



府 食 第 3 4 4 号
令和元年 10 月 1 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年 6 月 19 日付け厚生労働省発生食 0619 第 10 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テブ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

テブコナゾールの許容一日摂取量を 0.029 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

テブコナゾール (第5版)

2019年10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.....	6
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	12
 I. 評価対象農薬の概要.....	 13
1. 用途.....	13
2. 有効成分の一般名.....	13
3. 化学名.....	13
4. 分子式.....	13
5. 分子量.....	13
6. 構造式.....	13
7. 開発の経緯.....	13
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 15
1. 動物体内運命試験.....	15
(1) ラット	15
(2) ヤギ①	17
(3) ヤギ②	18
(4) ニワトリ①	18
(5) ニワトリ②	19
(6) ニワトリ③	21
2. 植物体内運命試験.....	21
(1) 小麦①	21
(2) 小麦②	22
(3) ぶどう	22
(4) らっかせい①	22
(5) らっかせい②	23
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験	24
(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解	24
(3) 土壌表面における光分解	26
(4) 土壌吸着試験	26
4. 水中運命試験.....	26
(1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）	26
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）	26

(3) 水中光分解試験 (滅菌及び非滅菌自然水)	27
5. 土壌残留試験	27
6. 作物等残留試験	28
(1) 作物残留試験	28
(2) 畜産物残留試験	28
(3) 推定摂取量	29
7. 一般薬理試験	30
8. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験	32
(2) 急性神経毒性試験	34
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	34
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	35
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	35
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	36
(5) 21日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	36
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	36
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	37
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	37
(4) 21か月間発がん性試験 (マウス) ①	38
(5) 21か月間発がん性試験 (マウス) ②	39
12. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	39
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	40
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	40
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③	41
(5) 発生毒性試験 (経皮投与：ラット) ④	41
(6) 発生毒性試験 (経皮投与：ラット) ⑤	41
(7) 発生毒性試験 (マウス) ①	41
(8) 発生毒性試験 (マウス) ②	42
(9) 発生毒性試験 (経皮投与：マウス)	42
(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	43
(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	43
(12) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	43
(13) 発生毒性試験 (ウサギ) ④ <参考資料>	43

(14) 発達神経毒性試験 (ラット)	44
13. 遺伝毒性試験.....	45
14. その他の試験.....	46
(1) 白内障に関する試験 (参考)	46
(2) 肝細胞増殖に及ぼす影響試験 (マウス)	46
(3) 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験 (マウス)	47
(4) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	49
III. 食品健康影響評価.....	50
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	61
・ 別紙 2 : 検査値等略称	62
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	64
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	73
・ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績	79
・ 別紙 6 : 推定摂取量	82
・ 参照.....	84

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

- 1995 年 11 月 28 日 初回農薬登録（小麦）
- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2006 年 8 月 21 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：大麦、日本なし、おうとう等）
- 2006 年 9 月 4 日 厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0904008 号）、関係書類の接受（参照 2～7）
- 2006 年 9 月 7 日 第 158 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 2 月 23 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0223006 号）
- 2007 年 2 月 27 日 関係書類の接受（参照 8）
- 2007 年 3 月 2 日 第 3 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007 年 3 月 8 日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 3 月 23 日 追加資料受理（参照 9）
- 2007 年 4 月 27 日 第 16 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 5 月 24 日 第 191 回食品安全委員会
- 2007 年 5 月 24 日 から 6 月 22 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007 年 7 月 3 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年 7 月 5 日 第 197 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 10）
- 2008 年 6 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 11）

－第 2 版関係－

- 2011 年 1 月 12 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ、かき及び茶等）
- 2011 年 2 月 8 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 0208 第 3 号）、関係書類の接受（参照 12～14）
- 2011 年 2 月 17 日 第 367 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011 年 5 月 27 日 インポートトレランスの設定要請（ばれいしょ等）
- 2011 年 5 月 31 日 追加資料受理（参照 15）
- 2011 年 9 月 8 日 第 398 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 16）

－第3版関係－

- 2012年 3月 6日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、にら等）
- 2012年 5月 15日 インポートトレランスの設定要請（マンゴー、ペカン等）
- 2012年 5月 16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 0516 第1号）
- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照 17～19）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
同日、追加資料受理（参照 20）
- 2012年 10月 19日 追加資料受理（参照 21、22）
- 2012年 10月 29日 第451回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 23）
- 2013年 2月 1日 残留農薬基準告示（参照 24）
- 2014年 4月 24日 残留農薬基準告示（参照 37）

－第4版関係－

- 2014年 12月 9日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ及びキャベツ）
- 2015年 2月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0213 第2号）
- 2015年 2月 16日 関係書類の接受（参照 25～36）
- 2015年 2月 24日 第550回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 5月 18日 第44回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 6月 15日 第45回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 7月 8日 第125回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 7月 28日 第571回食品安全委員会（報告）
- 2015年 7月 29日 から8月27日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 9月 2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 9月 8日 第576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 40）
- 2016年 9月 16日 残留農薬基準告示（参照 41）

－第5版関係－

- 2019年 1月 8日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：やまのいも、かき（葉）等）
- 2019年 6月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0619 第10号）、関係書類の接受（参照 42～55）

2019 年 6 月 25 日 第 747 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2019 年 9 月 5 日 第 175 回農薬専門調査会幹事会
 2019 年 9 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
 2019 年 10 月 1 日 第 759 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＞

(2009 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
小泉直子（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
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007 年 2 月 1 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	
**：2007 年 4 月 1 日から		

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 7 月 1 日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷 進	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2007 年 3 月 31 日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

三枝順三***

根本信雄

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

栗形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳* (座長代理)

三枝順三 (座長代理**)

赤池昭紀

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

津田修治

福井義浩

堀本政夫

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

栗形麻樹子

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）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

（2016年3月31日まで）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健

井上 薫**
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

山手丈至
與語靖洋

* : 2015 年 6 月 30 日まで

** : 2015 年 9 月 30 日まで

(2018 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

小野 敦

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

森田 健

與語靖洋

・ 評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

赤池昭紀

石井雄二

篠原厚子

清家伸康

豊田武士

中塚敏夫

福井義浩

藤本成明

森田 健

吉田 充*

・ 評価第二部会

松本清司 (座長)

平林容子 (座長代理)

義澤克彦 (座長代理)

小澤正吾

久野壽也

栗形麻樹子

中島美紀

本多一郎

増村健一

山手丈至

山本雅子

若栗 忍

渡邊栄喜

・ 評価第三部会

小野 敦 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

美谷島克宏 (座長代理)

太田敏博

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

・ 評価第四部会

本間正充 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

與語靖洋 (座長代理)

乾 秀之

加藤美紀

川口博明

代田眞理子

高橋祐次

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

* : 2018 年 6 月 30 日まで

< 第 83 回 農業専門調査会 幹事会 専門参考人名簿 >

小澤正吾

林 真

<第 175 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝 順三

林 真

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「テブコナゾール」(CAS No. 107534-96-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、作物残留試験(やまのいも、かき(葉)等)及び畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)の試験成績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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、マウス及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テブコナゾール投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(脂肪変性等)に認められた。免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

ラット、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性(胎児体重低値、骨化遅延及び奇形)が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

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

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の2.94 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0.029 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、テブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の30 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0.3 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：テブコナゾール

英名：tebuconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

英名：(*RS*)-1-*p*-chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl) pentan-3-ol

CAS (No. 107534-96-3)

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

英名：(±)-α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

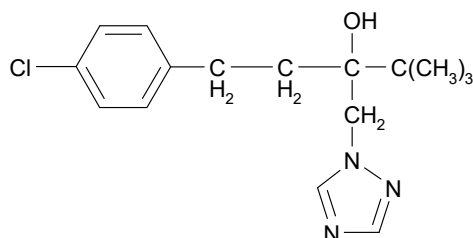
4. 分子式

C₁₆H₂₂ClN₃O

5. 分子量

307.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

テブコナゾールは、1978年にドイツ・バイエル社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤である。種々の糸状菌においてステロールの生合成を阻害して、菌糸

の発育を阻害する。米国、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されており、日本では 1995 年に初めて農薬登録された。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：やまのいも、かき（葉）等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、テブコナゾールのフェニル環部分の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] テブコナゾール」という。）及びトリアゾールの 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C] テブコナゾール」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）からテブコナゾールの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物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 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C] テブコナゾールを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 20 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を 14 日間投与後、[phe- ^{14}C] テブコナゾールを単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復経口投与」という。）し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2、3、6）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量及び 投与頻度	2 mg/kg 体重 (単回投与)		2 mg/kg 体重 (反復投与)		20 mg/kg 体重 (単回投与)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄 ¹⁾	雌 ²⁾
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	0.34	0.40	0.28	0.26	3.6	2.2
$T_{\max}$ (hr)	0.87	0.33	1.70	1.67	1.67	1.06
$T_{1/2}$ (hr)	48.5	52.5	31.9	43.7	34.5	34.8
$\text{AUC}_{\text{total}}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/mL}$)	4.75	2.51	4.35	2.51	5.24	1.74

1): 4 動物の平均、2): 3 動物の平均

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] で得られた投与後 48 時間後の尿、胆汁及び組織中における残留放射能の合計から、テブコナゾールの吸収率は少なくとも 98.3% と算出された（参照 2、3、6）

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C] テブコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与又は反復経口投与し、と殺時（72 時間後）の動物体内における放射能残留量を測定して体内分布が検討された。

胃腸管を除く動物体内における平均放射能濃度は 0.00694～0.144 µg/g であった。肝臓における放射能濃度は、低用量投与群で 0.0660～0.0796 µg/g、高用量投与群で 0.568～0.610 µg/g であり、他の組織及び臓器と比較して高い数値が認められた。

また、Wistar ラット（雄 7 匹）に[phe-¹⁴C] テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより動物体内における放射能の分布が検討された。投与放射能は組織及び臓器に急速に分布し、投与 1 時間後ではほとんど全ての組織及び臓器に放射能が認められた。肝臓及び副腎皮質では他の組織及び臓器と比較して高濃度の分布がみられた。（参照 2、3）

③ 代謝

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは反復経口投与し、又は[tri-¹⁴C]テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の同定及び定量試験が行われた。

[phe-¹⁴C]テブコナゾール投与群では、未変化のテブコナゾールは糞中に 0.5%TRR～2.4%TRR 検出され、尿中には認められなかった。主要代謝物は、M1 及び M8 であり、いずれも主に糞中に検出された。糞中と尿中の合計として代謝物 M1 は 17.0%TRR～30.2%TRR、代謝物 M8 は 15.1%TRR～38.2%TRR 検出された。また、尿中には代謝物 M16（M1 の硫酸抱合体）が 0.1%TRR～2.7%TRR、代謝物 M17（M1 のグルクロン酸抱合体）が 0.2%TRR～5.1%TRR、糞中に代謝物 M2 が 0.4%TRR～6.0%TRR、糞及び尿中に代謝物 M9 が 0.8%TRR～3.7%TRR、それぞれ検出された。ほかに、代謝物 M19（M2 のグルクロン酸抱合体）が雄の尿中に、代謝物 M5 及び M13 が糞中に認められた。

[tri-¹⁴C]テブコナゾール投与群の糞抽出物の HPLC クロマトグラムにおける代謝物プロファイルは[phe-¹⁴C]テブコナゾール投与群と同様であり、[tri-¹⁴C]テブコナゾールに特有のピークは認められなかった。尿の代謝物プロファイルについて両標識体投与群を比較すると、代謝物 M23 が[tri-¹⁴C]テブコナゾール投与群でのみ、雄で 5.4%TRR、雌で 1.5%TRR 認められた。

ラットにおいて、テブコナゾールは主として *t*-ブチル基の水酸化によって代謝物 M1 に代謝され、さらに代謝物 M8 へと酸化された。また、ベンジル位炭素の水酸化による代謝物 M2 の生成及び酸化による代謝物 M9 の生成も認められた。代謝物 M1 及び M2 の *t*-ブチル基の水酸基は、抱合化されて代謝物 M16、M17 及び代謝物 M19 へと代謝された。そのほか、フェニル環の水酸化による代謝物 M5 の生成、代謝物 M8 の脱炭酸による代謝物 M13 の生成及び代謝物 M23 の生成も認められた。（参照 2、3）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与又は反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間までの回収率は 92.1%^{TAR}～99.8%^{TAR} の範囲にあり、いずれの投与群においても投与放射能は 48 時間以内にほぼ排泄された。呼気への排泄は僅か（0.03%^{TAR}）であった。糞中への排泄は雄で 75.8%^{TAR}～82.1%^{TAR}、雌で 61.5%^{TAR}～62.7%^{TAR}、尿中への排泄は雄で 15.0%^{TAR}～17.0%^{TAR}、雌で 28.8%^{TAR}～32.9%^{TAR} であり、主に糞中に排泄された。投与 72 時間後の体内における残留量は 0.24%^{TAR}～0.67%^{TAR} であった。（参照 2、3、6）

b. 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入した Wistar ラット（雄 5 匹）に、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを低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 時間に、90.7%^{TAR} が胆汁中へ、7.40%^{TAR} が尿中へ排泄され、胃腸管を除く動物体内における残留量は 0.21%^{TAR} であった。（参照 2、3、6）

（2）ヤギ①

泌乳ヤギ（品種不明、雌 1 頭）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを 15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与し、乳汁を 1 日 2 回採取し、また、最終投与 2 時間後に肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 2 に示されている。

乳汁、臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓（5.19 µg/g）及び腎臓（3.96 µg/g）において高い値を示し、脂肪では 0.15 µg/g、筋肉及び乳汁では 0.1 µg/g 未満であった。

各試料中の主要成分として、代謝物 M1 及び M1 抱合体がいずれも 10%^{TRR} を超えて認められ、未変化のテブコナゾールは最大で 2.5%^{TRR}～13.6%^{TRR} 認められた。（参照 3、43、44）

表 2 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%^{TRR})

標識体	試料	総残留放射能 (µg/g)	テブコナゾール	代謝物
[phe- ¹⁴ C] テブコナ ゾール	肝臓	5.19	12.4	M1 抱合体(67.9)、M1(15.3)
	腎臓	3.96	2.5	M1 抱合体(92.8)、M1(2.3)
	脂肪	0.15	9.5	M1 抱合体(68.1)、M1(12.5)
	筋肉	0.05	0.0	M1 抱合体(67.6)、M1(21.4)
	乳汁	0.04 ^a	13.6	M1 抱合体(49.4)、M1(22.2)

^a：投与期間中に採取した乳汁の平均値

(3) ヤギ②

泌乳ヤギ（アルパイン種及びヌビアン種の交雑種、雌 2 頭）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 3.0 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与し、乳汁を投与後 5～12 時間及び投与前 30 分の 1 日 2 回採取し、また、最終投与 2 時間後に肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 3 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は腎臓（2.01 µg/g）及び肝臓（1.90 µg/g）において高い値を示し、脂肪、筋肉及び乳汁中では 0.1 µg/g 未満であった。

各試料中の主要成分として、代謝物 M17 及び M28 がいずれも 10%TRR を超えて認められ、未変化のテブコナゾールが 3%TRR～18%TRR 認められた。（参照 43、45）

表 3 各試料中の放射能分布及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (µg/g)	テブコナゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] テブコナゾール	肝臓	1.90	15	M17(55)、M28(17)、未同定代謝物 4 種(10)
	腎臓	2.01	3	M17(54)、M28(36)、未同定代謝物(5)
	脂肪	0.095	18	M17(63)、未同定代謝物 4 種(10)
	筋肉	0.027	5	M17(77)、未同定代謝物 3 種(8)
	乳汁 ^a	試験 1 日目	7	M17(46)、未同定代謝物 7 種(39) ^b
		試験 2 日目		

