資料１０－２

農薬評価書

プロチオコナゾール
（第２版）

２０１３年8月

食品安全委員会

目　次

<審議の経緯>

－第1版関係－

2008年　5月　28日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
2008年　6月　2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0602004号）
2008年　6月　3日	関係書類の接受（参照1～86）
2008年　6月　5日	第241回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年　8月　20日	第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年　2月　24日	第48回農薬専門調査会幹事会
2009年　5月　28日	第287回食品安全委員会（報告）
2009年　5月　28日	から6月26日まで　国民からの意見・情報の募集
2009年　7月　22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
2009年　7月　23日	第295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87）
2010年　11月　9日	残留農薬基準告示（参照88）

－第2版関係－

2013年　2月　15日	インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）
2013年　6月　11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第9号）（参照89）
2013年　6月　12日	関係書類の接受（参照90、91）
2013年　6月　17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年　8月　5日	第484回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）	（2011年1月6日まで）	（2012年7月1日から）
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）	見上　彪（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	上安平洌子
本間清一	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

鈴木勝士（座長）	代田眞理子	細川正清
林　　真（座長代理）	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉　啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田　清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田　緑
大谷　浩	西川秋佳	若栗　忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友惠	
小林裕子	根本信雄	*：2009年1月19日まで
三枝順三***	平塚　明	**：2009年4月10日から
佐々木有	藤本成明	***：2009年4月28日から

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」（CAS No. 178928-70-6）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（とうもろこし及びばれいしょ）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、植物体内運命（小麦、らっかせい等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症増悪化等）及び甲状腺（T_4 低下）に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物 M17 投与による影響は主に肝臓に認められ、次世代への影響がプロチオコナゾールよりも明らかに認められた。

農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール及び代謝物 M17 とした。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：プロチオコナゾール

英名：prothioconazole（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：(*RS*)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione

CAS（No.178928-70-6）

和名：2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1,2-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-cholorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione

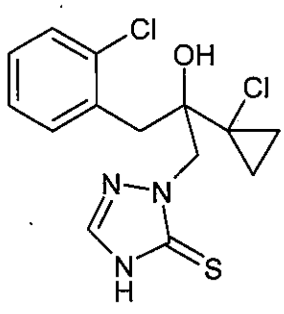
4．分子式

$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$

5．分子量

344.3

6．構造式



7．開発の経緯

プロチオコナゾールは、バイエルクロップサイエンス社が開発したトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及びその赤かび病の産生するかび毒抑制に、種子処理あるいは散布処理で効果を示す。病原菌に対する作用機構は、他のトリアゾール系殺菌剤と同様にエルゴステロールの生合成の過程において2,4-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

プロチオコナゾールは、2004 年にヨーロッパ諸国、2005 年に豪州、2007 年に米国及びカナダで登録されている。我が国においてはプロチオコナゾールの登録申請はされていないが、米国において、日本の輸入依存率の高い麦類、だいず、なたね等の作物に登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）がなされている。

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、プロチオコナゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe-^{14}C]プロチオコナゾール）、トリアゾール環の3及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri-^{14}C]プロチオコナゾール）又は主要代謝物 M17 のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe-^{14}C]M17）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）からプロチオコナゾールに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット（ⅰ）

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に、[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 2 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は 150 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、低用量の非標識体を14日間（雄）又は15日間（雌）反復経口投与した後、[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを単回経口投与並びに雄ラット（5匹）に[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、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。

投与後の血漿中放射能濃度の経時変化は投与用量、投与回数によらず類似していた。いずれの試験群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1時間以内に C_{max} に達し、その後1～2時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。この血漿中放射能濃度の挙動は雌でより顕著であった。放射能の消失は速やかで、β相の $T_{1/2}$ は8～19時間であった。（参照 2）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[tri-^{14}C]プロチオコナゾール				[phe-^{14}C]プロチオコナゾール		
	2 mg/kg 体重（単回）		150 mg/kg 体重（単回）		2 mg/kg 体重（単回）	5 mg/kg 体重（反復）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{max} (hr)	0.43	0.52	0.71	0.63	0.18	0.21	0.38
C_{max} (μg/mL)	0.43	0.92	69.8	45.0	0.65	0.47	0.35
$T_{1/2}$[α相 (hr)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
$T_{1/2}$[β相 (hr)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91
AUC (hr・μg/mL)	6.31	8.43	358	249	5.84	1.77	1.67

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]の胆汁及び尿中排泄率並びに動物体内（約1%TAR）の放射能の合計から得られた吸収率は少なくとも 93%であった。（参照 2）

② 分布

血中濃度推移検討試験[1. (1) ①a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

と殺時の動物体における放射能の残留量は、[tri-^{14}C]プロチオコナゾール投与 168 時間後で 0.1～1.5%TAR、[phe-^{14}C]プロチオコナゾール投与 48 時間後で 1～6%TAR と少なかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は低かったが、肝臓では比較的高濃度が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球で高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群及び反復投与群の雌の甲状腺における濃度は雄より高かった。低用量単回投与群の雌雄、高用量投与群の雄及び反復投与群の雄では、甲状腺の残留放射能濃度は検出限界未満であった。（参照 2）

表 2 主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与条件	性別	投与 168 時間後
[tri-^{14}C]プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	肝臓(0.248)、腎臓(0.020)、胃腸管(0.013)、赤血球(0.013)、肺(0.009)、脾臓(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、大腿骨(0.003)、カーカス[1](0.003)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(0.020)、肺(0.017)、肝臓(0.013)、赤血球(0.007)、胃腸管(0.007)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.003)、血漿(0.003)
	150 mg/kg 体重（単回）	雄	肝臓(0.017)、赤血球(0.005)、腎臓(0.004)、肺(0.002)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、胃腸管(0.002)、血漿(0.001)
		雌	甲状腺(0.057)、副腎(0.008)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、肝臓(0.004)、肺(0.004)、腎臓(0.003)、子宮(0.003)、胃腸管(0.002)、赤血球(0.002)、カーカス(0.002)、脾臓(0.002)、骨格筋(0.002)、血漿(0.0004)
標識体	**投与量**	**性別**	**投与 48 時間後**
[phe-^{14}C]プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	肝臓(0.596)、胃腸管(0.425)、腎臓(0.050)、甲状腺(0.025)、赤血球(0.012)、肺(0.012)、副腎(0.008)、血漿(0.007)
	5 mg/kg 体重（反復）	雄	肝臓(0.605)、胃腸管(0.076)、腎臓(0.048)、肺(0.015)、赤血球(0.014)、脾臓(0.006)、血漿(0.005)
		雌	甲状腺(0.057)、胃腸管(0.043)、肝臓(0.030)、腎臓(0.018)、副腎(0.007)、肺(0.006)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、赤血球(0.004)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、脾臓(0.003)、心臓(0.002)、血漿(0.002)

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

③ 代謝物同定・定量

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

代謝物の組成には標識位置の違いによる明確な差異は認められなかった。尿、糞及び胆汁から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定され、未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03 又は M04 及び M17 が 10%TAR を超える量で認められた。

尿中では 10%TAR を超える代謝物は認められず、少量の代謝物として雌では主に M03 又は M04 が、雄では M34 及び M35 が検出された。糞中における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M17 であった。胆汁中における主要成分はグルクロン酸抱合された代謝物 M03 及び M04 であったが、糞中では抱合化された代謝物はほとんど検出されなかった。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 又は M04 の生成、②脱イオウによる M17 の生成、③M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20、M21、M26 又は M30、M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M27、M32 の生成と考えられた。（参照 2）

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与条件	性別	試料	プロチオコナゾール	代謝物
[tri-^{14}C]プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	尿	－	M40(2.3)、M34(0.8)、M35(0.8)
			糞	1.4	M21(5.3)、M30(5.0)、M31(3.6)、M17(3.5)、M20(1.4)、M02(1.3)、M09(0.4)、M08(0.3)、
		雌	尿	0.5	M03 又は M04(4.5)、M34(1.4)、M40(0.8)、M35(0.2)、M17(0.1)
			糞	21.1	M17(13.2)、M02(4.4)、M21(2.6)、M06(1.6)、M09(1.5)、M31(1.2)、M30(1.1)M20(1.1)、M08(0.6)
	150 mg/kg 体重（単回）	雄	尿	0.04	M40(0.9)、M34(0.3)、M35(0.2)、M03 又は M04(0.1)、M17(0.02)
			糞	22.3	M17(13.5)、M02(7.7)、M09(2.6)、M21(2.4)、M20(1.8)、M30(1.2)、M31(0.8)、M08(0.7)、M06(0.4)
		雌	尿	1.0	M03 又は M04(7.7)、M34(0.6)
			糞	19.4	M17(17.7)、M02(8.2)、M09(2.7)、M21(2.0)、M20(1.8)、M31(1.2)、M30(0.9)
[phe-^{14}C]プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	尿	－	M34(0.7)、M35(0.5)
			糞	10.6	M17(6.7)、M30(2.9)、M21(2.3)、M02(2.0)、M31(2.0)、M20(1.1)、M06(0.7)、M09(0.7)、M08(0.4)

