～83.9 µg/mL (+S9)	陽性 ¹⁾
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	①26.3～59.3 µg/mL (-S9) ②11.7～26.3 µg/mL (+S9) ③2.3～11.7 µg/mL (-S9) ④7.8～17.6 µg/mL (+S9)	陽性 ¹⁾
	UDS 試験 ラット肝細胞	0.25～31.25 µg/mL	陰性
	UDS 試験 ラット肝細胞	0.46～50 µg/mL	陰性

	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	0.08～10 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Tif:MAGf マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 8 匹)	①1,600 mg/kg 体重 (強制経口投与) (投与 16、24 及び 48 時間に採取) ②400～1,600 mg/kg 体重 (強制経口投与) (24 時間後に採取)	陰性
	核異常誘発性試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 3 匹)	250～1,000 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与) (投与終了 24 時間後に採取)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) : 代謝活性化系存在下において陽性であった。

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

試験結果は表 41 に示されたとおり、全て陰性であった。(参照 2、15)

表 41 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	①51.2～5,000 µg/mL(+/-S9) ②156～5,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
D		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2.5～160 µg/mL(+/-S9)	陰性
G			31.3～2,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 18 週間白内障確認試験 (イヌ)

イヌを用いた 28 週間亜急性毒性試験 [10. (4)] で認められた白内障について再現性の確認を行うため、ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) に混餌投与して 18 週間白内障確認試験が実施された。投与期間及び投与量は表 42 に示されている。

表 42 18 週間白内障確認試験 (イヌ) における投与期間及び投与量

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

/ : 該当なし

両群ともに嘔吐 (1 日目) 及び粘液便 (1 群 : 1、6 及び 9 週目、2 群 : 10 週目)

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

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

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

（2）若齢ニワトリを用いた56日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験

イヌを用いた28週間反復経口投与毒性試験[10. (4)]において水晶体の混濁（白内障）が認められたので、他の動物種における白内障誘発性の有無を検討するため、Hisex ニワトリ（9日齢、一群雌雄各5羽、対照群及び陽性対照群：雌雄各3羽）を用いた混餌（0及び5,000 ppm；平均検体摂取量は雄で376 mg/kg 体重/日、雌で442 mg/kg 体重/日）投与による56日間の白内障誘発性確認試験が実施された。陽性対照群には2,4-ジニトロフェノールを2,500 ppm 混餌投与した。

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

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

（3）肝における酵素誘導試験

マウスを用いた18か月間発がん性試験[11. (3)]において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増加したが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]においては肝細胞腺腫及び肝臓癌の発生は認められなかったので、マウスにおけるジフェノコナゾールの肝臓への影響と回復性を調べるため、ICR マウス（一群雄9匹）にジフェノコナゾールを14日間強制経口（0、1、10、100及び400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与し、肝における酵素誘導試験が実施された。また、4週間の回復試験を実施した。陽性対照として、フェノバルビタール（PB）及び3-メチルコランスレン（3-MC）を腹腔内投与、ナフェノピン（NAF）を経口

投与し比較した。

酵素誘導試験結果概要は表 43 に示されている。

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

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

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

免疫組織化学的検査では、Cyp1a ではジフェノコナゾールの全ての投与群で誘導は認められず、Cyp3a では 400 mg/kg 体重/日投与群で増加し、Cyp4a ではジフェノコナゾールで発現が抑制された。

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

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

表 43 各投与群で認められた所見

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

T：テストステロン、-OH-T：水酸化テストステロン

（４）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、1,000 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照）投与による、28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群（一群雌 10 匹）としてシクロフォスファミドを強制経口（10 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表 44 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

1,000 ppm 以上投与群及び陽性対照群で肝絶対及び補正重量⁴の増加が認められ、小葉中心性肝細胞肥大及び門脈周囲性肝細胞空胞化が認められた。

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

本試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照 15、33）

⁴ 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジフェノコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性毒性試験（ラット）、眼・皮膚刺激性試験（ウサギ及びモルモット）、遺伝毒性試験、免疫毒性試験（ラット）、動物体内運命試験（ラット及び畜産動物）、作物残留試験（チコリ、とうがらし等）及び畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したジフェノコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、血中濃度は投与後 0.5～4 時間で $T_{\max}$ に達し、吸収率は低用量群で 88.1～91.5%、高用量群で 41.6～59.4%であった。低用量投与群では、投与後 48 時間に 75～98%TAR が、高用量投与群では投与後 120 時間に 90～102%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中の代謝物には 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。糞中の主要代謝物は F 及び N で、ほかに B、D 及び M が認められた。