/: 該当なし

^a: 代謝物の同定・定量のための試料として試験 1 日目に採取した乳汁が用いられた。

^b: 各代謝物のうち未同定代謝物 1 種が 12%TRR (0.001 µg/g) 検出された。ほかの代謝物は 10%TRR 未満であった。

ヤギにおけるテブコナゾールの主要代謝経路は、グルクロン酸抱合による代謝物 M28 の生成、*t*-ブチル基の水酸化による代謝物 M1 の生成及びそのグルクロン酸抱合による代謝物 M17 の生成と考えられた。

(4) ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、雌 5 羽）に、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与して、卵を 1 日 1 回採取し、また、最終投与 30 分後に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。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 4 に示されている。

卵、臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓（8.29 µg/g）及び腎臓（6.42 µg/g）において高い値を示し、砂嚢、心臓、脂肪、皮膚及び筋肉で 0.44～2.09 µg/g、卵で 0.15 µg/g 認められた。

卵、臓器及び組織中の主要成分として未変化のテブコナゾール（28.3%TRR～

87.3%TRR) が認められ、10%TRR を超える代謝物として、M1、M8 及び M16 (M1 の硫酸抱合体) が認められた。(参照 3、43、46)

表 4 各試料中の放射能分布及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能(μg/g)	テブコナゾール	代謝物
[phe- ¹⁴ C] テブコナゾール	肝臓	8.29	33.0	M1(21.9)、M16(21.2)、M8(12.6)
	腎臓	6.42	42.3	M8(23.1)、M16(12.8)、M1(9.5)
	砂嚢	2.09	87.3	M1(8.4)
	心臓	1.77	64.2	M1(26.8)
	脂肪	1.27	75.4	M1(10.3)、未同定代謝物(4.7)
	皮膚	0.50	69.0	M1(19.2)、未同定代謝物(5.2)
	筋肉	0.44	61.4	M1(29.4)、未同定代謝物(4.5)
	卵	0.15	28.3	M1(56.5)、未同定代謝物(8.1) ^a

^a: 代謝物 M8 又は M16 を含む。

(5) ニワトリ②

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 5 羽及び予備 1 羽）に、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 5 に示されている。

表 5 試験構成

試験群	試験項目	試料採取
I	血中濃度推移	血液：最終投与 24 時間後まで経時的に採取 卵：1 日 2 回採取
II	代謝物同定・定量	卵：1 日 2 回採取 排泄物：24 時間間隔で採取 臓器・組織：最終投与 3.5 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、砂嚢、皮膚、脂肪及び心臓を採取

血漿中の残留放射能は表 6 に、各試料中の放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

血漿中の残留放射能濃度は最終投与 3 時間後に最高濃度 1.87 μg/mL に達し、24 時間後には 0.042 μg/mL まで減少した。

投与放射能は投与 3 日に排泄物中に 70.0%TRR～87.5%TRR、卵中に 0.23～0.46%TRR 認められた。

卵中の残留放射能は 0.15～0.86 μg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓（11.6 μg/g）、腎臓（10.1 μg/g）及び脂肪（4.46 μg/g）において高い値を示し、筋肉及び皮膚で 0.39～1.55 μg/g 認められた。

卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のテブコナゾールが 2.3%TRR～

94.0%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物として M1、M8 及び M16 が認められた。（参照 43、47）

表 6 血漿中の残留放射能

試験群	標識体	試料	最終投与後からの採取時間(hr)	放射能濃度 (µg/mL)
I	[phe- ¹⁴ C] テブコナ ゾール	血漿	0.25	0.453
			0.5	0.834
			1	1.52
			2	1.41
			3	1.87
			4	1.42
			6	1.20
			8	0.422
			24	0.042

表 7 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試験群	標識体	試料		総残留放射能 (µg/g)	テブコナゾール	代謝物
I	[phe- ¹⁴ C] テブコナ ゾール	卵	採取時間 ^a (hr)			
			24	0.15		
			48	0.29		
			72	0.32		
II	[phe- ¹⁴ C] テブコナ ゾール	肝臓		11.6	4.0	M16(71.8)、M8(10.1)、M1(7.0)、未同定代謝物(5.3)
		腎臓		10.1	2.3	M8(51.1)、M16(26.6)、M1(2.8)、未同定代謝物 3 種(15.0) ^b
		脂肪		4.46	94.0	M1(5.0)
		胸部筋肉		0.39	20.9	M1(24.3)、M16(10.6)、水性抱合体(28.1)、未同定代謝物(11.6)
		大腿部筋肉		0.53	36.3	M1(26.4)、M16(3.6)、未同定代謝物 3 種(15.7) ^b
		皮膚		1.55	78.3	M1(14.1)、M8(5.7)
		卵	採取時間 ^a (hr)			
			24	0.28		
			48	0.57		
			と殺時	0.86	50.4	M1(30.1)、M16(4.2)

I：該当なし

a：1 回目投与後の時間

b：各代謝物は 10%TRR 未満

(6) ニワトリ③

産卵鶏（レグホン種、雌 10 羽）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 2.0 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与し、卵を投与 1 日及び 2 日にそれぞれ 1 回採取し、また、投与 3 日の最終投与後及びと殺時に卵管中に存在した卵を合わせて採取し、さらに最終投与約 30 分後に肝臓、筋肉及び脂肪を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓（3.72 µg/g）において高い値を示し、脂肪及び筋肉でそれぞれ 0.295 及び 0.179 µg/g であった。卵では 0.037～0.162 µg/g 認められた。

卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のテブコナゾールが 16%TRR～65%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物として M1、M8、M16 及び M23 が認められた。（参照 43、48）

表 8 各試料中の放射能分布及び代謝物(%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (µg/g)	テブコナ ゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] テブコナ ゾール	肝臓	3.72	16	M16(26)、M8(22)、M1(19)、M29(7)、M17(4)、 未同定代謝物 2 種(4)
	脂肪	0.295	65	M1(21)、未同定代謝物 4 種(10)
	筋肉	0.179	53	M1(25)、M23(11)、未同定代謝物 4 種(9)
	卵	試験 1 日目	42	M1(33)、M23(13)、未同定代謝物 2 種(8)
		試験 2 日目	39	M1(32)、M23(14)、未同定代謝物 3 種(13) ^a
		試験 3 日目	31	M1(27)、M23(14)、未同定代謝物 5 種(25) ^b

^a：各代謝物は 10%TRR 未満

^b：各代謝物のうち未同定代謝物 1 種が 11%TRR (0.016 µg/g) 検出された。ほかの代謝物は 10%TRR 未満であった。

テブコナゾールのニワトリにおける主な代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化による代謝物 M1 への代謝であり、さらに代謝物 M8 へと酸化されと考えられた。次いで、これらの代謝物は硫酸又はグルクロン酸抱合を受けると考えられた。そのほか、代謝物 M23 (1,2,4-トリアゾール) の生成も認められた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦（品種：Proday）の穂ばらみ期に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 500g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布し、処理 0、7、14、21 及び 28 日後に茎葉を、50 日後（収穫期）にわら、もみ殻及び玄麦を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、青刈り茎葉（0～28 日後）で 9.8～28.0 mg/kg、収

穫期（50 日後）のわらで 37.0 mg/kg、もみ殻で 3.8 mg/kg、玄麦で 0.5 mg/kg であった。

青刈り茎葉、わら及びもみ殻における主要残留成分は未変化のテブコナゾールであり、それぞれ 91.2%TRR～98.3%TRR (9.1～27.5 mg/kg)、90.0%TRR (33.3 mg/kg) 及び 56.0%TRR (2.1 mg/kg) 検出された。玄麦では、未変化のテブコナゾールは 6%TRR (0.03 mg/kg) と少なく、代謝物は M24 が 80%TRR (0.40 mg/kg)、M26 が 13%TRR (0.07 mg/kg) 検出された。（参照 2）

（2）小麦②

小麦種子（品種：Proday）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 5 g ai/100 ポンド（約 11g ai/100kg 種子重量）の用量で種子処理し、播種 38 日後（穂ばらみ期）に茎葉を、播種 66 日後（収穫期）にわら、もみ殻、玄麦、根及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、播種 38 日後の青刈り茎葉で 0.03 mg/kg、播種 66 日後のわらで 0.10 mg/kg、もみ殻で 0.04 mg/kg、玄麦で 0.02 mg/kg、根で 0.16 mg/kg、土壌で 0.006 mg/kg であった。

わらにおいて、未変化のテブコナゾールが 25.0%TRR (0.025 mg/kg) と最も多く検出され、代謝物は M1 が 14.5%TRR (0.015 mg/kg)、M18 が 14.5%TRR (0.015 mg/kg) 検出された。根の主な残留成分はテブコナゾールで、有機溶媒可溶画分中の放射能の 76.0%に相当した。（参照 2）

（3）ぶどう

ぶどう（品種：Niagara White）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを 4 オンス ai/エーカー（約 280 g ai/ha）の用量で 1 回茎葉散布し、処理 0、3、7、14、21 及び 28 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は、処理直後で 6.9 mg/kg、28 日後で 2.3 mg/kg であり、時間の経過に伴って低下した。果実では 84.5%TRR～99.1%TRR (2.01～7.70 mg/kg) が表面洗浄液中に回収され、未変化のテブコナゾールのみが検出された。果実抽出液からは 0.8%TRR～10.6%TRR が抽出され、このうち 2.0%TRR～7.3%TRR (0.10～0.42 mg/kg) がテブコナゾールであった。試験期間にわたり回収放射能の 91.8%以上が未変化のテブコナゾールであった。（参照 2）

（4）らっかせい①

らっかせい（品種不明）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 250 g ai/ha の用量で定植 6、8 及び 10 週後に合計 3 回茎葉散布し、最終処理 7 週後に植物全体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 週後（収穫期）の各部位の総残留放射能は、子実で 1.19 mg/kg、殻で 0.16 mg/kg、茎葉で 29.2 mg/kg であった。

子実の残留放射能の 90.8%は水溶性代謝物で、M23、M24 及び M25 が、それぞれ 9.0%TRR (0.11 mg/kg)、46.4%TRR (0.55 mg/kg) 及び 8.5%TRR (0.10 mg/kg) 検出された。子実中に未変化のテブコナゾールは検出されなかった。

殻及び茎葉における主要残留成分は未変化のテブコナゾールで、殻では 15.6%TRR (0.02 mg/kg)、茎葉では 58.4%TRR (17.1 mg/kg) 検出された。このほか殻では代謝物 M1 の遊離体が 3.4%TRR (0.01 mg/kg)、茎葉では代謝物 M1 の抱合体が 15.1%TRR (4.41 mg/kg) 検出された。さらに、殻では代謝物 M24 が 2.6%TRR (0.01mg/kg 未満) 検出されたが、殻の残留放射能の 19.9%は 6 N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。(参照 2)

(5) らっかせい②

らっかせい(品種不明)に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを約 500 g ai/ha の用量で播種 6、9、11、13、15、17 及び 19 週後に合計 7 回茎葉散布し、最終処理 14 日後(播種 147 日後)に茎葉、殻及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後(収穫期)の各試料における総残留放射能は、茎葉で 110 mg/kg、殻で 17.7 mg/kg、子実で 0.545 mg/kg であった。

子実では未変化のテブコナゾールが 19%TRR 認められ、34%TRR は脂肪酸等の天然植物構成成分や未抽出残渣に取り込まれた放射能であり、その他の部分は有機溶媒で抽出されない成分であった。ヘキサンによって抽出した子実中の油脂には 43%TRR~48%TRR が検出された。このうち、テブコナゾールは 13%TRR ~18%TRR を占め、その他の成分は油脂と推定された。ヘキサン抽出残渣の酸加水分解により、テブコナゾール、代謝物 M1 及び M6 が合計 4%TRR~8%TRR 検出された。

殻及び茎葉における主要残留成分は未変化のテブコナゾールで、殻で 58%TRR (10.2 mg/kg)、茎葉で 69%TRR (77.2 mg/kg) を占めた。そのほか代謝物 M1 及びその抱合体が殻で 4%TRR (0.78 mg/kg)、茎葉で 7%TRR (8.18 mg/kg)、代謝物 M6 が殻で 1%TRR (0.20 mg/kg)、茎葉で 1%TRR (1.33 mg/kg) 検出された。殻の残留放射能の 22%は 6N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

(参照 2)

テブコナゾールの植物体内における主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化による代謝物 M1 の生成及び代謝物 M1 のグルコース抱合化による代謝物 M18 の生成並びに代謝物 M23 の生成と代謝物 M23 へのアラニンの付加による代謝物 M24、M25 及び M26 の生成と考えられた。そのほか、フェニル環の水酸化による代謝物 M6 及び M7 の生成も考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[phe-¹⁴C]テブコナゾール及び[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 10 mg/kg 土壌の用量で混和処理し、23±2℃の暗所で最長 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。好氣的湛水土壌試験では[tri-¹⁴C]テブコナゾールを用いて、好氣的条件下で 30 日間経過後湛水して密栓し、さらに最長 60 日間インキュベートした。

好氣的条件下では、¹⁴CO₂ の生成量は少なく、累積発生量は回収放射能の 1% 未満であった。いずれの標識体処理区においても、土壌抽出物中に回収放射能の大部分の放射能が検出され、[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 70.6%TRR（12 か月後）、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 85.5%TRR（58 日後）であった。試験終了時において未変化のテブコナゾールは[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 67.4%TRR（12 か月後）、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 85.0%TRR（58 日後）残存した。その他の残留放射能のほとんどが土壌有機物中に取り込まれた。テブコナゾールの半減期は 1 年以上と推定された。

好氣的湛水条件下では、¹⁴CO₂ の生成は認められなかった。水層中に 4.1%TRR ～7.5%TRR、土壌抽出物中には 72.2%TRR～74.7%TRR の放射能が検出された。水層に認められた放射能は未変化のテブコナゾールと同定された。土壌抽出物中の放射能の多くは未変化のテブコナゾールで、分解物は 2.7%TRR 以下であった。水層と土壌抽出物を合わせると、テブコナゾールは湛水 60 日後において 77.8%TRR 残存した。（参照 2）

(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解

テブコナゾールの土壌中運命に対する肥料、処理量、処理方法、植生及び光等の影響を検討するために、好氣的条件下で次の 4 種類の試験が実施された。

① 標準条件下における分解性

シルト質壤土（オランダ）に堆肥（少量の敷きわらを含む牛の糞尿混合物）を約 80 mL/kg 土壌で施肥し、また、シルト質土壌（ドイツ）に非標識テブコナゾールを 10 mg/kg 土壌で 4 週間ごとに 3 回処理した（3 回目の処理は試験開始 10 日前に行った）。これらの土壌に、1 mg ai/kg 土壌の[phe-¹⁴C]テブコナゾール又は[tri-¹⁴C]テブコナゾールを混和処理した。

シルト質壤土では、¹⁴CO₂ の生成量は[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区では最大で 32.3%TAR であったが、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では 1.3%TAR 以下であった。433 日後の土壌抽出物中には[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区及び[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区でそれぞれ 34.2%TAR 以上及び 52.7%TAR 以上の放射能が検出され、それらのうち 80%以上が未変化のテブコナゾールであった。いずれの標識体処理区においても、分解物として M3、M10 及びその互変異性体の M11 が含量で 1.2%TAR～2.1%TAR 検出された。[tri-¹⁴C]テブコナゾール処