	5 mg/kg 体重（反復）	雄	尿	－	M34(0.5)、M35(0.2)
			糞	13.1	M21(5.5)、M30(5.1)、M17(3.7)、M02(3.0)、M31(2.7)、M20(2.2)、M06(1.0)、M09(1.0)、M08(0.5)
		雌	尿	0.9	M03 又は M04(3.9)、M34(1.0)
			糞	9.9	M17(15.5)、M02(3.0)、M08(0.6)、M09(1.0)、M20(1.4)、M21(3.6)、M30(4.5)、M31(1.8)、
[tri-^{14}C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	胆汁	4.6	M03 又は M04(45.5)、M27+M32+M38(9.5)、M02(1.9)、M17(0.4)
[phe-^{14}C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重（単回）	雄	胆汁	3.4	M03 又は M04(46.6)、M27+M32+M38(7.9)、M02(2.2)、M17(0.5)

－：検出されなかった

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]で得られた尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

性別、投与量及び投与回数によらず、放射能の回収は 90～108%TAR であった。総排泄量は 90～100%TAR であり、投与放射能は定量的に糞尿中に排泄されることが示された。主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄量は雌の方が雄より僅かに多かった。呼気への排泄はほとんど認められなかった（投与後 48 時間で 0.06%TAR）。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	[tri-^{14}C]プロチオコナゾール（投与後 168 時間）				[phe-^{14}C]プロチオコナゾール（投与後 48 時間）		
	2 mg/kg 体重（単回）		150 mg/kg 体重（単回）		2 mg/kg 体重（単回）	5 mg/kg 体重（反復）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	10.5	16.0	3.7	11.8	4.6	5.1	10.2
糞	84.5	78.4	95.9	87.8	85.4	93.2	86.8
総排泄量	95.0	94.4	99.6	99.6	90.0	98.3	97.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 8 匹）に[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを低用量で単回十二指腸内投与又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 20 匹）に[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能の 80～90%TAR が胆汁から回収され、排泄試験[1. (1)②]にお

ける糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表5　胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[tri-^{14}C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)	[phe-^{14}C]プロチオコナゾール (投与後 6 時間)
胆汁	90.2	82.2
尿	2.0	1.2
糞	1.3	1.5
総排泄量	93.5	84.9

(2) ラット(ⅱ)

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 4 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雄では投与 1 時間後にほとんどの臓器及び組織で放射能濃度が最大となり、雌では雄より吸収が遅延し、投与 8 時間後に最大となった。最高濃度は肝臓で認められ、次いで腎臓 (腎髄質又は腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪又は腎周囲の脂肪) で高濃度の残留が認められた。甲状腺及び副腎における残留放射能濃度も比較的高かった。いずれの臓器及び組織においても、放射能の消失は速やかであり、ほとんどの臓器及び組織の投与 24 時間後における残留放射能濃度は最高濃度の 1/2 未満まで減少し、投与 168 時間後では定量限界に近く、最高濃度の約 10%未満まで減少した。、(参照 3)

表 6　主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	雄：投与 1 時間後／雌：投与 8 時間後	投与 168 時間後
雄	肝臓(1.78)、腎髄質(0.64)、褐色脂肪(0.36)、腎皮質(0.3)、腎周囲脂肪(0.29)、副腎(0.27)、甲状腺(0.23)、膀胱(0.11)、血液(0.11)	肝臓(0.17)、腎髄質(0.02)、腎皮質(0.02)、皮膚(0.01)、血液(0.01)
雌	肝臓(0.86)、膀胱(0.63)、甲状腺(0.29)、褐色脂肪(0.25)、腎髄質(0.21)、副腎(0.14)、腎周囲脂肪(0.13)、血液(0.13)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、腎髄質(0.01)、副腎(0.01)、腎皮質(0.01)、肺(0.01)、皮膚(0.01)、血液(0.01)

(3) ラット (代謝物 M17)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-^{14}C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、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 7 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与 1.49 時間後に C_{max} に達した。その後 2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。放射能の消失は速やかで、$T_{1/2}$ は 44.3 時間であった。（参照 4）

表 7　血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[phe-^{14}C]M17
T_{max} (hr)	1.49
C_{max} (μg/mL)	0.052
$T_{1/2}$ (hr)	44.3
AUC (hr・μg/mL)	1.54

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (3) ④b.]の胆汁及び尿中排泄率の合計から得られた吸収率は少なくとも 91%であった。（参照 4）

② 分布

排泄試験[1. (3) ④a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（雄 10 匹）に、[phe-^{14}C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 48 時間後の動物体における放射能の残留量は約 5%TAR と少なかった。肝臓で最も高濃度の放射能が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球、肺であった。それ以外の臓器及び組織における残留放射能濃度は 0.002～0.009 μg/g と低く、M17 の関連成分が臓器及び組織中に蓄積する可能性は示唆されなかった。（参照 4）

表 8　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与 48 時間後
肝臓(0.68)、胃腸管(0.16)、腎臓(0.06)、赤血球(0.03)、肺(0.01)、血漿(0.01)

③ 代謝物同定・定量

胆汁中排泄試験[1. (3) ④b.]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中に最も多く検出された代謝物は、M34 及び M35 と推定されたが、水酸化の位置は特定されなかった。その他に M27、M38、M51、M52 及び M53 が検出された。

主要代謝経路は、①フェニル基の酸化的水酸化による M26 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M38 の生成、②フェニル基の水酸化による M33 及び M51 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M35 及び M52 の生成と考えられた。（参照 4）

表 9　投与後 48 時間における胆汁中の代謝物（%TAR）

試料	プロチオコナゾール	代謝物
胆汁	−	M34+M35[a](14.5)、M53+M38(9.3)、M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M34+M35(3.1)

−：検出されなかった　　a：M34 と M35 の異性体

④　排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に、[phe-^{14}C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

排泄は速やかで、投与後 48 時間で投与放射能の大部分が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中で、呼気中排泄はほとんど認められなかった。（参照 4）

表 10　投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

試料	排泄試験	呼気排泄試験
呼気		0.2
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
総排泄率	79.1	84.4

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 5 匹）に、[phe-^{14}C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間で 85%TAR が胆汁から回収され、排泄試験[1. (3)④a.]における糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。（参照 4）

表 11　胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	[phe-^{14}C]M17
胆汁	85.0
尿	5.6
糞	2.0
総排泄率	92.6

（4）ヤギ（[phe-^{14}C]プロチオコナゾール）

泌乳ヤギ（品種：Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭）に、[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25～24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max}（1.70 μg/mL）に達し、その後は速やかに減少した。$T_{1/2}$ は 5.3 時間で、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.1 μg/mL まで減少した。（参照 5）

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.042 及び 0.071 μg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.02 及び 0.026 μg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。（参照 5）

③ 可食部における残留量

と殺時（最終投与 5 時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、腎臓（6.76 μg/g）及び肝臓（6.09 μg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.15～0.17 及び 0.08～0.10 μg/g であった。可食部における残留量は約 1%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照 5）

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 12 に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含め 12 成分が同定された。

乳汁中の主要成分は M03 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の分布は比較的類似し、主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であった。その他に肝臓では M09、脂肪では M17 が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M11 の生成、③脱イオウによる M17 の生成、④M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M21 及び M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は M21 のフェニル基の酸化による M14 又は M34 の生成と推定された。（参照 5）