^{14}C で標識したジフェノコナゾールを用いたトマト、ばれいしょ、小麦及びりんごの植物体内運命試験の結果、主要残留成分はいずれも未変化のジフェノコナゾールであった。また、[tri- ^{14}C]ジフェノコナゾール処理のトマト成熟果実及びばれいしょ塊茎では、主要代謝物として K が 19.3%TRR 及び 78.9%TRR、ばれいしょ塊茎ではほかに代謝物 E が 15.4%TRR、小麦穀粒では代謝物 C/D が 13%TRR 認められた。[phe- ^{14}C]ジフェノコナゾール処理の小麦子実中に G/I が 35%TRR 認められた。

国内におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D、D+E 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値は荒茶の 7.89 mg/kg、D 及び D+E の最大残留値はりんご果実の 0.02 mg/kg、G は定量限界未満であった。また、海外におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K 及び L を分析対象とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はとうがらし(葉)の 13.2 mg/kg、K の最大残留値はキャベツの 1.5 mg/kg、L の最大残留値はきゅうりの 0.03 mg/kg、J は定量限界未満であった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギの乳汁中に未変化のジフェノコナゾールが 0.012～0.028 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 D が 0.001～0.13 $\mu\text{g/g}$ 認められ、畜産物残留試験（乳牛及びニワトリ）においては、全ての組織で未変化のジフェノコナゾールより代謝物 D が多く検出された。

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

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認めら

れた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。

各試験の無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

ADI	0.0096 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.96 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.25 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	25 mg/kg 体重
（安全係数）	100

表 45 各試験における無毒性量等

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

		1.27、32.8、170	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、25、250、2,500 ppm P 雄:0、1.79、17.7、172 P 雌:0、1.99、19.6、192 F ₁ 雄:0、1.55、15.9、170 F ₁ 雌:0、1.76、17.9、185	P 雄:11.5 P 雌:13.3 F ₁ :14.1 P:体重増加抑制 F ₁ :体重減少及び体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	12.5 体重減少、摂餌量低下、精巣及び卵巣比重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄:17.7 P 雌:19.6 F ₁ 雄:15.9 F ₁ 雌:17.9 親動物 雌雄:体重増加抑制及び摂餌量低下 児動物 雄:生後4日生存率の低下 雌雄:低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	P 雄:17.7 P 雌:19.6 F ₁ 雄:15.9 F ₁ 雌:17.9 P:体重減少、摂餌量低下 F ₁ :生後4日生存率低下、体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、2、20、100、200	母動物:20 胎児:100 母動物:体重減少 胎児:化骨変異	母動物:20 化骨変異	母動物:20 胎児:100 母動物:流涎、体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児:体重減少傾向、胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動(胸椎数の増加及び腰椎数の減少)	母動物:20 胎児:100 母動物:体重増加抑制等 胎児: 化骨数変化等

			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、30、250、2,000 ppm		3.3	雄：3.91 雌：4.42	雄：3.91 雌：4.42
		雄：0、3.91、34.8、269 雌：0、4.42、37.2、321		肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞腫大	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大	雌雄：小葉中心性肝細胞腫大
	18 か月間発がん性試験	0、10、30、300、2,500/3,000、4,500 ppm	4.7	5	雄：4.56 雌：5.63	雄：4.56 雌：5.63
		雄：0、1.51、4.56、46.3、423、819 雌：0、1.90、5.63、57.8、513、—	体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大 肝細胞腺腫及び肝細胞がん増加	体重減少、ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、 肝細胞腺腫、肝細胞癌発現増加	雄：肝単細胞壊死、肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等 雌雄：肝細胞腺腫/肝細胞癌増加	雄：肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増加 雌雄：肝細胞腺腫/肝細胞がん増加
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物：25 胎児：75 母動物：体重減少 胎児：所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：75 (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：25 母動物：流産等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：75 母動物：流産、体重及び摂餌量低下 (催奇形性は認められない)
イヌ	28 週間亜急性毒性試験	0、100、1,000、3,000、6,000 ppm	31.3	35	雄：3.61 雌：34.8	雄：3.61 雌：34.8
		雄：0、3.61、31.3、96.6、158 雌：0、3.34、34.8、111、204	体重増加抑制、白内障、ALP 増加	水晶体混濁、ALP 増加及び肝比重量増加	雄：摂餌量低下 雌：白内障等	雄：摂餌量低下 雌：肝絶対及び比重量増加
	1 年間慢性毒性	0、20、100、			雄：3.4	雄：3.4

	試験	500 、 1,500 ppm			雌 : 3.7	雌 : 3.7
		雄 : 0、0.71、 3.4、16.4、51.2 雌 : 0、0.63、 3.7、19.4、44.3			雄 : ALP 増加 雌 : 体重増加抑 制	雄 : ALP 増加 雌 : 体重増加抑 制
ADI			NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.96 SF : 100 ADI : 0.0096	NOAEL : 0.96 SF : 100 ADI : 0.0096
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年 間慢性毒性/ 発がん性併 合試験	ラット 2 年 間慢性毒性/ 発がん性併 合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発が ん性併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発が ん性併合試験