理区では分解物 M23 が 2.8%TAR～5.9%TAR 検出された。

シルト質土壌では、いずれの標識体処理区においても、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成は少なかった (2.1%TAR 以下)。433 日後の土壌抽出物中に 70%TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 60%以上が未変化のテブコナゾールで、分解物として M3、M10 及び M11 が 2.6%TAR～4.8%TAR 検出された。分解物 M23 の生成量は 0.1%TAR 以下であった。(参照 2)

② 植生下及び非植生下における分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壌で施肥したシルト質壤土 (オランダ) に、[phe- ^{14}C]テブコナゾール又は[tri- ^{14}C]テブコナゾールを、0.2 mg ai/kg 土壌、2 mg ai/kg 土壌又は 6～6.5 mg ai/kg 土壌で混和处理又は表層処理し、処理直後にイネ科植物を植えた土壌と植生のない土壌におけるテブコナゾールの分解性が比較された。

テブコナゾールの残留性は、処理量が少なく、土壌混和处理及び植物栽培をした方が低かった。土壌抽出物中には、いずれの標識体処理においても分解物 M10 又は M11 が最大 7.5%TAR 検出された。[tri- ^{14}C]テブコナゾール処理では分解物 M23 が最大 9.0%TAR、分解物 M20 及び M22 が 1%TAR 未満検出された。植物体からは[phe- ^{14}C]テブコナゾール処理区で 4%TAR～20%TAR、[tri- ^{14}C]テブコナゾール処理区で 32%TAR～36%TAR の放射能が検出され、未変化のテブコナゾールは最大 5.1%TAR 検出された。(参照 2)

③ 土壌表面における人工光による分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壌で施肥したシルト質壤土 (オランダ) に、[phe- ^{14}C]テブコナゾール又は[tri- ^{14}C]テブコナゾールをそれぞれ 0.65 mg ai/kg 土壌又は 0.8 mg ai/kg 土壌で混和处理し、17～18℃でキセノンランプを最長 89 日間照射した。

[phe- ^{14}C]テブコナゾール処理区では $^{14}\text{CO}_2$ が最大 17%TAR、他の揮発性物質が最大 0.3%TAR 検出された。土壌抽出物には 23.5%TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 64.9%TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。

[tri- ^{14}C]テブコナゾール処理区では $^{14}\text{CO}_2$ が最大 4.0%TAR 生成し、土壌抽出物に 54.1%TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 25.6%TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。テブコナゾールは速やかに分解し、[phe- ^{14}C]テブコナゾール及び[tri- ^{14}C]テブコナゾール処理で、それぞれ 26 日後には 40.0%TAR 及び 35.0%TAR、89 日後には 3.8%TAR 及び 5.9%TAR 残存した。(参照 2)

④ 土壌表面における自然光による分解性

[tri- ^{14}C]テブコナゾールを、砂壤土 (ドイツ) に 5.5 mg ai/kg 土壌、シルト質土壌 (ドイツ) に 3 mg ai/kg 土壌で処理し、20±2℃で自然太陽光をそれぞれ 70

日間及び 86 日間照射した。

砂壤土では、土壌抽出物に 67.8%TAR、未抽出残留物に 14.1%TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には未変化のテブコナゾールが 53.0%TAR、分解物 M15 が 3.3%TAR、M23 が 1.0%TAR 検出されたほか、分解物 M14、M20 及び M22 が 1%TAR 未満で検出された。また、分解物 M3 及び M10 は合量で 1.8%TAR 検出された。

シルト質土壌では、土壌抽出物に 77.7%TAR、未抽出残留物に 12.5%TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には未変化のテブコナゾールが 51.7%TAR、分解物は M20 が 1.8%TAR、M14 が 1.1%TAR、M22 が 1.0%TAR 検出された。
(参照 2)

(3) 土壌表面における光分解

41 mg/kg 土壌の[phe-¹⁴C]テブコナゾールを砂壤土（米国）表面に均一に処理し、平均温度 18～19℃で自然太陽光を最長 34 日間照射して光分解試験が行われた。

光照射試料では、土壌抽出物に 89%TAR 以上の放射能が検出され、その多くは未変化のテブコナゾールで、34 日後で 86%TAR 以上残存していた。テブコナゾールの推定半減期は 191 日と算出された。（参照 2）

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（埴壤土：福島、シルト質壤土：茨城、砂質埴壤土：愛知、軽埴土：和歌山）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の土壌吸着係数 K_{ads} は 3.89～19.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 351～1,180 であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]テブコナゾールを、pH 5、pH 7 及び pH 9 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に約 18 mg/L となるように加え、25±1℃の暗所で最長 28 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

試験期間中、いずれの pH においても、試験液中に未変化のテブコナゾールが 99%TAR 以上で検出された。試験液中に分解物は検出されず、テブコナゾールは安定であった。（参照 2）

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-¹⁴C]テブコナゾールを、pH7.0 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に 22.2 mg/L となるように加え、平均温度 24℃で自然太陽光を最長 30 日間照射し、水中光分

解試験が実施された。

光照射試料の試験液中には、未変化のテブコナゾールが 94%TAR 以上検出され、未変化のテブコナゾールは安定であった。推定半減期は 590 日と算出された。（参照 2）

（3）水中光分解試験（滅菌及び非滅菌自然水）

[phe-¹⁴C]テブコナゾール及び[tri-¹⁴C]テブコナゾールを、滅菌自然水及び非滅菌自然水に約 0.375 mg/L となるように加え、25℃でキセノンランプ（光強度：100～140 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を最長 53 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水における 18 日後の未変化のテブコナゾールの残留量は、51.6%TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 63.7%TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区) であった。非滅菌自然水における同時期（19 日後）の未変化のテブコナゾールの残留量は、33.0%TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 22.8%TAR ([tri-¹⁴C]-テブコナゾール処理区) で、テブコナゾールの分解速度は滅菌水の方が遅く、テブコナゾールの分解には非生物的分解のほかに微生物も関与することが示唆された。

¹⁴CO₂ の生成量は、ヘッドスペース及び試験液中の溶存量を併せると、滅菌自然水で 18 日後に 4.4%TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 0.4%TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区)、非滅菌自然水で 26 日後に 18.0%TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 1.0%TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区) であった。

テブコナゾールの推定半減期は、滅菌自然水で 20～30 日、非滅菌自然水で 9～15 日と算出された。

非滅菌自然水中での主な分解物として、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では、M20（最大 21.0%TAR）、M21（最大 14.3%TAR）、M23（最大 14.0%TAR）及び ¹⁴CO₂（最大 53.6%TAR）が検出され、分解物 M20 及び M21 は[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区にも認められた。そのほか分解物 M1、M4、M12 及び M14 が少量（2%TAR 以下）認められた。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（長野）及び沖積土・壤土（奈良）を用いて、土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 2）

表 9 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・壤土	11
		沖積土・壤土	11
ほ場試験	588 g ai/ha	火山灰土・壤土	13
		沖積土・壤土	25

1) 容器内試験では原体、ほ場試験では 23.5%乳剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、小麦、大麦、野菜、果物等を用いて、テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。参考として、小麦の一部において代謝物 M24 及び M26 の分析も行われた。

結果は別紙 3 に示されている。

テブコナゾールの最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 38.9 mg/kg であった。

海外において、野菜、果物等を用い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。

海外の試験におけるテブコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）の 15.7 mg/kg であった。（参照 2、9、13、18～22、25～29、43、49～51）

(2) 畜産物残留試験

① ウシ①

泌乳牛（品種不明、一群雌 3 頭）にテブコナゾールを 28 日間経口カプセル（0、25、75 及び 250 mg/kg 飼料相当）投与し、テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁を 1 日 2 回採取し、また、最終投与後 20 時間以内に泌乳牛をと殺し、臓器及び組織を採取した。

結果は別紙 5-①に示されている。

乳汁中におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、250 mg/kg 飼料投与群における 0.01 及び 0.03 µg/g であった。

臓器及び組織におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、250 mg/kg 飼料投与群における肝臓の 0.20 µg/g 及び腎臓の 0.87 µg/g であった。（参照 43、52）

② ウシ②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にテブコナゾールを 28 日間経口カプセル（0、30、90 及び 300 mg/kg 飼料相当）投与し、テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁を午前及び午

後の1日2回採取し、また、最終投与後16時間以内に泌乳牛をと殺し、臓器及び組織を採取した。

結果は別紙5-②に示されている。

乳汁において、テブコナゾールは全ての飼料投与群で定量限界(0.05 µg/g)未満であり、代謝物 M1 の最大残留値は 300 mg/kg 飼料投与群における 0.12 µg/g であった。

臓器及び組織におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、それぞれ 300 mg/kg 飼料投与群における肝臓の 0.8 µg/g 及び腎臓の 2.2 µg/g であった。

(参照 43、53)

③ ニワトリ①

産卵鶏(白色レグホン、一群12羽)にテブコナゾールを28日間混餌(0、2、6及び20 mg/kg 飼料)投与し、テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙5-③に示されている。

卵におけるテブコナゾールの最大残留値は、20 mg/kg 飼料投与群における 0.045 µg/g であった。代謝物 M1 は全ての飼料投与群で定量限界(0.05 µg/g)未満であった。

臓器及び組織におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、それぞれ 20 mg/kg 飼料投与群における肝臓の 0.05 µg/g 及び 0.112 µg/g であった。(参照 43、54)

④ ニワトリ②

産卵鶏(白色レグホン、一群12羽)にテブコナゾールを28日間混餌(0、2、6及び20 mg/kg 飼料)投与し、テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙5-④に示されている。

卵、臓器及び組織において、テブコナゾールは全ての飼料投与群で定量限界(0.1 µg/g)未満であった。代謝物 M1 の最大残留値は、20 mg/kg 飼料投与群における肝臓の 0.2 µg/g であった。(参照 43、55)

(3) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙5の畜産物残留試験の分析値を用いて、テブコナゾールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表10に示されている(別紙6参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からテブコナゾールが最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 10 食品中より摂取されるテブコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1kg)	小児（1～6 歳） (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 (μg /人/日)	315	181	334	358

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 2）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動性の低下 5,000 mg/kg 体重で雌 1 例 死亡
	一般状態 (Irwin 法)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	行動抑制 1,500 mg/kg 体重で 1 例死 亡
	自発運動 (回転カゴ 法)	ICR マウス	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動量の低下
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	500	1,500	一過性の低下
呼吸循環系	呼吸数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	一過性の下降 後上昇
	心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3～4		500	1,500	心拍数の増加
	呼吸・ 血圧・ 心拍	日本 白色種 ウサギ	雄 3～4	0、150、500、 1,500 (静注) (麻酔)	500	1,500	呼吸は亢進後 抑制、血圧、 心拍減少
	心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3～4		1,500	-	特異的变化なし
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	-	影響なし
体性神経系	腓腹筋 収縮	SD ラット	雄 3～4	0、1,500、 5,000 (経口) (麻酔)	5,000	-	影響なし
	筋弛緩 (傾斜 板法)	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	落下限界角度 の減少傾向
消化管	生体位腸 管	日本 白色種 ウサギ	雄 3～4	0、150、500、 1,500 (経口) (麻酔)	1,500	-	影響なし

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
	炭末輸送 能	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	炭末移動の増 加
	胆汁排泄	SD ラット	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口) (麻酔)	500	1,500	胆汁排泄量の 増加
腎 機 能	尿排泄	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	150	500	pH の低下、 尿量の減少 1,500 mg/kg 体重で 1 例、 5,000 mg/kg 体重で全例死 亡
血 液	溶血	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
	血液凝固 時間	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	PTT の延長

－：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブコナゾールのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒツジを用いた経口投与による急性毒性試験及びラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 2～4、6)

表 12 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,000	1,700	雄(1,600～5,000 mg/kg 体重で実施) 1,600 mg/kg 体重以上：鎮静 2,300 mg/kg 体重以上：歩行異常、歩行不能及び消瘦 3,000 mg/kg 体重以上：紅涙及び死亡 雌(730～5,000 mg/kg 体重で実施) 730 mg/kg 体重：影響なし 950 mg/kg 体重以上：鎮静 1,600 mg/kg 体重以上：歩行異常、歩行不能、消瘦及び死亡 2,300 mg/kg 体重以上：紅涙、呼吸異常及び鼻出血
	Wistar ラット (絶食) 雌雄各 5 匹	>5,000	3,930	活動性低下、呼吸困難、運動能不全、歩行異常等
	Wistar ラット (非絶食) 雌雄 5 又は 10 匹	4,260	3,350	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,800	>5,000	雄(1,600～5,000 mg/kg 体重で実施) 1,600 mg/kg 体重以上：鎮静、歩行異常、歩行不能、ヒヨコ様鳴声及び死亡 3,000 mg/kg 体重以上：麻酔様状態、半閉眼及び粗毛化 雌(3,000～5,000 mg/kg 体重で実施) 3,000 mg/kg 体重以上：鎮静 3,900 mg/kg 体重以上：歩行異常、歩行不能、麻酔様状態、呼吸異常及び死亡 5,000 mg/kg 体重：粗毛化
	NMRI マウス (絶食) 雌雄各 5 匹	1,620	3,020	活動性低下、呼吸困難等
	NZW ウサギ (絶食) 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	摂餌量低下
	ビーグル犬	625～1,250		ND
	ヒツジ	625～1,250		ND
腹腔内	Wistar ラット 雌雄 5 又は 10 匹	751	395	活動性低下、呼吸困難、運動能不全、歩行異常等

経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (エアロゾル) (粉体)	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.37	>0.37	
		>5.09	>5.09	
	Wistar ラット (雌雄、匹数不明) (4hr×1 回) (6hr×5 回)	>0.82 >0.24	>0.82 >0.24	活動性低下

(2) 急性神経毒性試験

Fischer ラット(一群雌雄 12 匹)を用いた単回経口投与(原体:雄:0、20、50、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、雌:0、20、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群で雄 6 例及び 500 mg/kg 体重投与群で雄 1 例に死亡が認められた。

機能観察検査(FOB)では、500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上投与群の雌に、オープンフィールドでの活動性増加、ケージ内での立ち上がり回数の増加等がみられ、運動能・移動運動能検査では、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動性の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。本試験では検体投与による神経行動学的影響は認められたが、回復性があり、神経組織に対する異常所見は認められなかった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は軽度で、皮膚刺激性は認められなかった。

Hsd Poc:DH、PIRBRIGHT WHITE W 58、DHPW 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 2～4、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた強制経口(原体:0、30、100 及び 300 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。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM、*O*-DEM 活性及び

P450 量の増加（可逆的）等が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓及び脾臓重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.6	34.8	172
	雌	10.8	46.5	235

1,600 ppm 投与群の雄で肝薬物代謝酵素（P450, *N*-DEM）の誘導が認められた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄各 1 例で死亡、雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）が、400 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び副腎束状帯の細胞質内空胞化が、それぞれ認められたことから、無毒性量は雄で 400 ppm（34.8 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（10.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

（３）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（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	性別	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.3	41.5	205
	雌	8.8	41.3	221

5,000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の *N*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で消瘦傾向、体重増加抑制、水晶体混濁、ALP 活性の上昇並びに脾絶対及び比重量¹増加が、雄で脾のヘモジデリン

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

沈着増加、雌で肝のヘモジデリン沈着増加、副腎の束状帯細胞の空胞化等が、それぞれみられ、1,000 ppm 以上投与群の雌雄においても消瘦傾向及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:8.3 mg/kg 体重/日、雌: 8.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2～4、6)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400 及び 1,600 ppm: 平均検体摂取量は表 15 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 15 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	性別	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.57	29.2	107
	雌	8.81	34.0	122