表 12 乳汁及び可食部中の代謝物（%TRR）

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	0.9	M03[a](12.0)、M22+M32+M38(3.8)、M17(2.8)、M34(2.4)、M09(2.1)、M18(2.0)、M14(2.0)、M02(1.3)
肝臓	12.9	M09(11.2)、M03[a](10.0)、M11(5.1)、M35(5.0)、M02(2.8)、M10(2.4)、M21(1.5)、M32(1.5)、M17(1.2)
筋肉	13.4	M03[a](14.8)、M11(5.4)、M09(4.9)、M17(3.0)、M10(2.1)、M02(1.1)
腎臓	18.0	M03[a](34.3)、M11(7.4)、M10(4.0)、M09(3.1)、M02(2.6)、M17(1.3)
脂肪	13.3	M17(19.0)、M03[a](10.1)、M09(3.6)、M11(3.2)、M10(2.5)、M02(0.8)

a：M20 が<0.7～1.8%含まれると推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、66.6%TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 42.4%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR で、主要排泄経路は尿中であった。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.02%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16～17%TAR（単回投与量の約 50%）が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 5）

（5）ヤギ（[tri-^{14}C]プロチオコナゾール）

泌乳ヤギ（品種：Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭）に、[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① **吸収**

1回目の投与の0.25～24時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与0.5時間後にC_{max}（2.47μg/mL）に達し、その後は速やかに減少した。血中曲線のカーブフィットによると、T_{max}は0.57時間、C_{max}は2.58 μg/mL、$T_{1/2}$は7.7時間と算出され、投与24時間後には血漿中放射能濃度は0.19 μg/mLまで減少した。（参照6）

② **乳汁中濃度推移**

1及び2回目投与8時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ0.127及び0.242 μg/mLであったが、各投与の24時間後ではそれぞれ0.080及び0.151 μg/mLに減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。（参照6）

③ **可食部における残留量**

と殺時（最終投与5時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、肝臓（6.25 μg/g）及び腎臓（4.51 μg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ0.11～0.21及び0.12～0.14 μg/gであった。可食部における残留量は約1%TARと少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照6）

④ **乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量**

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部の代謝物は表13に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含む7成分が同定された。乳汁中の主要成分はM48であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。主要成分は未変化のプロチオコナゾール、M03及びM11であった。その他に筋肉ではM48、脂肪ではM17が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合によるM03及びM02の生成、②フェニル基の酸化的水酸化によるM09等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化によるM11の生成、③脱イオウによるM17の生成、④M17のフェニル基の酸化的水酸化によるM21及びM31の生成とその後のグルクロン酸との抱合化によるM22又はM32の生成ならびに硫酸抱合体（M54）の生成、⑤トリアゾール環の開裂によるM48の生成と推定された。（参照6）

表 13　乳汁及び可食部中の代謝物（%TRR）

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	3.2	M48(41.1)、M03[a](4.4)、M01(4.4)、M11(3.6)、M09(3.3)、M17(1.4)
肝臓	16.8	M09(11.0)、M54(6.5)、M03[a](6.1)、M11(5.0)、M17(4.9)、M02(4.6)、その他の代謝物の硫酸抱合体(3.9)、M21(2.9)、M48(2.0)、M06(0.6)
筋肉	7.2	M48(29.6)、M03[a](13.6)、M11[b](8.0)、M02+M09[c](5.3)、M17(0.9)
腎臓	19.5	M03[a](33.9)、M11[b](11.6)、M48(9.0)、M09(3.6)、M02(3.4)、M17(3.0)
脂肪	16.1	M17(15.1)、M48(12.4)、M03[a](11.9)、M11(11.2)、M02+M09[c](8.3)

a：M20 が少量含まれると推定された。
b：M09 のグルクロニド（M10）及びその他のプロチオコナゾール-ヒドロキシのグルクロニドと推定された。
c：M02 と M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

⑤　排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、58.8%TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 34.5%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR で、主要排泄経路は尿中であった。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.03%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16～17%TAR（単回投与量の約 50%）が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 6）

（6）ヤギ（代謝物 M17）

泌乳ヤギ（品種：Bunte Deutsche Edelziege、1 頭）に、[phe-^{14}C]M17 を 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　血中濃度推移

1 回目の投与の 0.25～24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max}（2.0 μg/mL）に達した後、速やかに減少した（$T_{1/2}$：8.3 時間）。投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.144 μg/mL まで減少した。（参照 7）

②　乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.270 及び 0.282 μg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.074 及び 0.084 μg/mL に減少した。したがって、M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。（参照 7）

③ 可食部における残留量

と殺時（最終投与 5 時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、肝臓（18.4 μg/g）及び腎臓（19.0 μg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.22～0.24 及び 0.23～0.28 μg/g であった。可食部における残留量は 1.9%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照 7）

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 14 に示されている。

乳汁中から未変化の M17 は検出されなかった。乳汁中の主要成分は、M59、M60 と M61 の混合物であった。その他に M55、M56 及び M18 も比較的多く検出された。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出されたが、定量的分布は異なっていた。各試料中の主要成分は、肝臓では M17、腎臓では M18 及び M55、筋肉中では M55 及び M56、脂肪中では M17、M21 及び M55 であった。（参照 7）

表 14　乳汁及び可食部中の代謝物（%TRR）

試料	M17	代謝物
乳汁	－	M59+M60+M61(44.0)、M18(6.2)、M56(5.5)、M55(5.4)、M38/M22(5.1)、M32+M57+M58(2.6)、M31(1.6)、M30(1.4)
肝臓	31.2	M21(8.4)、M55[c](5.8)、M30[a](4.8)、M38/M22(2.8)、M32+M57+M58(2.7)、M31[b](2.2)、M56(1.2)、M20(1.0)
腎臓	7.7	M18(24.1)、M55(21.0)、M38/M22(7.3)、M32+M57+M58(4.9)、M21(4.1)、M56(1.6)、M20(1.2)
筋肉	1.8	M55(20.9)、M56(10.8)、M32[e](5.9)、M22(5.8)、M38(5.2)、M20(4.8)、M18[d](3.6)、M21(3.0)、M30(2.8)、M31[e](1.7)
脂肪	13.9	M55(22.9)、M21(14.6)、M31(5.4)、M32+M57+M58(5.3)、M22(4.7)、M56(4.3)、M18/M38(4.2)

－：検出されず。
a：M18 が含まれることが示唆された。
b：M24 が含まれることが示唆された。
c：脱チオ-4,5-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニドも含まれることが示唆された。
d：M32 及び M57 も含まれることが示唆された。
e：M20 が微量含まれることが示唆された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、73.9%TAR が尿、糞

及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 53.1%TAR、糞中排泄率は 20.7%TAR で、主要排泄経路は尿中であった。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.05%TAR であった。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 21～23%TAR が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 7)

2．植物体内運命試験

（1）小麦①

春小麦（品種名：Kadett）の種子に、[phe-^{14}C]プロチオコナゾールをアセトニトリルに溶解し、7.97 μg/種子（通常量）又は 39.9 μg/種子（5 倍量）の用量で処理し、処理当日に播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 57 日後に青刈り茎葉が、110 日後に飼料用茎葉が、処理 153 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 15 に示されている。

通常量処理区では、いずれの試料においても残留放射能濃度は 0.03 mg/kg 以下と低かったので詳細な分析は実施されなかった。5 倍量処理区では、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び収穫期の麦わらの残留放射能（0.07～0.028 mg/kg）の 75～85%が抽出されたが、その約 50%が水相に留まり、有機溶媒に移行した放射性成分のみの同定を行った。青刈り茎葉及び飼料用茎葉の抽出液からそれぞれ 8 成分、麦わらから 10 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は青刈り茎葉では M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では M17、麦わらでは M28 及び M17 であった。玄麦中の残留放射能量は少なかったため分析は実施されなかった。水溶性画分の残留放射能の同定は実施されていないので全体の同定率は 33%以下であった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成と推定された。（参照 8)

表 15　種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

処理区	試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
通常量	青刈り茎葉	0.02		
	飼料用茎葉	0.02		
	麦わら	0.03		
	玄麦	0.008		

5倍量	青刈り茎葉	0.07	0.4	M20+M21(12.0)、M17(10.9)、M05[a](2.1)、M23(1.5)、M24(1.5)、M08(1.3)、M07(0.6)
	飼料用茎葉	0.09	0.8	M17(6.4)、M20+M21(3.8)、M24(2.5)、M23(1.8)、M05[a](1.5)、M47(0.8)、M07(0.2)、M25(0.2)
	麦わら	0.28	0.6	M28[a](10.6)、M17(6.6)、M21(3.8)、M24(3.3)、M23(2.9)、M20(2.4)、M47(1.4)、M25(0.8)、M07(0.4)
	玄麦	0.01		

a：仮同定

（２）小麦②

春小麦（品種名：Kadett）に、乳剤に調製した[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量（200 g ai/ha）の 10%過剰量（220 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉が、26 日後に飼料用茎葉が、処理 48 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 16 に示されている。