* : 豪州の値は NOEL (無作用量)

ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量

/ : 該当なし

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

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

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量が設定できなかった。

1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

—：化学名の記載なし。

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ACh	アセチルコリン
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)]
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
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FAD	脂肪酸 <i>β</i> -オキシダーゼ
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IgM	イムノグロブリン M
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Neu	好中球数
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
mEH	ミクロゾーム分画分中のエポキシドヒドラーゼ
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙３：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) [根部] 1990 年	1	125 ^{EC}	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				29	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				44	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [葉部] 1990 年	1	125 ^{EC}	3	21	0.06	0.06	0.07	0.07
				29	0.03	0.03	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.02	0.02
	1	125 ^{EC}	3	21	0.39	0.38	0.19	0.18
				29	0.22	0.22	0.06	0.06
				44	0.10	0.10	0.03	0.03
てんさい (露地) [根部] 1991 年	1	125 ^{EC}	3	21	0.04	0.04	0.02	0.02
				29	0.07	0.06	0.01	0.01
				44	0.01	0.01	0.02	0.02
	1	125 ^{EC}	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [葉部] 1991 年	1	125 ^{EC}	3	21	0.38	0.38	0.27	0.27
				29	0.33	0.32	0.43	0.42
				44	0.17	0.17	0.22	0.22
	1	125 ^{EC}	3	21	0.13	0.12	0.17	0.16
				28	0.07	0.07	0.11	0.11
				35	0.06	0.06	0.04	0.04
てんさい (露地) [根部] 2001 年	1	125 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 2003 年	1	170 ^{EC}	3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	170 ^{EC}	3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
キャベツ (露地) [葉球] 2006 年	1	100～ 150 ^{WDG}	3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
	1	100～ 150 ^{WDG}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
セルリー (施設) [茎葉] 2006 年度	1	150 ^{WDG}	3	1	2.80	2.74	3.53	3.46
				7	1.82	1.82	1.76	1.72
				14	0.57	0.57	0.82	0.80
	1	150 ^{WDG}	3	1	1.77	1.74	1.31	1.30
				7	1.57	1.56	1.09	1.08
				14	1.06	1.04	0.89	0.88
トマト (露地) [果実] 2007 年	1	100～ 150 ^{WDG}	3	1	0.13	0.12	0.11	0.10
				7	<0.05	<0.05	0.07	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	100～ 150 ^{WDG}	3	1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				7	0.09	0.09	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2007 年	1	150 ^{WDG}	3	1	0.17	0.17	0.18	0.16
				7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.11	0.11	0.12	0.12
				21	0.06	0.06	0.07	0.06
	1	150 ^{WDG}	3	1	0.11	0.11	0.13	0.12
				7	0.09	0.09	0.10	0.10
				14	0.11	0.10	0.09	0.08
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
ピーマン (施設) [果実] 2005 年	1	100 ^{WDG}	3	1	0.27	0.27	0.33	0.32
				7	0.22	0.22	0.24	0.22
				14	0.12	0.12	0.07	0.07
	1	100 ^{WDG}	3	1	0.53	0.53	0.47	0.46
				7	0.21	0.20	0.20	0.20
				14	0.02	0.02	0.03	0.02
なす (施設) [果実] 2005 年	1	65～ 100 ^{WDG}	3	1	0.03	0.03	0.06	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	65～ 100 ^{WDG}	3	1	0.09	0.09	0.11	0.11
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2004 年	1	100～ 125 ^{WDG}	3	1	0.07	0.07	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.02	0.02	0.02	0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) [果実] 2004 年	1	100～ 125 ^{WDG}	3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2007 年	1	150～ 265 ^{WDG}	3	1	0.05	0.05	0.04	0.04
				3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 265 ^{WDG}	3	1	0.07	0.06	0.06	0.06
				3	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かぼちゃ (露地) [果実] 2005 年	1	150 ^{WDG}	3	3	0.05	0.05	0.07	0.07
				7	0.06	0.06	0.03	0.03
	1	150 ^{WDG}	3	3	0.09	0.09	0.08	0.08
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
すいか (施設) [果実] 1996 年	1	150 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.02
メロン (施設) [果実] 1997 年	1	150～ 206 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 206 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 1988 年	1	250～ 300 ^{WP}	3	14	0.23	0.23	0.16	0.16
				21	0.23	0.23	0.22	0.22
				31	0.05	0.05	0.06	0.06
				45	0.06	0.06	0.06	0.06
	1	250～ 300 ^{WP}	3	14	0.18	0.18	0.27	0.26
				21	0.09	0.08	0.16	0.16
				30	0.03	0.02	0.04	0.04
				45	0.03	0.02	0.02	0.02