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量の減少 (投与 1 週以降) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 29.2 mg/kg 体重/日、雌: 34.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体: 1.2、10.6 及び 156 mg/m³、6 時間/日、5 日/週) による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

156 mg/m³ 投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM 活性の上昇が認められた。

本試験において、156 mg/m³ 投与群の雌雄で粗毛が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10.6 mg/m³ であると考えられた。(参照 2～4、6)

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5～6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる変化は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2～4、6)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000(1

～39 週)/2,000(40～52 週) ppm：平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 16 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①の平均検体摂取量

投与群	性別	40 ppm	200 ppm	1,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.2	44.6
	雌	1.4	7.5	47.5

1,000/2,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM 活性の増加が認められた。

本試験において、1,000/2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 活性及びトリグリセリド濃度の上昇が、200 ppm 以上投与群の雌で水晶体の変化（混濁又は星芒）及び副腎束状帯細胞の空胞化の増加が、それぞれ認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (7.2 mg/kg/日)、雌で 40 ppm (1.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2～4、6）

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ① [11. (1)] における無毒性量の 40 ppm より高い無毒性量を確認するために、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.96	4.39
	雌	2.94	4.45

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄に副腎束状帯細胞の軽微な肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.96 mg/kg 体重/日、雌：2.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 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 18 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	性別	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.3	15.9	55.0
	雌	7.4	22.8	86.3

甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度は表 19 に示されている。

300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、試験実施施設における背景データ（0%～17.0%）の範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）、雌で脾のヘモジデリン沈着及び肝のクッパー細胞の色素沈着の発生頻度の増加、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞過形成、300 ppm 投与群の雌で 21 週から軽度ながら有意な体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.3 mg/kg 体重/日、雌：7.4 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 2～4）

表 19 甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)		0	100	300	1,000
雄	過形成	1/50	3/50	7/50*	6/50
	腺腫	0/50	1/49	3/50	2/50
	腺癌	0/50	1/49	0/50	1/50
雌	過形成	1/49	2/50	3/50	0/50
	腺腫	1/49	0/50	1/50	1/50
	腺癌	0/49	0/50	0/50	0/50

データは発生数/検査数で示している。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Fisher 検定(片側))

（４）21 か月間発がん性試験（マウス）①

NMRI マウス（一群雌雄各 50 匹；中間検査用 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60 及び 180 ppm；平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 20 21 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群	性別	20 ppm	60 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.9	18.2	53.1
	雌	9.0	26.1	80.5

本試験において、180 ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、同投与群の雌雄で肝臓に空胞化（脂肪蓄積）の有意な増加が認められたことから、無毒性量は雌雄と

も 60 ppm（雄：18.2 mg/kg 体重/日、雌：26.1 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）

（5）21 か月間発がん性試験（マウス）②

NMRI マウス（一群雌雄各 50 匹；中間検査用 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 21 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群	性別	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	84.9	279
	雌	103	357

肝細胞腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変として、1,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雌で肝細胞癌の発現頻度の増加が認められた。

500 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査の肝障害関連項目の変化、肝細胞に単細胞壊死及び空胞化（脂肪化）が認められ、1,500 ppm 投与群でより強い肝への障害が観察された。（参照 2～4）

表 22 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄			雌		
(ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数	47	48	48	47	45	46
肝細胞腺腫	3	2	17***	0	0	2
肝細胞癌	0	0	10***	1	0	12***

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 （Fisher の直接確率検定）

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.12	21.6	72.3
		雌	9.07	27.8	94.8
	F ₁ 世代	雄	9.24	27.1	97.2
		雌	11.1	33.9	111

1,000 ppm 投与群で、親動物の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び雄で摂餌量の減少（発生時期の詳細不明）が、児動物で出生時体重の低下及び哺育期間中の体重増加抑制が、それぞれみられた。繁殖能に関しては、同群で出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等がみられ、出生時同腹児数の減少等が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能とも 300 ppm（P 雄：21.6 mg/kg 体重/日、P 雌：27.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：27.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：33.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

（2）発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物で体重減少（60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～8 日、120 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日）、体重増加抑制（60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～11 日、120 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6 日以降）、摂餌量の減少（妊娠 6～16 日）、肝絶対及び比重量の増加並びに子宮内黒褐色液貯留が、胎児で椎骨の骨化遅延が、それぞれ認められ、120 mg/kg 体重/日投与群では、着床後死胚数の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低下がみられた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で椎骨の骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～4）

（3）発生毒性試験（ラット）②

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

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物で顕著な体重増加抑制（投与期間中）が認められ、同投与群の胎児では生存胎児数の減少、矮小児数の増加、内臓・外表奇形胎児数の増加等が認められた。胎児にみられた影響は、検体の母動物に対する毒性によるものと考えられた。（参照 2、3、6）

(4) 発生毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加量の低下（投与期間全体）が、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加量の低下（妊娠 6～7 日）及び体重増加抑制（妊娠 7 日以降）が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性によると考えられる胎児体重の低下、矮小児及び奇形胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、6）

発生毒性試験（ラット）①～③ [12. (2)～(4)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性（胎児体重低値、骨化遅延及び奇形胎児数の増加）が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、発生毒性試験（ラット）① [12. (2)] の 60 mg/kg 体重/日以上投与群及び発生毒性試験（ラット）③ [12. (4)] の 100 mg/kg 体重投与群において母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたことから、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であると判断した。

(5) 発生毒性試験（経皮投与：ラット）④

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 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、3）

(6) 発生毒性試験（経皮投与：ラット）⑤

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に経皮（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で皮膚反応（紅斑、痂皮形成）が認められ、胎児には影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 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）

(7) 発生毒性試験（マウス）①

NMRI マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30

及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験(一群雌 10 匹)として、0、10、20、30 及び 100 mg/kg 体重/日の用量を設定し、本試験と同様の投与が行われた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞の脂肪化、同投与群の胎児で矮小児数の増加が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で奇形胎児数が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

(8) 発生毒性試験(マウス)②

NMRI マウス(第 1 試験:一群雌 35 匹、第 2 試験:一群雌 30 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(第 1 試験;原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、第 2 試験;原体:0、1 及び 3 mg/kg 体重/日)投与し、発生毒性及び母動物毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝臓の *N*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化の程度増強が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量の増加、肝細胞の脂肪蓄積及び ALP 活性の増加が認められ、胎児では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性所見が認められた 100 mg/kg 体重/日投与群において異常所見(外脳症、口蓋裂、開眼、無頭蓋症、椎骨欠損及び前肢疣様形成)を有する胎児数が増加した。(参照 2)

発生毒性試験(マウス)①及び②[12. (7) 及び(8)]の総合評価として、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児に異常所見(口蓋裂等)が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は、発生毒性試験(マウス)①及び②[12. (7) 及び(8)]では母動物及び胎児のいずれにおいても認められなかった。

(9) 発生毒性試験(経皮投与:マウス)

NMRI マウス(一群雌 25 匹)の妊娠 6~15 日に経皮(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日)投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験として、同用量を投与し、病理組織学的検査(一群雌 10 匹)及び血液生化学的検査(一群雌 5 匹)が行われた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において肝臓の *N*-DEM、*O*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に肝細胞の脂肪変性等が、1,000 mg/kg

体重/日投与群で胎児に口蓋裂増加等が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1,000 mg/kg/体重/日群でみられた口蓋裂は母体毒性に関連したもので、検体に特異的な催奇形作用を示すものではないと考えられた。（参照 2、3）

（10）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重減少（妊娠 6～8 日）/増加抑制（妊娠 6～19 日）、摂餌量の減少（妊娠 6～19 日）及び着床後死亡胚の増加がみられ、同投与群の胎児に母体毒性によると考えられる奇形（四肢の奇形）胎児数の増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2～4、6）

（11）発生毒性試験（ウサギ）②

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも母動物及び胎児に影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（12）発生毒性試験（ウサギ）③

チンチラウサギ（第 1 試験：一群雌 16 匹、第 2 試験：一群雌 5 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験（第 1 試験）及び母動物毒性試験（第 2 試験）が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重（妊娠 6～8 日）及び摂餌量（妊娠 6～11 日）の減少がみられ、同投与群の胎児に体重低下及びこれに伴う骨化遅延の増加、投与によると考えられる奇形（3 例）が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（13）発生毒性試験（ウサギ）④ <参考資料²>

チンチラウサギ（一群雌 14～15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性のメカニズム試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重（妊娠 6～10 日）及び摂餌量（妊娠 6～12 日）の減少、肝の薬物代謝酵素（ECOD、EROD、ALD、EH 及び GLU-T）

² メカニズム試験として実施された試験のため参考資料とした。

活性の上昇（10～55%）、副腎組織中のステロイド（11-デオキシコルチコステロン及びコルチコステロン）濃度の軽度な上昇（20 及び 22%）及び副腎皮質束状帯の細胞肥大が認められた。グルココルチコイドの増加は奇形を誘発する可能性があり、特にウサギは感受性が高いことが知られている。検体投与により、母動物への明らかな毒性に加え、副腎皮質束状帯の細胞肥大とグルココルチコイドの産生及び血流への放出過剰が奇形発現に関与している可能性があるものと考えられた。母動物の血漿及び胎児組織中の検体濃度に差はみられず、胎児への検体の蓄積はないものと考えられた。本試験では胎児体重の低下は認められたが、外表奇形はみられず、100 mg/kg 体重/日は催奇形性の閾値と考えられた。（参照 2）

発生毒性試験（ウサギ）①～③ [12. (10)～(12)] のいずれにおいても、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性（胎児体重低値、骨化遅延及び奇形）が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、発生毒性試験（ウサギ）①及び③ [12. (10) 及び (12)] において母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたことから、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であった。

（14）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 11 日に混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与し、発達神経毒性試験が実施された。

表 24 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	8.8	22.0	65.0
	哺育期間	16.3	41.3	125

本試験において、1,000 ppm 投与群の母動物に死亡、体重減少（妊娠 7 日以降）、体重増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）、妊娠期間の延長等がみられ、同投与群の児動物に死産児の増加、生存率低下、体重増加抑制及び発育遅延を示唆すると思われる所見（膈開口日の僅かな遅延、脳絶対重量の減少及び小脳高の低値）が認められたことから、無毒性量は母動物及び児動物とも 300 ppm（妊娠期間：22.0 mg/kg 体重/日、哺育期間：41.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

児動物の体重及び脳絶対重量については、100 及び 300 ppm 投与群においても統計学的に有意な低値が一部に認められたが、用量相関性はなく、雌雄で同様の傾向がみられないことから、検体の影響ではないと考えられた。児動物に特異

的な神経行動学的影響は認められなかった。（参照 2）

1 3. 遺伝毒性試験

テブコナゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *Hprt* 遺伝子座突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 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培養細胞 (CHO) を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及びマウスを用いた *in vivo* 優性致死試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。全て陰性であったことから、テブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2～4、6）

表 25 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0.313～20 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (W3110、K12 p3478 株)	625～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	15.6～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.2～1,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20～12,500 µg/プレート 75～1,200 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	37.5～2,400 µg/プレート 39.5～450 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵 巣由来培養細胞(CHO)	80～100 µg/mL(-S9) 12.5～200 µg/mL(+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5～25.2 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3～30 µg/mL(-S9) 30～300 µg/mL(+S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試 験	チャイニーズハムスター卵 巣由来培養細胞(CHO)	4～30 µg/mL(-S9) 15～120 µg/mL(+S9)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200～2,000 mg/kg (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 50 匹、雌 600 匹)	2,000 mg/kg (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) 白内障に関する試験 (参考)

① 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いた吸入 (原体 : 150 及び 800 mg/m³、4 時間/日、5 日/週) による 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、技術的に可能な最大濃度である 800 mg/m³(実測濃度:914 mg/m³)群で、投与期間中に一時的な流涎、咳嗽音及び摂餌量の減少が認められたが、眼科的検査及びレンズの病理組織学的検査では白内障は認められなかったことから、無毒性量は白内障については 914 mg/m³、一般症状については 163 mg/m³であると考えられた。(参照 2、3)

② 4 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験 (ネコ)

ネコ (一群雌雄各 4 匹) を用いた吸入 (原体 : 50 及び 350 mg/m³、6 時間/日、5 日/週) による 4 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、350 mg/m³ (実測濃度 : 309 mg/m³) を吸入投与しても白内障の誘発は認められなかったことから、白内障に関する無毒性量は 309 mg/m³であると考えられた。(参照 2)

(2) 肝細胞増殖に及ぼす影響試験 (マウス)

テブコナゾールのマウスにおける肝細胞増殖作用が、投与初期の亢進時期を過ぎても継続するかどうか確認することを目的として、NMRI マウス (一群雌雄各 15 匹) にテブコナゾールを混餌 (原体 : 0、25、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与し、28 日間肝細胞増殖試験が実施された。中間と殺群として、7 日間投与群が設けられた。

表 26 肝細胞増殖に及ぼす影響試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		性別	25 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7 日間投与群	雄	4	76	212
		雌	4	90	243
	28 日間投与群	雄	4	73	214
		雌	5	91	266

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

毒性所見として肝細胞肥大、肝絶対及び比重量の増加等が 500 ppm 以上投与群で認められた。肝細胞増殖指数 (Ki67 抗体による免疫組織学的染色法) は、投与期間にかかわらず雌雄とも 1,500 ppm 投与群の小葉中心域、門脈周囲域及び肝全体で増加し、その増加の程度は 7 日間投与群の方が大きかった。

本試験条件下では、肝細胞増殖は 28 日間継続して誘発されと考えられた。
(参照 29、30)

表 27 各投与群で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
7 日間 投与群	1,500 ppm	- 肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体) - 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 肝単細胞壊死 - グリソン氏鞘細胞浸潤 - 有糸分裂像増加	- 肝細胞増殖指数増加(小葉中心域及び全体) - 体重増加抑制 - 肝単細胞壊死 - グリソン氏鞘細胞浸潤 - 有糸分裂像増加
	500 ppm 以上	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性) - 肝微小空胞化/大空胞化	- 肝細胞増殖指数増加(門脈周囲域) - 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性) - 肝微小空胞化/大空胞化
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
28 日間 投与群	1,500 ppm	- 肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体) - 体重増加抑制及び摂餌量減少 - グリソン氏鞘細胞浸潤	肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体)
	500 ppm 以上	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性) - 肝微小空胞化/大空胞化 - 肝単細胞壊死	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性) - 肝微小空胞化/大空胞化 - 肝単細胞壊死 - グリソン氏鞘細胞浸潤
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験 (マウス)

テブコナゾールのマウスにおける肝毒性誘発作用が、CAR、PXR 等の核受容体の活性化を介したものであるか確認することを目的として、NMRI マウス (一群雌雄各 20 匹) にテブコナゾールを混餌 (原体 : 0、25、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与し、28 日間肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物試験が実施された。中間と殺群として、7 日間投与群が設けられた。陽性対照として PB (80 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与) が用いられた。

表 28 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験（マウス）の
平均検体摂取量

投与群		性別	25 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7 日間投与群	雄	4	72	201
		雌	5	87	273
	28 日間投与群	雄	4	77	231
		雌	5	90	276

各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化は表 29、毒性所見は表 30 に示されている。

本試験条件下では、テブコナゾールの投与により PROD 及び BROD が誘導され、また *Cyp2b* 及び *Cyp3a* の mRNA が増加したことから、テブコナゾールは CAR 及び PXR の活性化を示す可能性が考えられた。