青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらから 13 成分が、玄麦からは 8 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物として M17 が、いずれの部位からも 10%TRR を越えて検出された。その他に M08、M20、M21、M24 又は M28 が比較的多く検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。玄麦中の残留放射能の約 40%の非抽出残留物をジアスターゼで処理して 14.7%が可溶化されたが、ジクロロメタン層には分配されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とその後のイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成と M28 の生成、③M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④未変化のプロチオコナゾール又は M17 のトリアゾールの脱離によるベンジルプロピルジオールの生成及び M47 の生成と推定された。（参照 9）

表 16　散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
青刈り茎葉	10.5	3.3	M17(35.4)、M28(8.6)、M07(7.1)、M08(6.9)、M24(4.5)、M05(2.5)、M20(2.4)、M21(1.2)、M23(1.1)、M26(0.1)
飼料用茎葉	8.9	2.6	M17(18.5)、M24(9.4)、M20(8.5)、M21(6.7)、M08(5.1)、M25(4.6)、M07(3.3)、M28(2.6)、M23(1.2)、M05(0.9)、M47(0.7)、M26(0.5)
麦わら	26.7	3.7	M17(22.3)、M07(8.4)、M28(7.3)、M08(6.1)、M24(5.8)、M20(2.9)、M21(2.7)、M25[a](2.0)、M47(1.8)、M05(1.3)、M23(1.2)、M26(0.7)
玄麦	0.08	1.0	M17(15.9)、M28(8.4)、M24(2.8)、M05(1.3)、M08(1.3)、M20+M21[b](1.1)

a：ベンジルプロピオジオールと明確に分離せず、個別の定量ができなかった。
b：M20 と M21 の合量、明確に分離できなかった。

（３）小麦③

春小麦（品種名：Butte）に、フロアブル剤に調製した[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量の 1.4 倍量に相当する量として合計 470 g ai/ha（1 回目：178 g ai/ha、2 回目：292 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉が、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉が、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

[phe-^{14}C]プロチオコナゾール処理[2. (2)]と比べて著量の放射能が玄麦から検出された。

青刈り飼料、飼料用茎葉及び麦わらのいずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は M17、M41 又は M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び M17 は検出されず、主要代謝物として M41 及び M43 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは作物のいずれの部位からも検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後の糖との抱合化による M28 の生成、③M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④プロチオコナゾール又は M17 のトリアゾールの脱離と M41 の生成、⑤M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。（参照 10）

表 17　散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
青刈り茎葉	7.96	5.0	M17(18.8)、M41(12.0)、M28[a](3.4)、M25(2.9)、M42(2.8)、M39[a](2.2)、M26(2.0)M08(2.0)、M32[a](1.9)、M43(1.4)、M45(1.0)、M19/M12 の混合画分(0.7)、M42/M43 の混合画分(0.4)
飼料用茎葉	11.2	2.9	M41(24.8)、M17(11.8)、M42(7.6)、M24(6.8)、M28[a](6.3)、M43(4.5)、M45(2.0)、M19/M12 の混合画分(2.0)、M42/M43 の混合画分(1.7)、複数成分[c](1.7)、M08(1.0)
麦わら	7.94	6.1	M17(8.8)、M42(7.7)、M24(6.2)、M26[b](5.5)、M28[a,b](5.0)、M43(4.6)、M41(4.0)、複数成分[c](2.2)、M45(2.1)、M25(2.1)、M44(1.6)、M42/M43 の混合画分(0.7)、M08(0.6)
玄麦	4.97	－	M41(71.1)、M43(19.0)、M42(0.4)

－：検出されず。
a：複数の異性体を含む。
b：酸加水分解抽出液から検出された M26 の量を M28 に加えた。
c：熱水抽出画分に認められ、明確に分離できなかった親化合物、M08、M17、M25、M40、M41 及び M42 の総量。

（4）らっかせい①

らっかせい（品種名：Georgia Green）に、乳剤に調製した[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量（812 g ai/ha）の 10%過剰量（893 g ai/ha）の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20～22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期（最終処理 21 日後）に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 12 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M37 であり、その他に M15、M16 及び M20 も比較的多く検出された。子実では親化合物は検出されず、約 50%TRR が脂肪酸中に取り込まれた。子実における主要代謝物は M36 及び M37 であった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とその後のイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M17 のフェニル基の水酸化及びその後のグルコースとの抱合化による M37 の生成、④M07 のフェニル基の水酸化による M15 の生成及びその後の M16 の生成と推定された。（参照 11）

表 18　らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物（%TRR）
茎葉部	108	1.8	M17(28.2)、M37(14.1)、M15+M16(7.4)、M20(7.3)、M36(5.2)、M05[a](3.2)、M07(2.1)、M21(2.0)、M08(1.6)、M28[a,b](1.2)
子実（ヘキサン還流抽出）	0.30	－	脂肪酸(42.6)、M37(12.2)、M36(5.4)、M28[a,b](3.4)、M07(1.5)
子実（MSPD 法）	0.29	－	脂肪酸(47.8)、M36(9.0)、M37(7.6)、M28(1.0)

－：検出されず。
a：仮同定成分。
b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

（5）らっかせい②

らっかせい（品種名：Georgia Green）に、乳剤に調製した[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量（812 g ai/ha）の 10%過剰量（893 g ai/ha）の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20～22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期（最終処理 14 日後）に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 であり、その他に M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、主要代謝物として M41 及び M42 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは茎葉部及び子実からは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③プロチオコナゾール又は M17 からのトリアゾールの脱離と M41 の生成、④M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。（参照 12）

表 19　らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
茎葉部	47.4	6.6	M17(23.6)、M28[a,b,c](7.6)、M20(6.6)、M29[a,c](6.0)、M05[a](5.4)、M37(4.2)、M08(3.6)、M21(3.0)、M07(2.7)、M39(1.7)、M15+M16[c](1.5)、M45(1.5)、M41(1.2)、M43(0.7)、M42(0.6)、M44[a](0.5)
子実（MSPD 法）	1.40	－	M41(47.8)、M42(24.5)、M17(6.2)、脂肪酸(3.0)、M43(1.2)

－：検出されず。
a：仮同定成分。
b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。
c：複数の異性体の合量。

（6）てんさい①

てんさい（品種名：Holly Hybrids）に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量（単回推奨使用量：200 g ai/ha）の 1.44 倍量（4 回合計で 1,150 g ai/ha）の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日前の計 4 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部を採取した。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 20 示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 8 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、その他に M12 及び M13 が比較的多く（合量で 10%TRR）検出された。根部からは親化合物は検出されず、2 種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17（57.3%TRR）であった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の水酸化による M26 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M26 から M36 への代謝と推定された。（参照 13）

表 20　てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
茎葉部	4.33	7.5	M17(28.8)、M36[a](10.5)、M12[a](8.1)、M28[a](5.1)、M08(2.0)、M13[a](1.9)、M24(1.6)
根部	0.12	－	M17(57.3)、M08(2.5)

－：検出されず。
a：仮同定成分、複数の異性体を含む。

（7）てんさい②

てんさい（品種名：Holly Hybrids）に、フロアブル剤に調製した[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを推奨使用量（単回推奨使用量：200 g ai/ha）の 1.45 倍量（4 回合計で 1,160 g ai/ha）の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日前の計 4 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部が採取された。

散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 21 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 13 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、その他に M12 及び M28 が比較的多く検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、4種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17 及び M41 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基又はベンジルの水酸化による M26 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M26 から M36 への代謝、④M41 の M42 への変換と推定された。（参照 14）

表 21　散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度（mg/kg）	プロチオコナゾール（%TRR）	代謝物（%TRR）
茎葉部	5.15	5.1	M17(19.2)、M36[a,b](9.9)、M28[a](6.5)、M12[a,b](6.1)、M45+M46(5.1)、M07(4.0)、M42(4.0)、M44[b](3.8)、M08(2.0)、M41(1.6)、M26(1.2)
根部	0.13	－	M41(29.3)、M17(25.5)、M36 [a,b](5.4)、M08(1.5)