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

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地) [果実] 1990 年	1	250 ^{WP}	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.05	0.04	0.04	0.04
				30	0.03	0.02	0.03	0.03
			3	30	0.05	0.04	0.02	0.02
				45	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	250 ^{WP}	2	21	0.15	0.14	0.12	0.12
				30	0.12	0.12	0.11	0.11
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	30	0.14	0.14	0.09	0.08
				45	0.05	0.05	0.05	0.05
日本なし (露地) [果実] 1991 年	1	250 ^{WP}	3	30	0.04	0.04	0.06	0.06
				45	0.03	0.02	0.04	0.04
	1	0.4/樹 ^{WP}	3	30	0.12	0.12	0.24	0.24
				45	0.08	0.07	0.15	0.15
マルメロ (露地) [果実] 2006 年	1	225～ 350 ^{WDG}	3	7			0.14	0.14
				14			0.13	0.12
	1	225～ 350 ^{WDG}	3	7			0.17	0.17
				14			0.06	0.06
もも (露地) [果肉] 1990～1991 年	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) [果皮] 1990～1991 年	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	0.17	0.16	0.17	0.16
				21	0.15	0.14	0.15	0.15
				30	0.08	0.08	0.11	0.10
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	175～ 200 ^{WP}	3	14	2.01	1.98	1.36	1.34
				21	1.37	1.36	1.67	1.61
				30	0.89	0.84	1.43	1.39
				45	0.16	0.16	0.16	0.15

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) [果肉] 1995 年	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.03	0.03
もも (露地) [果皮] 1995 年	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	2.84	2.81	0.93	0.87
				4	2.10	2.04	0.95	0.94
				7	1.61	1.58	0.68	0.64
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	2.72	2.68	2.64	2.57
				3	2.28	2.22	1.13	1.02
				7	2.05	2.00	1.35	1.26
ネクタリン (露地) [果実] 2004 年	1	200 ^{WDG}	2	1			0.2	0.2
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200 ^{WDG}	2	1			0.3	0.3
				7			0.3	0.3
				14			0.2	0.2
あんず (露地) [果実] 2005 年	1	200～ 250 ^{WDG}	3	1			0.4	0.4
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200～ 250 ^{WDG}	3	1			0.5	0.5
				7			0.3	0.3
				14			0.1	0.1
すもも (露地) [果実] 2004 年	1	150～ 250 ^{WDG}	2	1			<0.1	<0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
	1	150～ 250 ^{WDG}	2	1			0.1	0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
うめ (露地) [果実] 1994 年	1	133～ 167 ^{WP}	3	7	0.16	0.16	0.09	0.09
				14	0.05	0.04	0.05	0.05
				21	0.15	0.14	0.11	0.11

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地) [果実] 1994 年	1	133～ 167 ^{WP}	3	7	0.24	0.23	0.24	0.24
				14	0.03	0.02	0.06	0.06
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
うめ (露地) [果実] 2008 年度	1	150～ 200 ^{WDG}	3	1	1.19	1.16	1.16	1.14
				3	1.01	0.99	0.96	0.94
				7	0.73	0.73	0.62	0.60
	1	150～ 200 ^{WDG}	3	1	0.40	0.38	0.41	0.41
				3	0.43	0.42	0.40	0.38
				7	0.28	0.28	0.21	0.20
おうとう (露地) [果実] 1996 年	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	0.74	0.72	0.73	0.68
				3	0.49	0.48	0.60	0.56
				7	0.21	0.20	0.31	0.30
				14	0.09	0.08	0.12	0.12
	1	250～ 350 ^{WP}	3	1	0.27	0.26	0.36	0.34
				3	0.26	0.26	0.32	0.27
				7	0.16	0.16	0.19	0.18
				14	0.08	0.08	0.12	0.12
おうとう (施設) [果実] 1997 年	1	350 ^{WP}	3	1	1.36	1.32	1.31	1.29
				3	1.24	1.23	1.39	1.33
				7	0.96	0.94	1.11	1.00
				14	0.53	0.50	0.48	0.48
	1	350 ^{WP}	3	1	0.30	0.30	0.21	0.21
				3	0.30	0.28	0.18	0.18
				7	0.21	0.20	0.16	0.16
				14	0.23	0.22	0.14	0.14
いちご (施設) [果実] 2004 年	1	100～ 128 ^{WDG}	3	1	0.5	0.5	0.6	0.6
				3	0.4	0.4	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.3
	1	100～ 128 ^{WDG}	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.5	0.5	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.2
いちご (施設) [果実] 2007 年	1	100 ^{WDG}	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.3	0.3	0.5	0.4
				7	0.3	0.2	0.3	0.3
	1	100 ^{WDG}	3	1	0.5	0.5	0.5	0.5
				3	0.3	0.3	0.4	0.4
				7	0.2	0.2	0.2	0.2