一方、LAH の誘導及び *Acox1* の mRNA の増加が認められなかったことから、テブコナゾールは PPAR の活性化を示さないと考えられた。（参照 29、31）

表 29 各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化

投与群		雄	雌
7 日間 投与群*	1,500 ppm	• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Ugt1a1</i> 及び <i>Bax</i> 増加 • <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt2b1</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Bcl-Xl</i> 減少	• <i>Cyp1a1</i>, <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Bax</i> 及び <i>Gadd45a</i> 増加 • <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt1a1</i> 減少
	500 ppm	• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Ugt1a1</i> 及び <i>Bax</i> 増加	• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Bax</i> 増加
	25 ppm	• <i>Cyp2b10</i> 及び <i>Cyp3a11</i> 増加	影響なし
28 日間 投与群	1,500 ppm	• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加 • <i>Cyp2b9</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加 • <i>Ugt2b1</i> 及び <i>Acox1</i> 減少	• P450、EROD、PROD 及び BROD 増加 • <i>Ugt1a1</i> 減少
	500 ppm	• P450、EROD、PROD 及び UDPGT 増加 • <i>Cyp3a11</i> 増加 • <i>Cyp4a10</i> 減少	• P450、EROD、PROD 及び BROD 増加 • <i>Cyp2b10</i> 及び <i>Cyp3a11</i> 増加 • <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt2b1</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Gadd45a</i> 減少
	25 ppm	• P450、PROD、BROD 及び <i>Cyp2b10</i> 増加	影響なし
PB 80 mg/kg 体重/日		• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加 • <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加 • <i>Cyp4a10</i> 及び <i>Acox1</i> 減少	• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加 • <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加 • <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Bcl-Xl</i> 減少

* : P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT : テブコナゾール 7 日間投与群では測定せず。

表 30 各投与群で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
7 日間 投与群	1,500 ppm	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
28 日間 投与群	1,500 ppm	・ 摂餌量減少	・ 摂餌量減少
	500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol、T.Bil、TP 及び Alb 減少 ・ AST [§] 、ALT [§] 及び ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol、TP 及び Alb 減少 ・ AST、ALT 及び ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
PB 80 mg/kg 体重/日		・ 非協調運動 ・ 体重増加抑制 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ T.Bil 及び Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 非協調運動 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ AST 及び ALT 増加 ・ T.Chol、T.Bil、TP 及び Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加

[§] : 500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) にテブコナゾールを混餌 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与し、投与 26 日後にヒツジ赤血球を静脈内投与する 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミド (3.5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与) が用いられた。

表 31 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	8.1	24.3	78.4

抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度は、最高用量の 1,000 ppm 投与群においても影響が認められなかった。シクロホスファミド投与群では、抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度は対照群の 15%まで減少した。

本試験において、1,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は 300 ppm (24.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下では、テブコナゾールに免疫毒性は認められなかった。(参照 29、32)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験成績（やまのいも、かき（葉）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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、テブコナゾールは動物体内に速やかに吸収され、0.33～1.70 時間後に C_{max} に達した。投与後 1 時間でほぼ全組織及び臓器に分布し、肝臓及び副腎皮質には他の組織及び臓器に比して高い濃度の分布がみられた。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中へも排泄されるが、呼気への排泄は僅かであった。主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化及び酸化であり、主要代謝物は M1 及び M8 で、主に糞中で検出された。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物としてヤギで M1、M17（M1 のグルクロン酸抱合体）及び M28（テブコナゾールのグルクロン酸抱合体）が、ニワトリで M1、M8、M16（M1 の硫酸抱合体）及び M23 が認められた。

^{14}C で標識したテブコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のテブコナゾールであり、可食部又は飼料として利用される部位において 10%TRR を超える代謝物として M1（小麦わら）、M18（M1 のグルコース抱合体、小麦わら）、M24（小麦玄麦及びらっかせい子実）及び M26（小麦玄麦）が認められた。

テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 38.9 mg/kg であった。

テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ）の結果、乳汁中におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、それぞれ 0.01 及び 0.12 $\mu\text{g/g}$ であった。臓器及び組織におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、肝臓の 0.8 $\mu\text{g/g}$ 及び腎臓の 2.2 $\mu\text{g/g}$ であった。

テブコナゾール及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ニワトリ）の結果、卵におけるテブコナゾールの最大残留値は 0.045 $\mu\text{g/g}$ であり、代謝物 M1 は全ての飼料投与群で定量限界未満であった。臓器及び組織におけるテブコナゾール及び代謝物 M1 の最大残留値は、肝臓の 0.05 及び 0.2 $\mu\text{g/g}$ であった。

各種毒性試験結果から、テブコナゾール投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（脂肪変性等）に認められた。免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

ラット、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物で毒性影響の

みられる用量で胎児毒性（胎児体重低値、骨化遅延及び奇形）が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として植物で M1、M18、M24 及び M26、畜産動物では M1、M8、M16、M17、M23 及び M28 が認められた。代謝物 M1、M8、M16 及び M17 はテブコナゾールよりも残留値が高い場合があったが、ラットにおいて検出された。代謝物 M23 についてもラットにおいて検出される代謝物であること、代謝物 M24 及び M26 はラットにおいて認められないものの、毒性はテブコナゾールに比べて弱いこと（参照 60）、代謝物 M28 はテブコナゾールのグルクロン酸抱合体であり、10%TRR を超えたのはヤギの肝臓及び腎臓のみであったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をテブコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 32 に、単回経口投与群により惹起されると考えられる毒性影響等は表 33 に、それぞれ示されている。

米国 EPA では、ラットを用いた発達神経毒性試験において、低用量（100 ppm）投与群の児動物にみられた脳絶対重量の減少を毒性影響と考え、この試験における最小毒性量 100 ppm（8.8 mg/kg 体重/日）を根拠とし、不確実係数 300 を用いて慢性参照用量（cRfD）を設定している。しかし、脳比重量は減少していないこと、300 ppm 投与群では雄に脳重量の減少がみられないこと、100 ppm 投与群で脳重量減少に関連すると思われる毒性所見がみられないこと、より投与期間の長い 2 世代繁殖試験の次世代動物に毒性所見がみられないことから、この脳絶対重量減少は、生体にとって問題となるものとは考えられなかった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の 1.4 mg/kg 体重/日であったが、この試験では最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎていること、追加試験で得られた無毒性量が 2.94 mg/kg 体重/日であることから、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量は 2.94 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量 2.94 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、テブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験

(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.94 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	10 日 (ラット) 及び 13 日間 (ウサギ)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (2010 年)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	10 日間 (ラット) 及び 13 日間 (ウサギ)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国> (2008 年、2013 年)

cRfD	0.029 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験

(動物種)	ラット
(期間)	28 日間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	8.8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300 (児動物の体重及び脳絶対重量に低値が認められたため 300 とした)

ARfD	0.029 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	28 日
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	8.8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300 (児動物の体重及び脳絶対重量に低値が認められたため 300 とした)

<EU> (2008 年、2014 年)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	10 日間
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

(参照 33～35、56～59)

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300	30 肝、脾重量増加等		30 肝機能障害等	30 肝臓及び脾臓重量増加	
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600 ppm ----- 雄：0、8.6、34.8、171.7 雌：0、10.8、46.5、235.2	9 体重増加抑制、副腎細胞空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎細胞空胞化	10 体重増加抑制、副腎細胞空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び副腎束状帯の細胞質内空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎束状帯細胞質内空胞化等
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、100、400、1,600 ppm ----- 雄：0、7.57、29.2、107 雌：0、8.81、34.0、122				雄：29.2 雌：34.0 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 (亜急性神経毒性は認められない)	雄：29.2 雌：34.0 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、300、1,000 ppm ----- 雄：0、5.3、15.9、55.0 雌：0、7.4、22.8、86.3	15.9 体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：15.9 雌：7.4 雄：甲状腺 C 細胞過形成 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	15(300 ppm) 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺 C 細胞過形成 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺 C 細胞増殖性病変 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代	0、100、300、1,000 ppm	親動物、児動物及び	親動物及び繁殖能：15	親動物、児動物及び	親動物、児動物及び	親動物、児動物及び

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
	繁殖試験	P 雄 : 0、7.12、21.6、 72.3 P 雌 : 0、9.07、27.8、 94.8 F1 雄 : 0、9.24、27.1、 97.2 F1 雌 : 0、11.1、33.9、 111.4	繁殖能 : 22 親動物及び児動物 : 体重増加抑制 繁殖能 : 出生時同腹児 数減少	親動物 : 体重増加抑制 繁殖能 : 哺育児体重増加 抑制	繁殖能 : 25 親動物及び児動物 : 体重増加抑制 繁殖能 : 同腹児数減 少	繁殖能 : P 雄 : 21.6 P 雌 : 27.8 F1 雄 : 27.1 F1 雌 : 33.9 親動物及び児動物 : 体重増加抑制等 繁殖能 : 出生時同腹児 数減少等	繁殖能 : P 雄 : 21.6 P 雌 : 27.8 F1 雄 : 27.1 F1 雌 : 33.9 親動物及び児動物 : 体重増加抑制等 繁殖能 : 出生時同腹児 数減少等
	発生毒性 試験①	0、30、60、120	母動物 : 30 胎児 : 60 母動物 : 体重増加抑制 等 胎児 : 生存胎児数減 少等 (催奇形性は認めら れない)	母動物 : 30 胎児 : 30 母動物 : 肝重量増加 胎児 : 骨化遅延等 (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 : 椎骨骨化遅延 (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 : 椎骨骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)
	発生毒性 試験②	0、100	母動物 : ー 胎児 : ー 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児、奇形児 増加等		母動物 : ー 胎児 : ー 母動物 : 体重増加 抑制 胎児 : 吸収胚数、 奇形児増加	母動物 : ー 胎児 : ー 母動物 : 顕著な体重増 加抑制 胎児 : 生存胎児数減 少、矮小児数増加、内 臓・外表奇形胎児数増 加等	母動物 : ー 胎児 : ー 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児、奇形児 増加等
	発生毒性 試験③	0、10、30、100	母動物 : 10 胎児 : 30 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児、奇形児 増加等		母動物 : 10 胎児 : 30 母動物 : 体重増加 抑制 胎児 : 矮小児、奇	母動物 : 10 胎児 : 30 母動物 : 体重増加量低 下 胎児 : 胎児体重低下、	母動物 : 10 胎児 : 30 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 矮小児、奇形児 増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
					形児増加等	矮小児及び奇形胎児数増加	
	発生毒性試験①～③の総合評価					母動物：10 胎児：30	
	発達神経毒性試験	0、100、300、1,000		母動物：22.0 胎児：－		母動物：22.0 胎児：22.0	母動物：22.0 胎児：22.0
		妊娠期：0、8.8、22.0、65.0 哺育期：0、16.3、41.3、125.4		母動物：体重増加抑制等 児動物：100 ppm (8.8 mg/kg 体重/日) で脳絶対重量減少等		母動物：死亡、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠期間の延長等 児動物：死産児増加、生存率低下、体重増加抑制、発育遅延を示唆すると思われる所見（膈開口日の僅かな遅延、脳絶対重量減少、小脳高の低値） (神経行動学的影響は認められない)	母動物：体重増加抑制等 児動物：生存率低下等 (神経毒性は認められない)
マウス	21 か月間発がん性試験①	0、20、60、180 ppm 雄：0、5.9、18.2、53.1 雌：0、9.0、26.1、80.5	6 肝の病理組織学的変化 (発がん性は認められない)		6 肝の脂肪変性 (発がん性は認められない)	雄：18.2 雌：26.1 雌雄：肝臓に空胞化(脂肪蓄積) (発がん性は認められない)	雄：18.2 雌：26.1 雌雄：肝空胞化等 (発がん性は認められない)
	21 か月間発がん性試験②	0、500、1,500 ppm 雄：0、84.9、279.0 雌：0、103.1、356.5	500 ppm で肝障害、1,500 ppm で肝腫瘍増加	500 ppm で肝障害、1,500 ppm で肝腫瘍増加		MTD を超える用量で肝腫瘍増加	MTD を超える用量で肝腫瘍増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
	発生毒性 試験①	0、10、30、100 0、10、20、30、100	母動物：－ 胎児：10 母動物：肝毒性 胎児：矮小児の増加	母動物：30 胎児：10 母動物：肝細胞の空胞化等 胎児：矮小児の増加		母動物：10 胎児：10 母動物：肝細胞の脂肪化 胎児：矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日で奇形胎児増加)	母動物：10 胎児：10 母動物：肝細胞の脂肪化 胎児：矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日で奇形胎児増加)
	発生毒性 試験②	0、1、3、10、30、100		母動物：3 胎児：3 母動物：肝酵素誘導、肝細胞空胞化 胎児：外表、内臓及び骨格奇形/頭部及び頭骨骨格変異		母動物：3 胎児：10 母動物：肝細胞空胞化 肝細胞空胞化の程度増強 胎児：骨化遅延	母動物：3 胎児：10 母動物：肝細胞空胞化 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①～②の総合評価					母動物：3 胎児：10	
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重低下、四肢奇形児増加	母動物：30 胎児：30 母動物：体重減少/増加抑制、摂餌量の減少、着床後死亡胚の増加 胎児：奇形（四肢の奇形）胎児数の増加	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等
	発生毒性 試験②	0、3、10、30	母動物：10 胎児：30 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)			母動物：30 胎児：30 母動物及び胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 (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	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
	発生毒性試験③	0、10、30、100				母動物：30 胎児：30 母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：体重低下、骨化遅延の増加及び奇形	母動物：30 胎児：30 母動物：体重減少等 胎児：骨化遅延等
	発生毒性試験①～③の総合評価					母動物：30 胎児：30	
	イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm ----- 雄：0、8.3、41.5、205.1 雌：0、8.8、41.3、220.5	9 体重増加抑制等	雄：7.3 雄：体重増加抑制等	7.5 体重増加抑制等	雄：8.3 雌：8.8 雌雄：削瘦傾向及び体重増加抑制
	1 年間 慢性毒性 試験①	0、40、200、1,000/2,000 ppm ----- 雄：0、1.4、7.2、44.6 雌：0、1.4、7.5、47.5	2 白内障、副腎の病理組織学的変化	1 水晶体混濁、肝毒性等	1.5 副腎束状帯の細胞質内空胞化	雄：7.2 雌：1.4 雄：ALP 活性及びトリグリセリド濃度の上昇 雌：水晶体の変化（混濁又は星芒）及び副腎束状帯細胞空胞化の増加	雄：7.2 雌：1.4 雄：ALP 活性上昇等 雌：水晶体混濁等
	1 年間 慢性毒性 試験②	0、100、150 ppm ----- 雄：0、2.96、4.39 雌：0、2.94、4.45	3 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	3 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	雄：2.9 雌：3.0 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	雄：2.96 雌：2.94 雌雄：副腎束状帯細胞の軽微な肥大	雄：2.96 雌：2.94 雌雄：副腎束状帯細胞肥大
	ADI(cRfD)			NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	LOAEL：8.8 UF：300 cRfD：0.029	NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：2.94 SF：100 ADI：0.029
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 発達神経毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

／：記載なし。

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量

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 33 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	雄：0、1,600、2,300、 3,000、3,900、5,000 雌：0、730、950、1,230、 1,600、2,300、3,000、 3,900、5,000	雄：－ 雌：730 雄：鎮静 雌：鎮静
	急性神経毒性試験	雄：0、20、50、100、 500、1,000 雌：0、20、50、100、 250、500	雌雄：50 雌雄：活動性増加
	発生毒性試験①	母動物：0、30、60、 120	母動物：30 母動物：体重減少
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重増加量の低下
	発生毒性試験①及び③の総合評価		母動物：30
マウス	急性毒性試験	雄：0、1,600、2,300、 3,000、3,900、5,000 雌：0、3,000、3,900、 5,000	雄：－ 雌：－ 雄：鎮静等 雌：鎮静
ウサギ	発生毒性試験①	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重減少/増加抑制
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験①及び③の総合評価		母動物：30
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①、③ ウサギ発生毒性試験①、③