－：検出されず。
a：仮同定成分。
b：複数の異性体を含む。

３．土壌中運命試験

（1）好気的土壌中運命試験①

[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを、砂壌土（ドイツ）及びシルト質埴壌土（米国）に、0.267 mg/kg となるように添加し、暗条件下、20℃で最長 120 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布は表 22 に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少した。それに伴い、未抽出残留物及び $^{14}CO_2$ が増加した。未抽出残留物は処理 14 日後に最大（約 41～45%TAR）となった後、試験終了時には減少したことから、未抽出残留

物も分解を受ける可能性が示唆された。

未変化のプロチオコナゾールは、処理直後の約 82%TAR から速やかに減少し、1 日後には 40%未満まで減少した。好気的土壌中における主要分解物は M17 であった。M17 は親化合物の減少に伴って速やかに増加し、処理 3 日後には最大約 20～40%TAR まで増加した。未変化のプロチオコナゾールは処理 3 日後以降も減少したが、M17 の量は増加しなかったことから、M17 も土壌中で徐々に分解を受けることが推定された。少量分解物として M06、M07 及び M08 が同定された。これらの分解物も試験期間中のいずれかの時点まで増加後、120 日後には減少した。

プロチオコナゾールの推定半減期は、砂壌土で 1.2 日、シルト質埴壌土で 21 日と算出された。（参照 15）

表 22　好気的土壌における放射能分布（%TAR）

土壌	砂壌土		シルト質埴壌土	
処理後日数（日）	1	120	1	120
総抽出放射能	62.0	57.3	64.6	44.9
親化合物	15.2	3.1	38.8	10.5
M06	3.8	1.7	3.4	1.5
M07	－	3.0	－	3.8
M08	<0.1	1.7	0.5	2.4
M17	38.6	42.3	15.0	18.5
M26	－	1.4	－	2.2
$^{14}CO_2$	0.4	4.1	<0.1	5.5
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.6	35.6	30.7	46.2

－：検出されず

（２）好気的土壌中運命試験②

[phe-^{14}C]プロチオコナゾール又は[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを、シルト（ドイツ）及び壌質砂土（米国）に 0.267 mg/kg となるように添加し、暗条件下、20℃で最長 365 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布は表 23 に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って未抽出残留物及び $^{14}CO_2$ が増加した。$^{14}CO_2$ の生成量は、[phe-^{14}C]プロチオコナゾール処理区の方が[tri-^{14}C]プロチオコナゾール処理区より多かった。

未変化のプロチオコナゾールは、いずれの土壌でも処理直後の 73～96%TAR から速やかに減少し、1 日後にはシルト土壌で 10%TAR 未満まで、壌質砂土では約 50%TAR まで減少した。好気的土壌中における主要分解物は M17 及び M06 であった。M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 7 日後にはシルト土壌で約 50%TAR、壌質砂土で

約 30%TAR まで増加した。その後は徐々に分解を受け、処理 365 日後にはシルト土壌で 10%TAR 未満、壌質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。M06 はシルト土壌で処理 1 日後（11～13%TAR）、壌質砂土で処理 7 日後（14～15%TAR）に最大となったが、処理 365 日後には 10%TAR 未満まで減少した。少量分解物として M07 及び M08 も同定された。

プロチオコナゾールの推定半減期は、シルト土壌で約 0.3 日、壌質砂土で約 1 日と算出された。（参照 16）

表 23　好気的土壌における放射能分布（%TAR）

土壌	シルト				壌質砂土			
標識体	[phe-^{14}C]プロチオコナゾール		[tri-^{14}C]プロチオコナゾール		[phe-^{14}C]プロチオコナゾール		[tri-^{14}C]プロチオコナゾール	
処理後日数（日）	1	365	1	365	1	365	1	365
総抽出放射能	68.4	25.0	68.7	33.4	74.3	47.9	76.3	54.1
親化合物	7.9	<2.0	9.0	5.9	46.3	2.3	52.1	4.6
M06	11.3	2.8	12.8	3.1	6.6	7.1	6.4	7.6
M07	－	3.1	－	3.3	－	<2.0	－	2.3
M08	－	<2.0	－	<2.0	－	<2.0	－	<2.0
M17	39.8	6.3	38.8	6.1	14.3	21.9	11.7	23.7
M20	<2.0	<2.0	<2.0	－	－	<2.0	－	<2.0
M23	<2.0	2.9	<2.0	2.3	－	<2.0	－	<2.0
M40	／	／	－	－	／	／	－	<2.0
M50	－	<2.0	／	／	－	<2.0	／	／
$^{14}CO_2$	0.2	17.9	<0.1	5.3	0.1	6.1	<0.1	0.7
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.2	47.3	30.3	56.4	20.6	38.2	22.1	42.8

－：検出されず

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを、pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 4 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25℃で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは 7 日間の試験期間中ほとんど分解せず、いずれの pH でも試験終了時の残存量は 90%TAR 以上であり、加水分解に対して安定であった。pH 4 の酢酸緩衝液では M17 が僅かに増加した（処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR）。（参照 17）

（2）水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液に、[phe-^{14}C]プロチオコナゾール又は[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを、4.5 mg/L となるように添加した後、25℃で 18 日間キセノ

ン光（平均光強度：750 W/m²、波長：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは人工光照射で比較的速やかに分解し、照射 11 日後には 1%TAR 未満まで減少した。プロチオコナゾールの分解と共に M17 が増加し、照射 11 日後に最大（54～56%TAR）となり、その量は試験終了時までほとんど変わらなかった。M49 も照射 11 日後に最大（10～13%TAR）となり、その後減少した。その他に[tri-^{14}C]プロチオコナゾールに特有な分解物として、M40 が照射 18 日後に最大 11.9%TAR 検出された。いずれの標識体処理においても、少量の $^{14}CO_2$（0.5～3%TAR）が生成された。

プロチオコナゾールの水中光分解における推定半減期は 47 時間と算出された。（参照 18）

５．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

海外において、穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、プロチオコナゾールを代謝物 M17（脱チオ）に変換した後に分析しており、残留値を両成分の合量で示した。

結果は別紙 3 に示されている。プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の合量の最大残留値は、最終散布 8 日後に収穫したえんどうまめ（種子）の 0.68 mg/kg であった。（参照 19、90、91）

（２）畜産物残留試験

①　乳牛①

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に、プロチオコナゾールを飼料中濃度 9.9、29.5 及び 99.8 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日後に乳汁を、と殺時に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4（1）に示されている。（参照 20）

②　乳牛②

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に代謝物 M17 を飼料中濃度 4、

25 及び 100 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 3、5、7、10、12、14、17、19、21、24、26、27 及び 28 日後に乳汁を採取し、最終投与 15～17 時間後にと殺して、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、M17、M20 及び M21、並びにそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4（2）に示されている。（参照 21）

7．原体を用いた毒性試験

（1）一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

（2）急性毒性試験

① 急性毒性試験

プロチオコナゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 22～24）

表 24　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}（mg/kg 体重）雄	雌	観察された症状
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	下痢、活動性低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚発赤、痂皮（雌） 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）>4.99	>4.99	粗毛、立毛、呼吸緩徐、負荷呼吸、鼻汁、活動性低下 死亡例なし

*：溶媒として 2%CremophorEL 水溶液を用いた。

② 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

一般状態及び機能観察総合検査（FOB）において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、軟便とそれに関連したと思われる肛門周囲の汚れが認められた。また、750 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌において、自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。

死亡率、体重変化、剖検及び病理組織学的検査（神経組織）おいては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で軟便及び肛門周囲の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 25）

（３）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Himalayan ウサギ（一群雄 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 26、27）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 28）

（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 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。また、各群雌雄各 5 匹を衛星群とし、投与開始 4 週後に免疫学的検査に供された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、ALD が雄の全投与群で、ECOD 及び EH が雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、毒性学的意義は不明であった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量[2]増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

表 25　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・飲水量増加 ・T.Chol 増加 ・尿中蛋白濃度増加 ・EH、ECOD 及び UDP-GT 増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管（増悪化）	・飲水量増加 ・T.Chol 増加、TG 減少 ・尿中蛋白濃度増加 ・EH 増加 ・肝絶対及び比重量増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[2] 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（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各10匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100及び400 mg/kg体重/日、溶媒：0.5%Tyrose水溶液）投与による90日間亜急性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26に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、雌では25 mg/kg体重/日投与群においても、ECOD、EROD、ALD及びGSTの増加が認められたが、肝臓の病理組織学的検査で形態学的な変化を伴っていないことから、その毒性学的意義は不明であった。