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地) [果実] 1995 年	1	233 ^{WP}	3	1	0.17	0.16	0.20	0.19
				7	0.13	0.13	0.17	0.16
				14	0.15	0.14	0.15	0.14
	1	233 ^{WP}	3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
				7	0.14	0.14	0.24	0.24
				14	0.15	0.15	0.12	0.12
茶 (露地) [荒茶] 1993 年	1	100 ^{WP}	1	7	3.30	3.20	3.91	3.88
				14	4.29	4.28	4.75	4.69
				21	0.46	0.44	0.46	0.45
			2	7	7.83	7.48	7.89	7.87
				14	2.87	2.74	2.76	2.74
				21	0.44	0.43	0.49	0.48
	1	100 ^{WP}	1	7	6.68	6.44	6.80	6.80
				14	1.24	1.22	1.35	1.31
				21	0.13	0.13	0.12	0.12
			2	7	5.54	5.31	5.27	5.22
				14	3.42	3.31	2.84	2.82
				21	0.08	0.08	0.14	0.14
茶 (露地) [浸出液] 1993 年	1	100 ^{WP}	1	7	0.35	0.34	0.40	0.39
				14	0.46	0.45	0.45	0.44
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	0.76	0.75	0.79	0.79
				14	0.25	0.24	0.25	0.24
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	100 ^{WP}	1	7	0.56	0.54	0.61	0.60
				14	0.08	0.08	0.13	0.13
				21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	7	0.57	0.54	0.50	0.49
				14	0.25	0.25	0.27	0.26
				21	<0.02	<0.02	0.01	0.01

WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤

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

<別紙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)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
水稻 (玄米) 2001 年	1	13 ^{EC}	2	45	0.02			
		13 ^{EC}	3	30	0.04			
		13 ^{EC}	4	14	0.03			
				21	0.05			
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.11	<0.01	1.5	0.012
				7	0.02	<0.01	0.92	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	1.2	0.012
				7	<0.01	<0.01	0.96	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年				1	1.15	<0.01	0.71	0.018
				7	0.23	<0.01	0.58	0.016
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.97	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.34	<0.01	0.16	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年				1	3.46	<0.01	0.06	<0.01
				7	2.38	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	1.60	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.23	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.11	<0.01	0.10	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.11	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	3.02	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.32	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	0.01	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	2.74	<0.01	0.02	<0.01
				7	1.62	<0.01	0.03	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	0.25	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.38	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	0.12	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}		1	5.5	<0.01	0.02	0.01
				7	4.3	<0.01	0.03	0.02
キャベツ (葉球、外葉 有) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.82	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.36	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉 なし) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.05	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.02	<0.01	0.07	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
キャベツ (葉球、外 葉) 2007 年	1	～129 ^{EC}	4	1	2.9	<0.01	0.03	<0.01
				7	1.8	<0.01	0.03	<0.01
ブロッコ リー (花蕾) 2006 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.44	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.28	<0.01	0.03	<0.01
	1		4	1	0.61	<0.01	0.24	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.22	<0.01
	1		4	1	0.33	<0.01	0.18	<0.01
				7	0.04	<0.01	0.20	<0.01
	1		4	1	0.18	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.03	<0.01	0.07	<0.01
ブロッコ リー (花蕾) 2006 年	1	～129 ^{EC}	4	1	0.39	<0.01	0.13	<0.01
				7	0.11	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	1	0.38	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
チコリ (茎葉) 2002 年	1	125 ^{EC}	1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
チコリ (根部) 2002 年	1	125 ^{EC}	1	30	0.03			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
たまねぎ (鱗茎) 2006 年	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.02			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.02、0.04			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.02			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.05、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、0.01			
	1	128 ^{EC}	4	7	<0.01、<0.01			
たまねぎ (葉部) 2006 年	1	128 ^{EC}	3	7	2.5、2.0			
	1	128 ^{EC}	3	7	2.9、2.7			
	1	128 ^{EC}	3	7	4.8、2.7			
	1	128 ^{EC}	3	9	3.6、2.3			