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定されなかった。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	(<i>RS</i>)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M2	(<i>RS,RS</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3,5-トリオール
M3	(<i>RS,RS</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-2,3-ジオール
M4	(<i>RS,RS</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M5	(<i>RS</i>)-1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M6	(<i>RS</i>)-1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M7	(<i>RS</i>)-5-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M8	(<i>RS</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン酸
M9	(<i>RS</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5-オキソ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン酸
M10	(<i>RS</i>)-4'-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタノフェン
M11	(<i>EZ,RS</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ペンテン-1,3-ジオール
M12	(<i>RS</i>)-6-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン
M13	(<i>RS</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M14	(<i>RS</i>)-4-(4-クロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール
M15	4-(4-クロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オン
M16	(M1 の硫酸抱合体)
M17	(M1 のグルクロン酸抱合体)
M18	(M1 のグルコース抱合体)
M19	(M2 のグルクロン酸抱合体)
M20	(<i>RS</i>)-5,5-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-4-ヘキサノリド
M21	(<i>RS</i>)-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ヘキサン酸
M22	3,3-ジメチル-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オン
M23	1,2,4-トリアゾール
M24	(<i>DL</i>)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン
M25	(<i>DL</i>)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)乳酸
M26	(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M27	<i>p</i> -クロロ安息香酸
M28	(テブコナゾールのグルクロン酸抱合体)
M29	(M8 のグルクロン酸抱合体)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
Acox1	Acyl-coenzyme A oxidase 1
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
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
Bax	Bcl-2 結合 X タンパク質
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン O-ベンジラーゼ
CAR	Constitutive androstane receptor
C _{max}	最高濃度
Cyp	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシドヒドロラーゼ
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
Gadd	Growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha
GLU-T	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
IgM	免疫グロブリン M
LAH	ラウリン酸水酸化酵素
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MTD	最大耐量
N-DEM	N-デメチラーゼ
O-DEM	O-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PTT	部分トロンプラスチン時間
PXR	Pregnane X receptor
T _{1/2}	半減期
TAR	総処理（投与）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質

T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (種子) 1991 年度	1	EC	353	2	14	0.05	0.05	0.07	0.07
					21	0.02	0.02	0.05	0.05
					28	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	EC		2	14	0.16	0.16	0.15	0.14
小麦 (露地) (玄麦) 1998 年度			300	2	21	0.14	0.14	0.13	0.13
					28	0.04	0.03	0.06	0.06
					13	0.01	0.01	0.01	0.01
					20	0.01	0.01	0.01	0.01
小麦 (露地) (玄麦) 1998 年度	1	SC	300	2	14	0.06	0.06	0.07	0.07
					21	0.04	0.04	0.05	0.05
					14	0.01	0.01	0.01	0.01
					20	0.01	0.01	0.01	0.01
小麦 (露地) (玄麦) 2002 年度	1	SC	800	3	7	0.59	0.58	0.68	0.66
					14	0.24	0.24	0.24	0.23
					21	0.14	0.14	0.15	0.15
	1	SC		3	7	0.14	0.14	0.15	0.14
小麦 (露地) (玄麦) 2002 年度			800	3	15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					14				
					21				
小麦 (露地) (玄麦) 2003 年度	1	SC	800	3	14			<0.05	<0.05
					21			0.06	0.06
					28			<0.05	<0.05
	1	SC		3	14			0.05	0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2003 年度			800	3	21			<0.05	<0.05
					28			<0.05	<0.05
					7	0.53	0.52	0.51	0.50
					14	0.07	0.06	0.07	0.07
小麦 (露地) (玄麦) 2003 年度	1	SC	1,200	3	21	0.05	0.05	0.06	0.06
					7	0.20	0.20	0.23	0.22
					14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	SC		3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2006 年度	1	SC	200	3	1 ^a	0.14	0.13	0.15	0.15
					7	0.03	0.03	0.03	0.03
					14	0.02	0.02	0.02	0.02
					21	0.01	0.01	0.02	0.02
小麦 (露地) (玄麦) 2006 年度	1	SC	200	3	1 ^a	0.20	0.20	0.14	0.14
					7	0.03	0.03	0.05	0.05
					14	0.02	0.02	0.02	0.02
					21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
大麦 (露地) (種子) 2003 年度	1	SC	200	2	14	1.04	1.04	0.99	0.99
					21	0.58	0.55	0.55	0.53
					29	0.11	0.10	0.10	0.10
	1	SC		2	14	1.34	1.33	1.47	1.44
大麦 (露地) (種子) 2003 年度			200	2	21	0.91	0.88	0.88	0.88
					28	0.24	0.24	0.24	0.24
					14	0.194	0.193	0.215	0.210
					21	0.482	0.474	0.471	0.470
大麦 (露地) (種子) 2007 年度	1	SC	200	2	28	0.434	0.424	0.437	0.434
					14	0.308	0.303	0.294	0.292
					21	0.105	0.102	0.138	0.136
	1	SC		2	28	0.093	0.092	0.126	0.124

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (乾燥子実) 2009 年度	1	SC	400	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
					28	0.02	0.02	0.02	0.02
					42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	SC	400	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					42	0.03	0.03	0.04	0.04
だいず (露地) (乾燥子実) 2010 年度	1		350～ 380	3	7	0.02	0.02	0.03	0.02
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					42	0.03	0.03	0.03	0.02
					56	0.06	0.06	0.06	0.06
	1	SC	200	3	70	0.04	0.04	0.04	0.04
					7	<0.01	<0.01		
					14	<0.01	<0.01		
					28	<0.01	<0.01		
だいず (露地) (乾燥種子) 2011 年度	1	SC	200	3	42	<0.01	<0.01		
					56	<0.01	<0.01		
					70	<0.01	<0.01		
					7	0.02	0.02		
	1	SC	200	3	14	0.01	0.01		
					28	<0.01	<0.01		
					42	0.02	0.02		
					56	0.03	0.03		
あずき (露地) (乾燥子実) 2009 年度	1	SC	400	3	70	0.02	0.02		
					7	0.07	0.07	0.08	0.08
					14	0.13	0.13	0.14	0.14
					28	0.11	0.11	0.11	0.11
	1	SC	400	3	42	0.02	0.02	0.02	0.02
					7	0.02	0.02	0.02	0.02
					14	0.04	0.04	0.04	0.04
					28	0.05	0.05	0.06	0.06
	1	SC	400	3	42	0.04	0.04	0.05	0.05
					7				
					14				
					28				
未成熟 そらめ (施設) (未成熟子実) 2012 年度	1	SC	134	2	44			0.02	0.02
					1			0.02	0.02
					3			0.04	0.04
					8			0.05	0.05
	1	SC	134	2	15			0.03	0.03
					29			0.02	0.02
					44				
					1				
未成熟 そらめ (施設) (未成熟子実) 2013 年度	1	SC	134	2	3			0.02	0.02
					7			<0.02	<0.02
					14			0.04	0.04
					28			0.04	0.04
	1	SC	134	2	42			0.05	0.05
					1			<0.02	<0.02
					3				
					7				
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2009 年度	1	SC	400	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	SC	380	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
やまのいも (露地) (塊茎) 2017 年度	1	SC	384	3	7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	SC	358	3	7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	SC	382	3	7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
やまのいも (露地) (むかご) 2017 年度	1	SC	392	3	7 14 21			1.00 0.80 0.50	0.98 0.80 0.50
	1	SC	358	3	7 14 21			0.37 0.22 0.11	0.36 0.22 0.10
てんさい (露地) (根部) 1999 年度	1	SC	267	4	14 21 28	0.16 0.10 0.05	0.16 0.10 0.05	0.11 0.11 0.07	0.11 0.10 0.06
	1	SC		4	14 21 28	0.02 0.01 0.02	0.02 0.01 0.02	0.01 <0.01 0.01	0.07 <0.01 0.01
てんさい (露地) (根部) 2000 年度	1	SC	300	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 0.02 0.01	<0.01 0.02 0.01
	1	SC		2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.03	0.02 0.01 0.02
キャベツ (露地) (葉球) 2009 年度	1	SC	600	3	1 3 7 14	1.31 0.81 0.16 0.06	1.28 0.78 0.16 0.06	1.50 0.45 0.13 0.12	1.45 0.44 0.12 0.12
	1	SC	400	3	1 3 7 14	0.46 0.11 0.19 0.07	0.46 0.11 0.18 0.06	0.61 0.14 0.13 0.10	0.61 0.13 0.12 0.10
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000 年度	1	SC	400	4	1 3 7	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 0.04 <0.01	<0.01 0.04 <0.01
	1	SC		4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2001 年度	1	SC	400	3	14 21 28	0.10 0.05 <0.01	0.10 0.04 <0.01	0.09 0.09 <0.01	0.08 0.08 <0.01
	1	SC	300	3	14 21 28	0.11 0.01 <0.01	0.11 0.01 <0.01	0.15 0.03 <0.01	0.14 0.02 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (露地) (茎葉) 2001 年度	1	SC	400	3	14 21 28			0.03 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01
	1	SC		3	14 21 28			0.16 0.11 0.03	0.15 0.10 0.02
にんにく (露地) (鱗茎) 2008 年度	1	SC	600	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1	SC		3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にら (施設) (茎葉) 2010 年度	1	SC	400	3	7 ^a 14 21	2.51 3.24 0.56	2.48 3.20 0.56	2.52 4.39 0.54	2.46 4.24 0.54
	1	SC	356	3	7 ^a 14 21	10.5 5.79 2.56	10.2 5.52 2.46	11.5 5.23 2.11	11.5 5.16 2.10
わけぎ (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	600	3	3 ^a 7 ^a 14	2.43 1.02 0.67	2.40 1.00 0.66		
	1	SC	556	3	3 ^a 7 ^a 14	0.16 0.06 <0.05	0.16 0.06 <0.05		
わけぎ (露地) (茎葉) 2005 年度	1	SC	600	3	3 ^a 7 ^a 14			3.47 1.12 0.56	3.38 1.08 0.54
	1	SC		3	3 ^a 7 ^a 14			1.51 0.40 0.16	1.44 0.40 0.15
はないら (施設) (花茎) 2010 年度	1	SC	400	3	1 3 7	3.89 2.45 0.74	3.87 2.43 0.73		
	1	SC		3	1 3 7	3.88 2.75 0.97	3.86 2.74 0.96		
しょうが (露地) (根茎) 2010 年度	1	SC	400	3	3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
しょうが (露地) (根茎) 2011 年度	1	SC	400	3	3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
しそ (施設) (葉部) 2006 年度	1	SC	150	2	14 ^a 21 28	0.26 0.21 <0.04	0.26 0.20 <0.04		
	1	SC	150	2	14 ^a 21 28	0.27 <0.05 <0.05	0.24 <0.05 <0.05		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						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・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	3	1 ^a	0.10	0.10	0.12	0.12
					7	0.06	0.06	0.10	0.10
					14	0.03	0.03	0.04	0.04
					21	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	SC	500	3	1 ^a	0.28	0.28	0.43	0.42
					7	0.18	0.18	0.22	0.22
					14	<0.02	<0.02	0.03	0.03
					21	<0.02	<0.02	0.02	0.02
日本なし (露地・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	3	1	0.63	0.62	1.08	1.06
					7	0.46	0.46	0.88	0.87
					14	0.37	0.37	0.47	0.46
					21	0.29	0.29	0.34	0.34
	1	SC	500	3	1	0.97	0.96	1.53	1.50
					7	0.54	0.54	1.06	1.05
					14	0.71	0.70	1.69	1.68
					21	0.52	0.52	0.72	0.70
もも (露地・無袋) (果肉) 2001 年度	1	SC	400	3	1	0.09	0.09	0.11	0.11
					3	0.08	0.08	0.10	0.10
					7	0.06	0.06	0.11	0.11
	1	SC	300	3	1	0.10	0.10	0.10	0.10
					3	0.06	0.06	0.07	0.06
					5	0.04	0.04	0.06	0.06
もも (露地・無袋) (果皮) 2001 年度	1	SC	400	3	1	6.13	5.96	4.70	4.69
					3	3.81	3.78	3.52	3.48
					7	4.17	4.16	3.49	3.34
	1	SC	300	3	1	4.86	4.80	3.16	3.10
					3	4.96	4.92	2.30	2.28
					5	3.62	3.52	1.90	1.89
ネクタリン (露地・無袋) (果肉) 2003 年度	1	SC	1.5 g/樹	3	1	0.63	0.63		
					3	0.58	0.56		
					7	0.47	0.46		
	1	SC	500	3	1	1.57	1.53		
					3	0.76	0.74		
					7	0.87	0.84		
					14	0.31	0.30		
あんず (露地・無袋) (果実) 2005 年度	1	SC	400	3	1			0.77	0.76
					3			0.62	0.62
					7			0.67	0.66
	1	SC	400	3	1			0.69	0.68
					3			0.68	0.68
					7			0.39	0.39
すもも (露地・無袋) (果実) 2003 年度	1	SC	500	3	1	0.32	0.32		
					3	0.29	0.28		
					7	0.13	0.12		
					14	0.06	0.06		
	1	SC	500	3	1	0.39	0.38		
					3	0.16	0.16		
					7	0.79	0.76		
					14	0.42	0.42		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 回数 場数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						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・無袋) (果実) 2008 年度	1	SC	400	3	1	0.22	0.22	0.21	0.21
					3	0.14	0.14	0.13	0.13
					7	0.04	0.04	0.03	0.03
					14	0.18	0.18	0.16	0.16
	1	SC	400	3	1	1.05	1.03	1.13	1.12
					3	1.12	1.07	1.33	1.30
					7	0.53	0.53	0.58	0.58
					14	0.19	0.18	0.17	0.17
おうとう (施設・無袋) (果実) 2001 年度	1	SC	500	3	7	0.42	0.41	0.85	0.82
					14	0.20	0.20	0.76	0.75
					21	0.04	0.04	0.09	0.09
	1	SC	400	3	7	0.52	0.50	0.73	0.73
					14	0.35	0.34	0.41	0.40
					21	0.08	0.08	0.14	0.14
おうとう (施設・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	2	1	1.77	1.76	2.15	2.14
					3	1.32	1.31	1.76	1.76
					7	0.66	0.65	0.90	0.90
	1	SC	200	3	1	1.41	1.41	2.01	1.98
					3	1.10	1.10	1.46	1.44
					7	0.89	0.88	1.08	1.08
おうとう (施設・無袋) (果実) 2005 年度	1	SC	200	2	1	1.25	1.24	1.21	1.21
					3	1.20	1.20	1.12	1.08
					7	0.24	0.24	0.83	0.82
	1	SC	200	3	1	1.29	1.27	1.33	1.32
					3	0.94	0.93	1.15	1.12
					7	0.85	0.82	0.86	0.86
おうとう (施設・無袋) (果実) 2005 年度	1	SC	400	3	1			3.25	3.19
					3			2.16	2.12
					7			1.87	1.82
	1	SC	500	3	1			2.42	2.34
					3			1.73	1.72
					7			0.68	0.66
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	200	3	1	0.18	0.18	0.69	0.68
					7	0.78	0.76	0.78	0.78
					14	0.36	0.36	0.51	0.51
					21	0.25	0.24	0.36	0.36
	1	SC	500	3	1	3.18	3.12	3.14	3.08
					7	2.71	2.68	3.95	3.94
					14	3.11	3.06	3.75	3.70
					21	2.93	2.90	3.63	3.60
かき (露地・無袋) (果実) 2001 年度	1	SC	300	3	14	0.18	0.18	0.29	0.29
					21	0.09	0.09	0.20	0.19
					28	0.04	0.04	0.09	0.08
	1	SC	500	3	14	0.13	0.12	0.18	0.18
					21	0.17	0.17	0.18	0.18
					28	0.11	0.11	0.12	0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						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・無袋) (果実) 2007 年度	1	SC	500	3	1 3 7 14	0.46 0.39 0.38 0.21	0.46 0.38 0.36 0.20	0.50 0.45 0.34 0.35	0.48 0.44 0.33 0.34
	1	SC	300	3	1 3 7 14	0.41 0.30 0.24 0.23	0.39 0.30 0.24 0.22	0.17 0.19 0.08 0.09	0.17 0.18 0.08 0.09
	1	SC	333	3	21 30 45			1.58 0.69 0.18	1.58 0.66 0.18
	1	SC	467	3	21 28 45			4.94 2.66 0.53	4.78 2.61 0.52
いちじく (露地) (可食部) 2008 年度	1	SC	1 g/樹	3	1 3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05		
	1	SC		3	1 3 7 15	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05		
	1	SC		1	7 14 21	13.1 11.7 0.53	13.1 11.6 0.52	16.5 14.2 0.54	16.3 13.8 0.52
	1	SC		1	7 14 21	5.05 6.42 1.62	5.02 6.33 1.31	6.60 6.37 1.84	6.54 6.19 1.74
茶 (露地) (荒茶) 実施年不明	1	SC	200	1	7 14 21			6.80 5.77 0.16	6.76 5.54 0.16
	1	SC		1	7 14 21			2.22 2.56 0.46	2.12 2.46 0.46
	1	SC		2	3 ^a 7 14	93.6 38.0 15.9	92.0 37.3 15.8	95.9 38.9 16.3	95.4 37.8 16.0
	1	SC		2	3 ^a 7 14	60.0 21.7 7.8	59.4 21.0 7.6	56.9 22.5 7.7	55.8 22.3 7.5
茶 (露地) (浸出液) 2008 年度	1	SC	400	2	3 ^a 7 14			23.2 8.2 3.6	22.6 8.0 3.5
	1	SC		2	3 ^a 7 14			14.4 5.8 1.9	14.3 5.7 1.8