本試験において、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照30）

表26　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
400 mg/kg体重/日	・TP及びAlb減少 ・肝絶対重量増加 ・肝小葉構造明瞭化、肝腫大 ・肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死	・T.Chol減少 ・GST及びUDP-GT増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死、門脈周囲性肝細胞脂肪化
100 mg/kg体重/日以上	・ECOD、EROD及びEH増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞質細胞質好酸性化、肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化	・ECOD、EROD及びGST増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大
25 mg/kg体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100、及び300 mg/kg体重/日、5日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80水溶液）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0及び300 mg/kg体重/日投与群はさらに雌雄各4匹を回復群とし、90日間投与した後、8週間の休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

肝臓及び腎臓中の薬物代謝酵素測定において、300 mg/kg体重/日投与群の雄で肝臓中のALD活性、同群の雌で腎臓中のEH活性の減少が認められたが、毒性学的意義は不明であった。

病理組織検査において、100 mg/kg体重/日以上投与群及び回復群に認められた腎臓の病変は、腎皮質、時に髄質にかけて限局性から多発性の間質の線維化を伴う慢性的な炎症像を示した。多くの病巣には炎症性細胞浸潤がみられ、隣接する尿細管に時として代償性と考えられる過形成様の変化を呈した。

被膜に隣接する病巣は肉眼的にはのう胞として観察された。

回復群においては、主群で認められたほとんどの変化は回復したが、腎臓の形態学的変化については回復が認められなかった（腎のう胞：雄 1 例、慢性間質性腎炎：雄 2 例、雌 1 例）。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で間質性腎炎（急性及び慢性）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 27　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	・ALT 及び GGT 増加、T_4 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・腎のう胞（主群 1 例、回復群 2 例） ・腎のう胞（皮質）、腎尿細管上皮変性（上皮細胞肥大及び核濃縮を伴う融解）	・ALT、ALP 及び GGT 増加、T_4 減少 ・肝、腎及び胸腺比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性）	・肝 EH 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で着色尿、自発運動量及び移動運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 32）

表 28　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・口腔周囲着色	・口腔周囲着色
500 mg/kg 体重/日以上	・着色尿、腹部表面汚れ ・体重増加抑制 ・自発運動量及び移動運動量減少	・着色尿、腹部表面汚れ ・自発運動量及び移動運動量減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

⑤　28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮［原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週（投与 3 週後まで）及び 7 日

/週（投与第4週）］投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された
いずれの検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。
本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照33）

（5）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 1年間慢性毒性試験（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、5、50及び750 mg/kg体重/日、7日/週、溶媒：0.5%Tyrose水溶液）投与による1年間慢性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29に示されている。

本試験において、750 mg/kg体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照34）

表29 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg体重/日	・排尿行動増加、流涎 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・Hb減少 ・ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及びCre増加、TP及びAlb減少、T_4減少 ・尿量増加、尿比重、尿中蛋白濃度及び尿pH減少 ・肝及び腎比重量増加 ・盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎	・排尿行動増加、流涎 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及びCre増加、Glu及びT_4減少 ・尿量増加、尿pH減少 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎
50 mg/kg体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、5、40及び125 mg/kg体重/日、5日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80水溶液）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

本試験において、40 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等、雌で腎結晶様物質沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日であると考えられた。（参照35）

表 30　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	・AST 及び Cre 増加 ・肝比重量増加 ・腎結晶様物質沈着（炎症部位）、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来）	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・肝及び腎比重量増加 ・腎慢性炎症、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来）
40 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・腎慢性炎症	・腎結晶様物質沈着（炎症部位）
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50 及び 750 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。750 mg/kg 体重/日投与群については、試験途中で毒性が強く現れたことから、雄では投与 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌では投与 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に用量が下げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

眼検査において、750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で水晶体水性裂の発生頻度が増加し、雄においても有意差はないものの増加傾向が認められた。この変化は、白内障の前兆と考えられる変化であり、ラットの加齢に伴って発現しやすいことが知られているため、検体による特異的な毒性変化ではなく、同群に生じている全身的な毒性影響の二次的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で、膀胱の移行上皮細胞過形成が認められた。この病変には炎症を伴う例が認められ、これは尿沈渣で観察された黄褐色の球状の結晶物に起因した刺激又は擦過に関連した変化の可能性が示唆された。

750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、鼻腔の炎症、肺の誤嚥性炎症、膵臓の血管周囲炎/動脈炎、精巣の精細管萎縮、精巣上体の乏精子症、前立腺萎縮の発生頻度が増加したが、これらは途中死亡例で多くみられており、全身状態の悪化に伴った変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 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 36）

表 31　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500(雄)、 750/625(雌) mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・蒼白、削痩、鼻口部血液付着、一般状態悪化 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・ALP 及び T.Bil 増加、BUN 及び Cre 増加、Glu、TP 及び Alb 減少、T.Chol 増加、カルシウム及び無機リン増加 ・尿量及び尿蛋白量増加、尿比重及び尿 pH 減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝比重量増加、腎比重量増加 ・肺退色（全体）、胃退色部、膵臓膨化、膀胱壁肥厚、精巣硬化又は脆弱、精嚢萎縮、唾液腺浮腫 ・腎のう胞、退色、表面粗造 ・変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・膀胱移行上皮細胞過形成 ・上皮小体び漫性過形成	・死亡率増加 ・蒼白、削痩、鼻口部血液付着、一般状態悪化、排尿行動増加 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加、カルシウム増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・腎表面粗造 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う）、変異肝細胞巣（好酸性細胞） ・慢性腎症増悪化 ・膀胱移行上皮細胞過形成
50 mg/kg 体重/日以上	・排尿行動増加 ・肝退色（全体） ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・慢性腎症増悪化 ・T_4 低下	・肺退色部 ・ALP 増加 ・T_4 低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 18 か月間発がん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 32 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、70 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 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 37）

表 32　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・肝小葉構造明瞭化 ・腎表面粗造及び退色、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）	・肝絶対重量増加 ・腎退色 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）
70 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（６）生殖発生毒性試験

①　2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（Crl:WI(HAN)BR、一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄（P 及び F_1）で肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制が、750 mg/kg 体重/日投与群の雌（P 及び F_1）で着床数減少、体重増加抑制等、児動物では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日、児動物は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38）

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F1 雄	親：P、児：F1 雌	親：F1、児：F2 雄	親：F1、児：F2 雌
親動物	750 mg/kg 体重/日	・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管	・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制（妊娠期間） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少	・流涎、被毛汚れ ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管	・流涎、被毛汚れ ・体重増加抑制（妊娠期間） ・摂餌量減少（哺育期間） ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管 ・発情周期延長 ・交尾までの日数増加 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・同腹児数減少
	100 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	毒性所見なし	・体重増加抑制	毒性所見なし
	10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	750 mg/kg 体重/日	・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾絶対重量減少	・流涎（離乳後） ・体重増加抑制 ・膣開口日短縮 ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少
	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

②　発生毒性試験（ラット）（ⅰ）

Wistar ラット（Hsd Cpd:WU、一群雌 26 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、80、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する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 34 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。小眼球症の増加については、後述する発生毒性試験(ⅱ)[8. (6)③]の結果、本検体の特異的な作用ではなく、検体の母動物に対する影響の結果、本系統のラットが有する自然発生病変が増強されたものと考えられた。また、全投与群で、第 14 肋骨が増加したが(出現頻度:対照群から順に 0.7%、7.1%、10.6%、25.2%)、そのほとんどが痕跡状のものであり、かつ 500 mg/kg 体重/日以下投与群では、背景データの範囲内（背景データ最高値：24.4%、1990～1994

年）であったことが、後述する発生毒性試験[8. (6)③及び 9. (6)④]で確認されている。（参照 39）

表 34 発生毒性試験（ラット）（ i ）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	・摂餌量減少 ・ALT 及び ALP 増加	・低体重（雌雄） ・小眼球症 ・第 14 肋骨（痕跡又は点） ・第 6 胸骨体不完全骨化 ・第 4 尾椎骨体不完全骨化
500 mg/kg 体重/日以上	・排尿行動増加 ・体重増加抑制* ・飲水量増加 ・T.Chol 増加、T_4 減少	500 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

*：補正体重増加量［=（妊娠 20 日の体重－妊娠 0 日の体重）－（妊娠子宮重量）］の減少として認められた。

③ 発生毒性試験（ラット）（ ii ）

Wistar Hannover ラット（Crl:WI(HAN)、一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、80 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験(i)[8. (6)②]の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた、小眼球症及び第 14 肋骨（痕跡又は点）の増加について、これらが母動物の毒性に起因して、試験に用いた動物の系統に依存した自然発生性の変化を増加させたものであることを明らかにするために実施した。本試験では自然発生性の小眼球症が少ないとされる系統のラットを用いた。