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

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
にんじん (根部) 2007 年	1	375 ^{EC}	3	3	0.16			
				7	0.12			
				10	0.11			
				14	0.10			
パセリ 2002～ 2004 年	1	125 ^{EC}	3	14	5.68			
				21	3.79			
				28	3.47			
	1	125 ^{EC}	3	14	5.63			
				21	4.96			
				28	5.15			
	1	125 ^{EC}	3	14	3.67			
	1	125 ^{EC}	3	14	1.17			
トマト 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.01、0.01			
				7	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.26、0.25			
				7	0.16、0.20			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.10、0.12			
				7	0.11、0.08			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.19、0.13			
				7	0.13、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.13、0.15			
				7	0.05、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.24、0.41			
				7	0.48、0.30			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
トマト 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.13、0.17			
				7	0.09、0.11			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.26、0.20			
				7	0.30、0.24			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.09、0.10			
				7	0.07、0.07			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.37、0.40			
				7	0.20、0.19			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.17、0.11			
				1	0.11、0.10			
				4	0.10、0.04			
				7	0.06、0.10			
				9	0.07、0.12			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.59、0.41			
				7	0.56、0.48			
	1	128 ^{EC}	4	0	1.4、1.5			
				7	1.4、1.4			
ピーマン 2004～ 2006 年	1	128 ^{EC}	4	0	0.06、0.06			
				7	0.06、0.04			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.11、0.14			
				7	0.11、0.09			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.16、0.05			
				7	0.06、0.04			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.17、0.11			
				7	0.12、0.12			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.07、0.08			
				1	0.06、0.08			
				4	0.12、0.07			
				7	0.06、0.09			
				9	0.04、0.04			
	1	128 ^{EC}	4	0	0.15、0.20			
				7	0.11、0.08			

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

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

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

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
レモン 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.24、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.19、0.15			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.08、0.24			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.09、0.09			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.18、0.20			
オレンジ 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.16、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.12、0.16			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.17、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.28、0.23			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.23、0.23			
				3	0.16			
				7	0.16			
				10	0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.32、0.65			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.12、 0.09、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.25、0.16			
				3	0.37			
				7	0.34			
				10	0.06			
	1	2,800,00 _{EC}	4	0	1.28、1.00			
グレープ フルーツ 2007 年	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.08			
	1	140 ^{EC}	4	0	<0.12、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.20			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.14、0.11			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.08、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.09			

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

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

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

EC : 乳剤、SC : フロアブル剤、DC : 分散性液剤

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

<別紙 5 : 代謝物の作物残留試験成績>

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

* : ジフェノコナゾール換算値

EC : 乳剤、WP : 水和剤

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

<別紙6：畜産物残留試験成績>

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最大値	平均値	最大値	平均値
ホルスタ イン種 乳牛 雌 10	20 mg 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺(と殺時期 記載なし)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.035～ 0.044	0.04
		腎臓		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.010～ 0.013	0.01
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.010～ 0.013	0.01
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	60 mg 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺(と殺時期 記載なし)	<0.01	<0.01	<0.01～ 0.012	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.010	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.022	0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.094～ 0.13	0.12
		腎臓		<0.01	<0.01	0.015～ 0.018	0.02
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.022～ 0.032	0.03
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.020～ 0.033	0.03
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	200 mg 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.0050～ 0.0093	0.006～ 0.007
		大腰筋	投与 29～30 日 と殺(と殺時期	<0.01	<0.01	0.020～ 0.024	0.02

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最大値	平均値	最大値	平均値
ホルスタ イン種 乳牛 雌 10	20 mg 29～30 日 間強制経口	円回内筋	記載なし)	<0.01	<0.01	0.014～ 0.019	0.02
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.013～ 0.028	0.02
		肝臓		0.010～ 0.020	0.01	0.27～ 0.35	0.30
		腎臓		<0.01	<0.01	0.038～ 0.052	0.04
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.057～ 0.065	0.07
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.063～ 0.095	0.07
		血液		<0.01	<0.01	0.014～ 0.019	0.016
		乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22、26 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	100 mg 29～30 日 間強制経口	円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.05～ 0.07	0.06
		腎臓		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.01	<0.01
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.01	<0.01
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.01	<0.01
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.02	0.01
	100 mg 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005～ 0.007	<0.005～ 0.006
		大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01～ 0.01	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.01	0.01

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)				
		ジフェノコナゾール		代謝物 D				
		最大値		平均値	最大値	平均値		
		0.01～ 0.02		0.01	0.14～ 0.23	0.020		
		<0.01		<0.01	0.03～ 0.04	0.04		
		<0.01		<0.01	0.03～ 0.05	0.04		
		<0.01		<0.01	0.03～ 0.04	0.04		
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.03～ 0.04	0.04	
300 mg 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、 12、15、19、 22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.008～ 0.020	0.010～ 0.014		
	大腰筋	最終投与後 20 ～24 時間	<0.01	<0.01	0.03～ 0.04	0.04		
	円回内筋		<0.01	<0.01	0.03～ 0.04	0.04		
	横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.04～ 0.05	0.05		
	肝臓		0.03	0.03	0.52～ 0.66	0.57		
	腎臓		<0.01	<0.01	0.09～ 0.12	0.11		
	腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.10～ 0.13	0.12		
	腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.12～ 0.14	0.13		
	皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.11～ 0.13	0.12		
	白色レグ ホン種 ニワトリ 雌 15	0.3 mg/kg 飼料	卵	投与 1、3、6、 9、13、16、 20、23 及び 28 日		<0.01		<0.01
29～30 日 間強制経口		皮膚 (皮下脂 肪含む)	最終投与後 20 ～24 時間			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪				<0.01		<0.01
		肝臓				<0.01		<0.01