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (露地) (荒茶) 2016 年度	1	SC	333	2	7 14 21	13.1 5.12 1.17	13.0 5.06 1.68		
あさつき (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	600	3	3 ^a 7 ^a 14	5.56 1.84 1.01	5.54 1.84 0.98		
	1	SC		3	3 ^a 7 ^a 14	1.13 0.24 0.42	1.10 0.24 0.41		
飼料用 えんばく (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	0.04 g/kg 種 子	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	SC		1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (施設) (果肉) 2011 年度	1	SC	607	3	1 3 7 14 21			0.03 0.02 0.04 0.04 0.01	0.02 0.02 0.03 0.04 0.01
	1	SC	808	3	1 3 7 14 21			0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2011 年度	1	SC	607	3	1 3 7 14 21			6.75 7.09 6.45 7.85 6.68	6.70 7.07 6.35 7.84 6.66
	1	SC	808	3	1 3 7 14 21			2.41 2.61 1.80 1.73 1.80	2.40 2.60 1.77 1.73 1.78
温州みかん (施設) (果実全体 ^b) 2011 年度	1	SC	607	3	1 3 7 14 21				1.28 1.37 1.24 1.48 1.38
	1	SC	808	3	1 3 7 14 21				0.64 0.73 0.48 0.43 0.48
なつみかん (露地) (果実全体) 2010 年度	1	SC	607	3	1 3 6 13 20			2.08 2.09 2.20 1.91 2.06	1.99 2.08 2.20 1.89 2.05
	1	SC		3	1 3 6 13 20			1.23 1.17 0.72 0.58 0.44	1.22 1.17 0.70 0.58 0.44

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
すだち (露地) (果実) 2011 年度	1	SC	658～ 707	3	1 3 7 14 21			1.15 0.70 0.69 0.69 0.66	1.12 0.70 0.68 0.68 0.64
かぼす (露地) (果実) 2011 年度	1	SC	675	3	1 3 7 14 21			0.38 0.37 0.27 0.27 0.30	0.36 0.36 0.25 0.27 0.29
ホップ (露地) (乾花) 2014 年度	1	SC	1,000	3	14 21 28			0.31 0.06 0.04	0.30 0.06 0.04
	1	SC		3	14 21 28			0.67 0.20 0.26	0.67 0.20 0.26

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
						テブコナゾール		トリアゾール アラニン(M24)		トリアゾール 酢酸 (M26)	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (種子) 1991 年度	2	EC	352	2	14 21 28	0.16 0.14 0.06	0.10 0.08 0.02*	0.56 0.67 0.93	0.40 0.47 0.68	0.21 0.23 0.20	0.16 0.18 0.20

注) EC: 乳剤、SC: フロアブル

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。
- ・^b: 果肉と果皮の重量比から算出した。

<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	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
トウモロコシ (穀粒) 2004 年	2	EC	200～400	3	15	0.03	0.02
トウモロコシ (穀粒) 1995 年	1	EC	200～400	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穀粒) 1994 年	1	WP	250	3	3～21	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穂軸) 1994 年	1	WP	250	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穀粒) 1994 年	1	WP	500	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穂軸) 2003～2004 年	3	SC	200～400	4	15	<0.1	<0.1
オート麦 (穀粒) 1992 年	1	EW	125～375	1	22 36 50	0.62 0.32 0.33	0.34 0.19 0.17
オート麦 (穀粒) 1995 年	1	EW	129～194	1	28 35 42	<0.05 0.1 <0.05	<0.05 0.08* <0.05
オート麦 (穀粒) 1995 年	2	SC	129～194	1	28 35 42	0.11 0.07 0.05	0.07* 0.06* 0.04*
ばれいしょ (塊茎) 1989 年	1	EC	250	4	0 5		0.1 <0.1
ばれいしょ (塊茎) 1995 年	1	EC	200	6	30		<0.1
ばれいしょ (塊茎) 2002 年	2	EC	200	6	30		0.02
ばれいしょ (塊茎) 2002 年	1	SC	300	4	31		<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2002 年	1	SC	150	4	30		<0.02
キャベツ (葉球) 1993 年	2	EW	188	3	7 14 21	0.63 0.48 0.32	0.62 0.44 0.32
キャベツ (葉球) 1996 年	1	EW	125～250	3	21 35	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
キャベツ (葉球) 1996 年	1	EW	125～250	3	7 14 21 28	0.56 0.33 0.37 0.19	0.56 0.33 0.37 0.19
キャベツ (葉球) 2002 年	1	WG	200	3	21	<0.05	<0.05
キャベツ (葉球) 2002 年	1	WG	200	3	3 7 14 21 28	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
キャベツ (葉球) 1989 年	1	EC	375	3	14 21 28	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
キャベツ (葉球) 1989 年	1	EC	375～750	3	21	0.47	0.36
サバイ キャベツ (葉球) 1996 年	1	EW	125～250	3	21	0.56	0.56
サバイ キャベツ (葉球) 1996 年	1	EW	125～250	3	7 14 21 28	0.21 0.05 <0.05 <0.05	0.21 0.05 <0.05 <0.05
赤キャベツ (葉球) 2002 年	1	WG	200	3	21	<0.05	<0.05
赤キャベツ (葉球) 2002 年	1	WG	200	3	3 7 14 21 28	0.09 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.09 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
レタス (茎葉) 1998 年	1	WP	200	2	7	0.18	0.18
レタス (茎葉) 1998 年	1	WP	200	2	3 7 10	0.55 0.23 0.13	0.55 0.23 0.13
レタス (茎葉) 1999 年	3	WP	233～250	2	3 7 10	4.3 2.3 2.3	3.4 1.7 1.2
レタス (茎葉) 1999 年	2	WP	250	2	7	0.65	0.54
レタス (茎葉) 1999 年	1	WP	250	2	6	3.2	3.2
にんじん (根部) 2004 年	2	EC	200～400	4	14	0.27	0.22

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
にんじん (根部) 1995 年	1	EC	200～400	8	14	0.1	0.1*
にんじん (根部) 2003 年	1	SC	150～300	5	14	<0.1	<0.1
にんじん (根部) 2004 年	2	SC	150～300	5	14	<0.1	<0.1
とうがらし (果実) 2005 年	1	WG	—	3	1 3 5 7	1.77 1.19 0.76 0.54	1.39 1.14 0.75 0.51
とうがらし (葉) 2005 年	1	WG	—	3	1 3 5 7	15.7 8.95 8.12 4.42	13.8 8.44 8.06 4.29
スイカ (果肉) 1991～1993 年	3	WG	62.5～125	4	3 7 10	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
スイカ (果皮) 1991～1993 年	3	WG	62.5～125	4	3 7 10	0.05 0.05 0.02	0.04 0.04 0.02*
スイカ (果実全体) 1993 年	1	WG	125	4	3 7 10	0.03 0.03 <0.02	0.03 0.03 <0.02
スイカ (果肉) 1993 年	1	WG	125	4	7	<0.02	<0.02
スイカ (果皮) 1993 年	1	WG	125	4	7	0.08	0.08
スイカ (果実全体) 1993 年	1	WG	125	4	7	0.04	0.04
メロン (果実) 2005 年	4	WG	100～150	3	3	0.10	0.05
メロン (果実) 2005 年	4	WG	100～150	3	1 3 7	0.06 0.08 0.05	0.05 0.04 0.04
メロン (果実) 2004 年	4	WG	100～200	3	3	0.24	0.10*
メロン (果実) 2004 年	4	WG	100～200	3	1 3 7	0.11 0.10 0.09	0.07* 0.08* 0.06*
メロン (果肉) 1991～1993 年	3	WG	62.5～125	5	3 7 10	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
メロン (果皮) 1991～1993 年	3	WG	62.5～125	5	3 7 10	0.27 0.34 0.12	0.20 0.17 0.08
メロン (果実全体) 1993 年	1	WG	125	5	3 7 10	0.13 0.05 0.06	0.13 0.05 0.06
メロン (果肉) 1993 年	1	WG	125	5	7	<0.02	<0.02
メロン (果皮) 1993 年	1	WG	125	5	7	0.08	0.08
メロン (果実全体) 1993 年	1	WG	125	5	7	0.03	0.03
オレンジ (果実) 2004 年	1	SC	200	5	3 7 14 21	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1
オレンジ (果実) 2004 年	3	SC	200～400	5	14	0.2	1.2*
オレンジ (果実) 2004 年	2	EC	300～600	3	20	2.22	1.75
マンゴー (果実) 2002 年		EW	—	5	3 6 9 12 15 18 21	0.09 0.12 0.08 0.06 0.04 0.02 0.03	0.08 0.08 0.06 0.06 0.04 0.02 0.02
ワックスアップル (果実) 2001 年		EW	—	4	3 6 9 12 15 18 21	0.40 0.14 0.06 0.04 0.02 0.03 0.03	0.22 0.10 0.05 0.04 0.02 0.02 0.03
ライチ (果実) 1998 年	3	SC	181～396	7	0	0.98	0.84
コーヒ豆 (乾燥豆) 1990 年	1	EC	250	3	5 15 30 45	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1 <0.1
コーヒ豆 (乾燥豆) 1990 年	1	EC	500	3	30	<0.1	<0.1
コーヒ豆 (乾燥豆) 1993 年	1	WP	250～500	3	30	<0.1	<0.1

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
コーヒ豆 (乾燥豆) 1995、2004 年	3	EC	200～400	3	30	0.05	0.06*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996～1997 年	2	SC	250	5	7 14～15 21～22 28～30 45 60	0.02 0.02 0.05 0.03 0.02 0.03	0.02* 0.02 0.03* 0.02* 0.02* 0.02*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996～1997 年	3	SC	250	5	30	0.06	0.03*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996 年	3	SC	250	3	28	0.02	0.01*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1998 年	1	EC	200～400	5	30	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 1997 年	1	EC	400	6	20	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 2003 年	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 2004 年	1	EC	800	3	20	0.05	0.04
	1	EC	800	3	20	0.04	0.03
	1	EC	400～800	3	0 10 20 30 40	0.48 0.10 0.06 0.08 <0.05	0.46 0.08 0.06* 0.07* <0.05
	1	EC	400～800	3	0 10 20 30 40	0.58 0.09 0.09 0.07 <0.05	0.44 0.07* 0.07* 0.06* <0.05
	1	EC	400～800	3	0 10 20 30 40	0.09 0.07 <0.05 <0.05 <0.05	0.07* 0.07 <0.05 <0.05 <0.05
	1	WG	450 g/kg	4	35	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	29	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	35	<0.05	
アーモンド (Nutmeat) 1996 年	1	WG	450 g/kg	4	31	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	32	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	25 35 42 49	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	
ペカン (Nutmeat)	1	SC	432 g/L	4	50	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	12	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	21	<0.05	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ 場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
1995 年	1	SC	432 g/L	4	19	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	25	<0.05	

注) ・EC：乳剤、SC：フロアブル製剤、EW：エマルジョン製剤、WG：顆粒水和剤、WP：水和剤

- ・一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
- ・－：使用量不明

<別紙 5：畜産物残留試験成績>

① ウシ①

試料	試料 ^a 採取日 (日)	残留値(μg/g)					
		25 mg/kg 飼料		75 mg/kg 飼料		250 mg/kg 飼料	
		テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1
乳汁	7					<0.01 <0.01 <0.01	0.03 0.02 0.03
	14					<0.01 <0.01 0.01	0.01 <0.01 <0.01
	21					<0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 0.01
	26			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.02
	27			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 —	0.03 0.01 0.01
肝臓	28	0.06 0.07 <0.05	0.10 0.08 <0.05	0.07 0.06 0.12	0.10 0.08 0.06	0.11 0.20 0.13	0.28 0.81 0.32
腎臓		<0.05 <0.05 <0.25	<0.05 <0.05 <0.05	0.05 <0.05 <0.05	0.11 0.05 0.09	<0.05 0.09 <0.05	0.87 0.72 0.55
筋肉						<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
脂肪						<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05

／：分析せず —：試料紛失

^a：投与開始からの日数

② ウシ②

試料	試料 ^a 採取日 (日)	残留値(μg/g)					
		30 mg/kg 飼料		90 mg/kg 飼料		300 mg/kg 飼料	
		テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1
乳汁	7	/	/	/	/	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 0.06 0.06
	14	/	/	/	/	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 0.06 0.09
	21	/	/	/	/	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 0.05 <0.05
	28	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	0.06 0.10 0.12
肝臓	28	<0.1 <0.1 <0.1	0.1 <0.1 <0.1	0.2 0.1 0.2	0.6 0.4 0.6	0.4 0.8 0.7	1.9 1.5 1.3
腎臓		<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1	0.7 0.9 0.6	<0.1 <0.1 <0.1	1.2 2.2 1.5
筋肉		/	/	/	/	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
脂肪		/	/	/	/	<0.1 0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1