各投与群において認められた毒性所見は表 35 に示されている。

胎児における外表検査では、小眼球症はいずれの試験群においても認められなかった。眼球に対する精査の結果、眼球の重量、角膜の直径及び面積、眼球の直径及び長さにおいて、対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

骨格検査では、750 mg/kg 体重/投与群で第 14 肋骨の痕跡の発生頻度が増加した。第 14 肋骨は骨格変異であり、骨格異常に分類される所見が発現していないことから、催奇形性を示唆するものではないと判断した。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で第 14 肋骨（痕跡）の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 80 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 40）

表 35　発生毒性試験（ラット）（ii）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・飲水量増加 ・BUN、T.Chol 及び ALP 増加	・第 14 肋骨（痕跡）増加
80 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④　発生毒性試験（ラット）（iii）

Wistar Hannover ラット（Crl:WI(HAN)、一群雌 29～30 匹）の妊娠 6～19 日に経皮［I. 原体群（原体：1,000 mg/kg 体重/日、原体純度 98.8%、湿らせた原体のみ）、II. 乳剤群（プロチオコナゾール 25%、有効成分 250 mg/kg 相当）、III. 乳剤希釈群（乳剤を脱イオン水で 4 倍希釈、有効成分 62.5 mg/kg 相当）、IV. 対照群（0 mg/kg 体重/日、脱イオン水のみ）、6 時間/日］投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児でいずれの投与群においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 41）

⑤　発生毒性試験（ウサギ）

チンチラウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、10、30、80 及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、350 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群では、流産動物数及び全吸収胚動物が各 3 例に認められた結果として着床後死胚数（初期）及び率の増加、生存胎児数減少が認められ、母動物に対する毒性の結果によるものと考えられた。

胎児において、350 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に低体重が認められ、低体重に関連したと考えられる第 5 胸骨体及び後肢末節骨の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 80 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 42）

（7）遺伝毒性試験

プロチオコナゾール原体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肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験、

ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されている。その結果、染色体異常試験において、構造的染色体異常が増加し、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では弱い DNA 損傷性が疑われた。しかし、*in vivo/in vitro* における UDS 試験、小核試験では全て陰性であったことを考慮すると、プロチオコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 43～49）

表 36　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) ②1.6~500μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	①1~40 μg/mL ②0.5~20 μg/mL	陽性*
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）	4 時間処理： 75~150 μg/mL (+/-S9) 4 時間処理（追加試験）： 50~100 μg/mL (+/-S9)	陽性**
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 前進突然変異試験）	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）	①25~175 μg/mL (-S9) ②5~150 μg/mL (-S9) ①②75~200 μg/mL (+S9)	陰性
in vivo /in vitro	UDS 試験	Wistar ラット（肝細胞）（一群雄 4 匹）	2,500、5,000 mg/kg （単回経口投与） 投与 4、16 時間後	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	250 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与） 投与 16、24、48 時間後	陰性
	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	50、100、200 mg/kg 体重 （2 回腹腔内投与） 最終投与 24 時間後	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
*：用量相関性がないものの、修復期細胞の有意な増加（1 回目試験 5 及び 10 μg/mL、2 回目試験 10 及び 15 μg/mL で有意に増加）が認められた。
**：染色体の構造的異常が認められた（数的異常の増加はなし）。

9．代謝物 M17 を用いた毒性試験

（1）急性毒性試験

代謝物 M17 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 37 に示されている。（参照 50～52）

表 37　急性毒性試験結果概要（代謝物 M17）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}（mg/kg 体重）雄	雌	観察された症状
経口*	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	2,806	2,506	雄 500 mg/kg 体重以上、雌 1,000 mg/kg 体重以上で、運動性低下、立毛、負過呼吸、反射の低下 雄 2,500 mg/kg 体重、雌 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	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	LC_{50}（mg/L） >5.07	 >5.07	症状及び死亡例なし

*：溶媒として 1%CremophorEL 水溶液を用いた。

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（一群雌 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 53、54）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 55）

（３）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 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 2,000 ppm 投与群（一群雌雄各 10 匹）については別途回復群を設け、5 週間の回復期間を設定した。

表 38　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	9.7	37.2	162
	雌	3.0	12.4	50.9	212

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、N-DEM が雄の全投与群、O-DEM が雄の 30 及び 125 ppm 投与群及び雌の 30 ppm 投与群、また、P450 が雄の 30 ppm 投与群で減少したが、毒性学的意義は不明であった。さらに、P450 が雌の 125 ppm 投与群、肝臓中 TG が 125 及び 30 ppm 投与群で増加したが、肝重量の変動又は肝の形態学的変化が認められていないことから、これらの変化の毒性学的意義も不明であった。

本試験において、125 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大及び空胞化等、500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm（2.2 mg/kg 体重/日）、雌で 125 ppm（12.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 56）

表 39　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制 ・AST、ALT、ALP 及び GLDH 増加 ・O-DEM 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・ALT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加 ・肝腫大 ・肝細胞空胞化（3 例）、び漫性肝細胞脂肪化（2 例）、小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化（1 例）
500 ppm 以上	・TG 減少 ・P450 増加 ・肝臓中 TG 増加 ・肝腫大及び退色	・N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大
125 ppm 以上	・肝細胞肥大、肝細胞空胞化、小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化	125 ppm 以下毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

②　90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	11.5	58.9	294
	雌	16.0	79.5	392

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄では、投与開始後うずくまり、活動低下、一般状態の悪化が認められ、投与開始 1 週後までに全動物が死亡又は切迫殺した。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、40 ppm 投与群の雄で EROD 及び ALD の増加が認められたが、同群においては、肝重量の変動又は肝の形態学的変化が伴っていないことから、毒性学的意義は不明であった。また、40 及び 200 ppm 投与群の雄において GST の減少が認められたが、この変化についても毒性学的意義は不明であった。

本試験において、200 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等、40

ppm 投与群の雌で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm（11.5 mg/kg 体重/日）、雌で 40 ppm（16.0 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 57）

表 41　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
5,000 ppm	・全動物死亡又は切迫と殺 ・うずくまり、活動低下、一般状態悪化 ・肝細胞空胞化（主に雄）、肝細胞壊死 ・脾ろ胞萎縮、赤脾髄細胞数減少、色素貪食マクロファージ ・腺胃部多発性びらん（雄 1 例、雌 2 例）	
1,000 ppm	・RBC、Ht 及び MCV 減少、MCH 及び MCHC 増加 ・AST、ALT、GLDH 及び TG 増加、T.Chol 減少 ・肝小葉構造明瞭化 ・小葉中心性肝細胞空胞化（脂肪化）、限局性肝細胞壊死	・体重増加抑制 ・AST、ALT、GLDH 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・GST 増加 ・肝小葉構造明瞭化 ・限局性肝細胞壊死 ・卵巣出血性変化
200 ppm 以上	・体重増加抑制 ・ALP 増加、Alb 減少 ・ECOD 及び EROD 増加 ・肝絶対及び比重量増加、脾絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大	・ECOD 及び EROD 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死
40 ppm	毒性所見なし	・肝細胞肥大

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）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.58	7.81	37.8
	雌	1.62	8.53	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：7.81 mg/kg 体重/日、雌：8.53 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 58）

表 43　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・N-DEM、O-DEM、P450、TG、ECOD、EH 及び GST 増加 ・肝細胞細胞質好酸性化	・N-DEM、O-DEM、P450、TG、ECOD 及び EH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

④　30 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いて混餌（代謝物 M17：0、40、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与し、30 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 44　30 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.35	10.1	69.8
	雌	1.54	11.1	77.2

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：10.1 mg/kg 体重/日、雌：11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 60）

表 45　30 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ALP 増加 ・N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化 ・T_4 減少	・ALP 増加 ・N-DEM、O-DEM、P450 及び肝臓中 TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化 ・T_4 減少
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）慢性毒性試験及び発がん性試験

①　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 60 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、20、140 及び 980 ppm：平均検体摂取量は表 46 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 46　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		20 ppm	140 ppm	980 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	8.0	57.6
	雌	1.6	11.2	77.4