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最大値	平均値	最大値	平均値
		大胸筋及 び大腿筋			<0.01		<0.01
	1 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、 9、13、16、 20、23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		<0.01		<0.01～ 0.01
		皮膚 (皮下脂 肪含む)			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及 び大腿筋			<0.01		<0.01
	3 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、 9、13、16、 20、23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		<0.01		<0.01～ 0.04
		皮膚 (皮下脂 肪含む)			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及 び大腿筋			<0.01		<0.01
	10 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、 9、13、16、 20、23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		<0.01		<0.01～ 0.14
		皮膚 (皮下脂 肪含む)			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及 び大腿筋			<0.01		<0.01

／：該当なし

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

<別紙 7：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (平均体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (平均体重：16.5 kg)		妊婦 (平均体重：58.5 kg)		高齢者 (平均体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
てんさい	0.06	32.5	1.95	27.7	1.66	41.1	2.47	33.2	1.99
キャベツ	0.04	24.1	0.96	11.6	0.46	19	0.76	23.8	0.95
セロリ	3.46	1.2	4.15	0.6	2.08	0.3	1.04	1.2	4.15
トマト	0.17	32.1	5.46	19	3.23	32	5.44	36.6	6.22
ピーマン	0.53	4.8	2.54	2.2	1.17	7.6	4.03	4.9	2.60
なす	0.11	12	1.32	2.1	0.23	10	1.10	17.1	1.88
きゅうり	0.07	20.7	1.45	9.6	0.67	14.2	0.99	25.6	1.79
かぼちゃ	0.09	9.3	0.84	3.7	0.33	7.9	0.71	13	1.17
りんご	0.26	24.2	6.29	30.9	8.03	18.8	4.89	32.4	8.42
日本なし	0.24	6.4	1.54	3.4	0.82	9.1	2.18	7.8	1.87
マルメロ	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
ネクタリン	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず	0.5	0.2	0.10	0.1	0.05	0.1	0.05	0.4	0.20
すもも	0.1	1.1	0.11	0.7	0.07	0.6	0.06	1.1	0.11
うめ	1.16	1.4	1.62	0.3	0.35	0.6	0.70	1.8	2.09
おうとう	1.39	0.4	0.56	0.7	0.97	0.1	0.14	0.3	0.42
いちご	0.6	5.4	3.24	7.8	4.68	5.2	3.12	5.9	3.54
かき	0.24	9.9	2.38	1.7	0.41	3.9	0.94	18.2	4.37
茶	7.87	6.6	51.9	1	7.87	3.7	29.1	9.4	74.0
牛・筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.07	0.1	0.01	0	0.00	1.4	0.10	0	0.00
牛・腎臓	0.02	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
鶏・筋肉と脂肪	0.02	18.7	0.37	13.6	0.27	19.8	0.40	13.9	0.28
鶏・肝臓	0.02	0.7	0.01	0.5	0.01	0	0.00	0.8	0.02
乳	0.01	264.1	2.64	332	3.32	364.6	3.65	216	2.16
鶏卵	0.02	41.3	0.83	32.8	0.66	47.8	0.96	37.7	0.75
合計			90.8		37.7		63.5		119

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数ジフェノコナゾールの平均残留値のうち最大値を、畜産物の残留値は、1 倍用量処理におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D の最大値の含量を用いた。（参照：別紙 3 及び 6）
- ・畜産物の残留値で定量限界未満の値は、定量限界値が検出されたものとして計算した。
- ・スイカ、メロンのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 38）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたジフェノコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 21 年 4 月 1 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
- 3 JMPR: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part II. Toxicological., p.201-272 (2007)
- 4 Japanese positive list response in support of Australian MRLs for:Difenoconazole.(2008)
- 5 食品健康影響評価について(平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号)
- 6 Difenoconazole 水和剤の作物（人参）残留性試験結果：（株）慶農 慶州研究所、未公表
- 7 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値および適正農薬規範：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 8 JMPR: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part I .Residues., p. 353-466(2007)
- 9 ジフエノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農薬規範(2)：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 10 ジフエノコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 3 月 22 日）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 11 農薬抄録ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 22 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
- 12 ジフエノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、2006～2008 年、未公表
- 13 食品健康影響評価の通知について（平成 24 年 10 月 15 日付け府食第 903 号）
- 14 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 4 月 24 日付け厚生労働省告示食安発 0424 第 1 号）
- 15 農薬抄録ジフエノコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 8 月 8 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
- 16 Supplemental report on the metabolism of ¹⁴C-phenyl-CGA-169374 in rats-Identification of the major urinary metabolism. (GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc. (米国)、1993 年、未公表
- 17 Disposition of [4-chloro-phenoxy-U-¹⁴C]CGA 169374 in the rat after multiple oral administrations. (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2003 年、未公表
- 18 Metabolism of tiazole- and phenyl-¹⁴C-CGA-169374 in lactating goats dosed daily for ten consecutive days. : Ciba-Geigy Corp. (米国)、1986 年及び 1988 年、未公表