/ : 分析せず

a : 投与開始からの日数

③ ニワトリ①

試料	試料 ^a 採取日 (日)	残留値(μg/g)					
		2 mg/kg 飼料		6 mg/kg 飼料		20 mg/kg 飼料	
		テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1
肝臓	28			<0.05	<0.05	0.05	0.112
筋肉						<0.05	<0.05
脂肪						<0.05	<0.05
皮膚						<0.05	<0.05
卵 ^b						0.045	<0.05

／：分析せず

^a：投与開始からの日数

^b：試料として投与 28 日後の卵が用いられた。

④ ニワトリ②

試料	試料 ^a 採取日 (日)	残留値(μg/g)					
		2 mg/kg 飼料		6 mg/kg 飼料		20 mg/kg 飼料	
		テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1	テブコナ ゾール	代謝物 M1
肝臓	28			<0.1	<0.1	<0.1	0.2
筋肉						<0.1	<0.1
脂肪						<0.1	<0.1
皮膚						<0.1	<0.1
卵	7					<0.1	<0.1
	14					<0.1	<0.1
	21					<0.1	<0.1
	28					<0.1	<0.1

／：分析せず

^a：投与開始からの日数

<別紙 6 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 55.1 kg)		小児 (1~6 歳) (体重: 16.5 kg)		妊婦 (体重: 58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重: 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.66	59.8	39.5	44.3	29.2	69.0	45.5	49.9	32.9
大麦	1.44	5.3	7.63	4.4	6.34	8.8	12.7	4.4	6.34
だいず	0.06	39.0	2.34	20.4	1.22	31.3	1.88	46.1	2.77
あずき	0.14	2.4	0.34	0.8	0.11	0.8	0.11	3.9	0.55
てんさい	0.16	32.5	5.20	27.7	4.43	41.1	6.58	33.2	5.31
キャベツ (含芽キャベツ)	1.45	24.1	35.0	11.6	16.8	19.0	27.6	23.8	34.5
たまねぎ	0.04	31.2	1.25	22.6	0.90	35.3	1.41	27.8	1.11
ねぎ (含リーキ)	0.15	9.4	1.41	3.7	0.56	6.8	1.02	10.7	1.61
にら	5.52	2.0	11.0	0.9	4.97	1.8	9.94	2.1	11.6
わけぎ	0.66	0.2	0.13	0.1	0.07	0.1	0.07	0.2	0.13
その他のゆり科野菜	3.87	0.6	2.32	0.1	0.39	0.2	0.77	1.2	4.64
その他の野菜	4.78	13.4	64.1	6.3	30.1	10.1	48.3	14.1	67.4
みかん	0.04	17.8	0.71	16.4	0.66	0.6	0.02	26.2	1.05
なつみかん (果実全体)	2.2	1.3	2.86	0.7	1.54	4.8	10.6	2.1	4.62
その他のかんきつ類果実	1.12	5.9	6.61	2.7	3.02	2.5	2.80	9.5	10.6
りんご	0.22	24.2	5.32	30.9	6.80	18.8	4.14	32.4	7.13
日本なし	1.68	6.4	10.8	3.4	5.71	9.1	15.3	7.8	13.1
もも	5.96	3.4	20.3	3.7	22.1	5.3	31.6	4.4	26.2
ネクタリン	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
あんず (含アプリコット)	0.76	0.2	0.15	0.1	0.08	0.1	0.08	0.4	0.30
すもも (含プルーン)	0.76	1.1	0.84	0.7	0.53	0.6	0.46	1.1	0.84
うめ	1.3	1.4	1.82	0.3	0.39	0.6	0.78	1.8	2.34
おうとう (チェリー)	3.19	0.4	1.28	0.7	2.23	0.1	0.32	0.3	0.96
ぶどう	3.94	8.7	34.3	8.2	32.3	20.2	79.6	9.0	35.5
かき	0.48	9.9	4.75	1.7	0.82	3.9	1.87	18.2	8.74
みかんの皮	7.84	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78
茶	8.0	6.6	52.8	1.0	8.00	3.7	29.6	9.4	75.2
ホップ	0.67	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他のハーブ	0.98	0.9	0.88	0.3	0.29	0.1	0.10	1.4	1.37
牛・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.0	0.00	1.4	0.10	0.0	0.00
牛・その他食用部分	0.07	0.5	0.04	0.0	0.00	3.4	0.24	0.4	0.03
豚・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.5	0.04	0.0	0.00	0.1	0.01

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 55.1 kg)		小児 (1~6 歳) (体重: 16.5 kg)		妊婦 (体重: 58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重: 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
豚・その他食用部分	0.07	0.6	0.04	0.3	0.02	0.1	0.01	0.4	0.03
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.07	0.4	0.03	0.1	0.01	0.4	0.03	0.4	0.03
合計			315		181		334		358

注) ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数 of テブコナゾールの平均残留値の最大値を用いた。(参照 別紙 3)

- ・ ff: 平成 17 年~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: 残留値から求めたテブコナゾールの推定摂取量 (μg /人/日)
- ・ その他のゆり科野菜の値にははなにらの値を用いた。
- ・ その他の野菜の値には未成熟そらまめ、かき (葉) 及びやまのいも (むかご) のうち、かき (葉) の値を用いた
- ・ その他のかんきつ類果実の値にはすだち及びかぼすのうち、すだちの値を用いた。
- ・ その他のハーブの値にはあさつき及びしそのうち、あさつきの値を用いた。
- ・ 茶については、浸出液の値を用いた。
- ・ ばれいしょ、やまのいも、ニンニク、しょうが及びいちじくについては全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
- ・ 牛 (肝臓、その他食用部分) に関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物におけるテブコナゾールの残留値を考慮して、ウシの **25 mg/kg** 飼料相当投与群におけるテブコナゾールの最大残留値を用いた。
- ・ 牛 (筋肉と脂肪、腎臓)、乳、鶏 (筋肉と脂肪、肝臓、その他食用部分) 及び卵については、飼料として利用される作物におけるテブコナゾールの残留値を考慮して、ウシの **25 mg/kg** 飼料相当投与群及びニワトリの **2 mg/kg** 飼料相当投与群における全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・ 豚の畜産物残留値は、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
- ・ その他陸棲哺乳類における残留値は、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値をそれぞれ用いた。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 5 月 31 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社 一部公表
- 3 JMPR : Tebuconazole (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)
- 4 US EPA : Federal Register/Vol.70, No.95, 28527-28534 (2005)
- 5 US EPA : Methoxyfenozide. Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Soybeans. (2006)
- 6 Australia APVMA : Toxicology Evaluation of TEBUCONAZOLE (2004)
- 7 食品健康影響評価について（平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904008 号）
- 8 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223006 号）
- 9 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2007 年、未公表
- 10 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 7 月 5 日付け府食第 652 号）
- 11 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年 6 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 351 号）
- 12 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 1 月 29 日改訂）：バイエルクロップサイエンス(株)、一部公表
- 13 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、2008 年、未公表
- 14 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 3 号）
- 15 テブコナゾール海外作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、未公表
- 16 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 9 月 8 日付け府食第 726 号）
- 17 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 1 号）
- 18 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 23 年 12 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス(株)、一部公表
- 19 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、2008 ～2010 年、未公表
- 20 テブコナゾール海外作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、

未公表

- 21 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 9 月 10 日改訂）：バイエルクロップサイエンス(株)、一部公表
- 22 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、2010、2011 年、未公表
- 23 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 29 日付け府食第 949 号）
- 24 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令(平成 25 年厚生労働省令第 9 号)及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 15 号）
- 25 テブコナゾール・トリフロキシストロビン（BCF-091）フロアブルの温州みかん作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
- 26 トリフロキシストロビン・テブコナゾール（BCF-091）フロアブルのなつみかん作物残留試験：(株) エスコ、2011 年、未公表
- 27 テブコナゾール・トリフロキシストロビン（BCF-091）フロアブルのかぼす・すだち作物残留試験：(株) エスコ、2011 年、未公表、
- 28 テブコナゾール（オンリーワン）フロアブルのキャベツ作物残留分析結果報告書：財団法人日本食品分析センター、2009 年、未公表
- 29 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 2 月 12 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 30 TEBUCONAZOLE : 28-Day Liver Mechanistic Study in Male and Female mice by Dietary Administration (Liver Histopathology and Cell Proliferation Investigations) : Bayer CropScience AG, 2012.
- 31 TEBUCONAZOLE : 28-Day Liver Mechanistic Study in the Male and Female mice by Dietary Administration (Liver enzyme activity and Gene Transcript Investigations) : Bayer CropScience AG, 2012.
- 32 TEBUCONAZOLE : 28-Day Immunotoxicity Study in the Female Rat by Dietary Administration : Bayer CropScience AG, 2012.
- 33 JMPR: Pesticide residues in food 2010. Report of the joint meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO core assessment group on pesticide residues. 307-312. 2010.
- 34 US EPA : Federal Register/Vol.73, No.94,27748-27756, 2008.
- 35 EFSA: Conclusion on the peer review of tebuconazole. EFSA Scientific Report. 176: 1-109, 2008.
- 36 食品健康影響評価について(平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安 0213 第 2 号)
- 37 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 26 年厚生労働省告示

第 225 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・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日
- 39 食品安全委員会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年
- 40 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 9 月 8 日付け府食第 704 号）
- 41 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 28 年 9 月 16 日付け厚生労働省告示第 342 号）
- 42 食品健康影響評価について（令和元年 6 月 19 日付け厚生労働省発生食 0619 第 10 号）
- 43 農薬抄録 テブコナゾール（殺菌剤）（平成 30 年 11 月 9 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 44 The Metabolism®FOLICUR in Dairy Goats : Mobay Corporation、1987 年、未公表
- 45 The Metabolism of [Triazole-3,5-¹⁴C₂]Tebuconazole in Lactating Goats (GLP 対応) : Bayer Corporation、2002 年、未公表
- 46 The Metabolism of ¹⁴C-®FOLICUR in Chickens : Mobay Corporation、1988 年、未公表
- 47 [chlorophenyl-U-¹⁴C]Tebuconazole Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in Laying Hens (GLP 対応) : Bayer AG、1991 年、未公表
- 48 The Metabolism of [Triazole-3,5-¹⁴C₂]Tebuconazole in Laying Hens (GLP 対応) : Bayer Corporation、2002 年、未公表
- 49 オンリーワン（テブコナゾール）フロアブル かき（葉）作物残留試験：和歌山県農業試験場、2015 年、未公表
- 50 テブコナゾール（オンリーワン）フロアブル むかご（やまのいも）作物残留試験における残留分析試験：（株）日曹分析センター小田原事業所、2018 年、未公表
- 51 テブコナゾール（オンリーワン）フロアブル やまのいも 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 52 FOLICUR® - A 28-Day Dairy Cattle Feeding Study : Mobay Corporation、1988 年、未公表
- 53 Tebuconazole - A 28-Day Dairy Cattle Feeding Study (GLP 対応) : Mobay Corporation、1991 年、未公表
- 54 FOLICUR® - A 28-Day Poultry Feeding Study : Mobay Corporation、1988 年、未公表
- 55 Tebuconazole - A 28-Day Poultry Feeding Study (GLP 対応) : Mobay Corporation、1991 年、未公表

- 56 JMPR: Tebuconazole (Pesticide residues in food 2010 evaluations Part II Toxicological) , 503-564, 2010.
- 57 US EPA : Federal Register/Vol.78, No.221, 68741-68748, 2013.
- 58 US EPA : Tebuconazole: Human Health Aggregate Risk Assessment for Establishment of a Permanent Tolerance Without U.S. Registration for Residues in/on Ginseng. PC Code: 128997. Petition No.: 6E8534. DP Barcode: D437490, 2017.
- 59 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tebuconazole. EFSA J. 12(1):3485, 2014.
- 60 食品安全委員会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2018 年

トリアゾール 共通代謝物

(改訂版)

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

目 次

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

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

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

＜審議の経緯＞

2012年	2月	14日	第14回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	3月	7日	第15回農薬専門調査会評価第一部会
2012年	8月	24日	第85回農薬専門調査会幹事会
2012年	9月	3日	第445回食品安全委員会（報告）
2012年	9月	4日	から10月3日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	10月	11日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告）
2013年	5月	31日	第93回農薬専門調査会幹事会
2013年	7月	25日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年	7月	29日	第483回食品安全委員会（報告）
2018年	2月	22日	第157回農薬専門調査会幹事会
2018年	3月	27日	第690回食品安全委員会（報告）
2018年	3月	28日	から4月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年	5月	16日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2018年	5月	22日	第697回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011年1月13日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栞形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

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

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

(2016 年 4 月 1 日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

* : 2017 年 9 月 30 日まで

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林 真
------	-----

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林 真
------	-----

＜第 157 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要 約

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

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

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

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

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

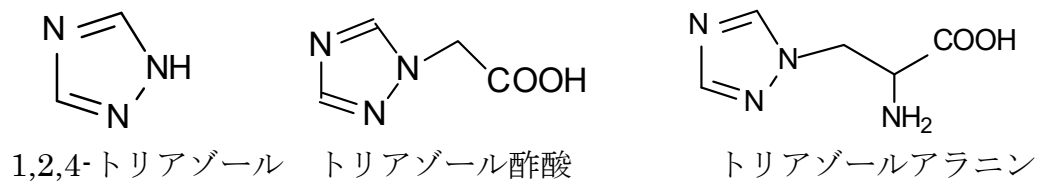
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

5. 構造式



6. 経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

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

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

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

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

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

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

験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

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

（3）ラット③

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

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

2. 急性毒性試験

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

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3 急性毒性試験概要

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

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

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

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

5. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 10 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

6. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

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

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

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

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

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（2）発生毒性試験（ラット）①

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した影

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

（３）発生毒性試験（ラット）②

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

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

（４）発生毒性試験（ラット）③

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

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

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

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

（５）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

7. 遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

表 13 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

8. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

(2) ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 1）

表 14 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 15 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）29 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 16 29 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

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

（4）13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 18 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

4. 生殖発生毒性試験

（1）1 世代繁殖試験（ラット）

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

表 19 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料³＞

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

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

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

³ 本試験は予備試験として実施されたため、参考資料とした。

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

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

（４）発生毒性試験（ウサギ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

表 20 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

^a：750 mg/kg 体重/日投与群のみ

5. 遺伝毒性試験

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

表 21 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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

2. 急性毒性試験

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

表 22 急性毒性試験概要（トリアゾールアラニン）

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

3. 亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

⁴ 体重比重量を比重量という。（以下同じ。）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

(3) 2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 1）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

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

4. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

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

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

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

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

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

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

5. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁶>

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

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

殖試験（予備試験）が実施された。

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

（2）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

表 27 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

表 28 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 <i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁ ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 <i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験 ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	細胞形質転換試験 マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験 NMRI マウス (雌雄各 15 匹)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験 CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
	小核試験 チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

また、培養胚における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胚及び咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部及び心臓異常の発生率は変化しなかった。

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

との仮説が支持された。（参照 5）

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物は、げっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は、胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸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。主に尿中に排泄され、吸収率は少なくとも 80.8%と算出された。

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

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

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

<参考>

<Jmpr、2015 年>

【1,2,4-トリアゾール】

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

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

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

【トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン】

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

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

<EPA、2011 年>

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

⁷ 2008 年の JMPR の評価においては「ARfD 設定の必要なし」

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

表 29 各試験における無毒性量等 (1, 2, 4-トリアゾール)

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

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

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

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

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

³⁾：米国資料に記載されていた値。

表 30 各試験における無毒性量等（トリアゾール酢酸）

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

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

/：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 31 各試験における無毒性量等（トリアゾールアラニン）

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

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

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙 1：検査値等略称>

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

<参照>

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