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

未公表

- 34 ジフエノコナゾールの海外にて実施された作物残留性試験成績（3）：シンジェンタ株式会社、2014 年、未公表
- 35 Difenoconazole10%液状水和剤の作物（唐辛子）中の残留試験：韓国化学試験研究院、2005 年、未公表
- 36 Difenoconazole5%分散性液剤の作物（唐辛子）中の残留試験：韓国科学試験研究院、2010 年、未公表
- 37 食品健康影響評価について（平成 26 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号）
- 38 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

トリアゾール 共通代謝物

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

目 次

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

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

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
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
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***：2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人（座長）
西川秋佳（座長代理）
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）
赤池昭紀（座長代理）
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）
松本清司（座長代理）
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）
長野嘉介（座長代理）
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

＜第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

＜第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

要 約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

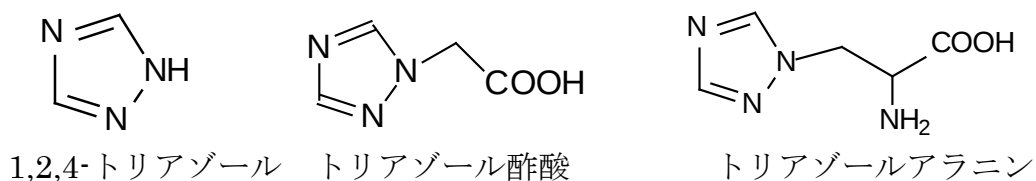
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

5. 構造式



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つた。

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

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	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 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	・ 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 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

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

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・ 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ため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

(3) 発生毒性試験（ラット）

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

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

(4) 発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

II-2. 【トリアゾール酢酸】

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

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

1. 動物体内運命試験

（1）ラット①

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

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

（2）ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

4. 遺伝毒性試験

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

表 15 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

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

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

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

2. 急性毒性試験

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

表 16 急性毒性試験概要(原体)

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

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、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、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、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ため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

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

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

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

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

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

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

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

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

5. 遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁ ⁻)	62.5～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80～10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、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 日にレチノイン酸酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

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

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

IV. まとめ

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

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

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

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

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

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

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

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

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

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

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

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

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
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	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

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

< 参照 >

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

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

1. 実施期間 平成26年12月17日～平成27年1月15日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
【意見1】 ラット発生毒性試験の母動物で認められた流涎、体重増加抑制、摂餌量低下、胎児の胸椎体二分、肋骨増加は、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に記載されていませんが、これらが単回投与によるものではないと言える根拠はあるのでしょうか。特に流涎は初回投与翌日に認められており、明らかに単回投与の影響と考えられます。	【回答1】 発生毒性試験（ラット）で認められた母動物の流涎については、100 mg/kg体重/日投与群では、14/23例で認められていますが、そのうち初回投与の翌日である妊娠7日で認められたのは2例のみであったこと、200 mg/kg体重/日投与群では、19/23例で認められていますが、そのうち初回投与の翌日である妊娠7日で認められたのは5例のみであったことから単回投与による影響ではないと判断しました。 また、100 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制（妊娠6～15日）及び摂餌量低下（妊娠7日以降）について、摂餌量低下は妊娠7日に認められたものの、体重に対する影響は妊娠6日から12日までの間は認められず、妊娠13日の1点で認められたものであったことから、単回投与による影響ではないと判断しました。一方、200 mg/kg体重/日投与群においては、摂餌量低下が妊娠7日以降で認められ、また、体重に対する影響が妊娠8日以降で認められたことから、単回投与による影響であると判断し、評価書表46の当該試験にお

	ける無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイントの記載に追記しました。 同試験では、胎児に体重減少傾向のほか、御指摘のとおり胎児に胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数の減少）が認められますが、これらの所見が認められた用量では母動物に体重増加抑制等が生じており、胎児への影響は母動物の毒性による二次的なものであると考えられることから、単回投与/臨界期暴露によって発現する所見でないと判断し、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとはしませんでした。
--	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。