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

病理組織学的検査において、980 ppm 投与群の雌で、卵巣のう胞の増加及び萎縮の発生頻度減少が認められ、卵巣の比重量増加と関連した変化であるが、加齢性変化の遅延に伴った所見と考えられた。また、同群の雌に認められた脳の側頭葉圧迫及び水頭症/脳室拡張の発生頻度減少は、下垂体腫瘍の発生頻度の減少に関連した変化と考えられた。この他に、980 ppm 投与群の雄で下垂体前葉のう胞の発生頻度増加が認められたが、その発生頻度は背景データの範囲内（3/50～11/50 匹）であり、毒性変化ではないと考えられた。また、雌で脊髄の神経根神経症発生頻度増加が認められたが、その他の神経組織において増加した病変はないことから自然発生病変である可能性が高く、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化及び脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌：1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 59）

表 47　2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
980 ppm	・Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化 ・変異肝細胞巣（明細胞）及び胆管過形成減少 ・甲状腺 C 細胞限局性過形成	・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝比重量増加 ・肝小葉像明瞭化（1 例）、肝のう胞 ・肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化 ・肺泡沫細胞集簇 ・甲状腺コロイド内鉱質沈着 ・副腎皮質限局性肥大
140 ppm 以上	・肝退色（140 ppm 投与群では 2 例） ・肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞）	・肝細胞空胞化、肝細胞脂肪化（単細胞）
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

②　2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 60 匹、うち、一群雌雄各 10 匹：12 か月と

殺群）を用いて混餌（代謝物 M17：0、12.5、50 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与し、2 年間発がん性試験が実施された。

表 48　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		12.5 ppm	50 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	12.8	51.7
	雌	5.1	20.3	80.0

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

血液生化学的検査では、雄の全投与群において TG の減少が 12 及び 24 か月時に認められた。12 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び背景データに比べ対照群が高値を示していたことから、偶発的な変化であると考えられた。また、24 か月時における TG の減少は、明らかな用量相関性がないこと及び各投与群の個体値はいずれも背景データ値の範囲内にあることから、偶発的な変化であると考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 ppm（雄：3.1 mg/kg 体重/日、雌：5.1 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 61）

表 49　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝比重量増加	・肝細胞肥大（12 カ月時のみ）
50 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞脂肪化	・小葉中心性肝細胞脂肪化
12.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）生殖発生毒性試験

① 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び 640 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	160 ppm	640 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	10.4	42.6
		雌	3.0	12.0	49.5
	F_1 世代	雄	2.5	10.0	41.2
		雌	4.8	18.6	72.6

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

親動物では 640 ppm 投与群において難産が認められた（P 世代で 4 例、F_1 世代で 3 例）。

児動物においては、640 ppm 投与群 F_1 動物の剖検所見で、腎盂拡張、尿管拡張及び肝肥大の発生頻度が出生 0～4 日後の児動物で増加したが、哺乳 21 日後の児動物及び F_2 動物には認められなかったので、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 160 ppm 投与群の雄（P 及び F_1）で肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）、640 ppm 投与群の雌（P 及び F_1）で難産、肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）等、児動物では 640 ppm 投与群の雌雄で同腹児数減少、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 40 ppm（P 雄：2.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 160 ppm（P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：18.6 mg/kg 体重/日）、児動物は雌雄とも 160 ppm（P 雄：10.4 mg/kg 体重/日、F_1 雄：10.0 mg/kg 体重/日、P 雌：12.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：18.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 62）

表 51　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	640 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・難産、切迫と殺（4 例） ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死	・体重増加抑制	・難産、切迫と殺（3 例） ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化） ・肝細胞壊死
	160 ppm 以上	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下毒性所見なし	・肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）	160 ppm 以下毒性所見なし
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	640 ppm	・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制		・同腹児数減少 ・出生 4 日後生存率減少 ・体重増加抑制	
	160 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

②　発生毒性試験（ラット）（ⅰ）

Wistar ラット（一群雌 25 匹：妊娠 21 日帝王切開群、一群雌 10 匹：妊娠 16 日帝王切群）の妊娠 6～15 日に経口（代謝物 M17：0、10、30 及び 100 mg/kg

体重/日、溶媒：0.5%CremophorEL 水溶液）投与する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 52 に示されている。

妊娠 16 日で帝王切開した母動物については、肝機能検査（ALT 及び AST 測定）及び肝の病理組織学的検査を実施した、その結果、ALT 及び AST 活性に影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で第 14 肋骨の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 63）

表 52　発生毒性試験（ラット）（ⅰ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 [a,b] ・摂餌量減少 [a,b] ・肝絶対及び比重量増加 [a] ・肝炎症巣程度増加 [a]、小葉中心性肝細胞肥大 [a]、小葉中心性肝細胞脂肪化 [a] ・着床後死胚数及び率増加 [b]、生存胎児数減少 [b]	
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・胸骨体、第 1 頚椎体、四肢の基節骨の不完全骨化又は未骨
10 mg/kg 体重/日以上		・第 14 肋骨増加

a：妊娠 16 日帝王切開群
b：妊娠 21 日帝王切開群

③　発生毒性試験（ラット）（ⅱ）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に経口（代謝物 M17：0、1 及び 3 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CremophorEL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験（ⅰ）[9. (6) ②] で 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において第 14 肋骨増加が認められ、胎児の無毒性量が設定できなかったので、無毒性量を得るために、さらに低用量を設定した。

母動物においては、検体投与の影響は認められなかった。

胎児における骨格検査で、3 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨の発生頻度が増加した（左側 25%、右側 26%）。しかし、この発生頻度は背景データ（左：5～32%、右：3～27%）の範囲内にあること、この変化を有する胎児をもつ母動物に有意差はなかったことから、この発生頻度増加は検体投与に関連しない偶発的な所見と考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 64）

④　発生毒性試験（ラット）<第 14 肋骨の再評価>

先に実施されたラットを用いた発生毒性試験(i)[9. (6)②]及び(ii)[9. (6)③]において、第 14 肋骨の発生頻度増加が認められたが、その程度については検査されていなかった。したがって、この第 14 肋骨の程度を骨格標本から再度精査した。

過剰肋骨の長さから、正常肋骨の半分以上の長さのものを過剰肋骨、それに満たない長さの点状あるいはコンマ状のものを痕跡とした。

第 14 肋骨の再評価の結果は表 53 に示されている。

表に示されているように、第 14 肋骨は各群ともほとんどが痕跡に分類された。過剰肋骨に分類されたのは、各群で 0～2 例であり、低頻度であった。この発生頻度に用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。また、痕跡については 3 mg/kg 体重/日投与群で発生頻度が増加したが、本試験の対照群の発生頻度と同等であること、及び背景データ内であること、さらに第 14 肋骨を有する胎児をもつ母動物数に有意差はないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。（参照 65）

表 53　発生毒性試験における第 14 肋骨の再評価

試験	本試験	追加試験		
投与群（mg/kg 体重/日）	0	0	1	3
各試験における検査胎児数	156	146	133	155
第 14 肋骨を有した胎児数	38	17	19	43
痕跡	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43(27.7%)
過剰肋骨	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.75%)	2 (1.3%)
計	35(22.4%)	16(11.0%)	19(14.3%)	43(27.7%)

⑤　発生毒性試験（ラット）（iii）

Wistar ラット（群構成は表 54 参照）の妊娠 6～15 日に経口（代謝物 M17：0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CremophorEL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発生毒性試験(i)[9. (6)②]において 10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた第 14 肋骨が、出生後の発育過程でどのように推移するかを調べる目的で実施された。したがって、妊娠 20 日の胎児（帝王切開群）と生後 6 週児（生育群）について、第 14 肋骨の発現が精査された。

表 54　発生毒性(ラット)(iii)における群構成

投与量（mg/kg 体重/日）	0	30*
帝王切開群	15	16
生育群	15	23

*：当初、各群 30 匹で開始したが死亡や十分な児動物が得られなかったことから 9 匹を追加した。

母動物においては、帝王切開群及び生育群ともに一般状態、体重変化、摂餌量、剖検所見、受胎率及び妊娠率に検体投与の影響は認められなかった。帝王切開群、生育群ともに哺育率が減少した。これは、生後 6 日以内に 21 匹中 5 匹の雌の同腹児が全て死亡したことによるものであった。そのほかに、帝王切開群では胎盤重量増加、数例に胎盤のうっ血及び壊死状の辺縁部、また、生育群では同腹児減少がみられ、その後も児動物の死亡が認められ、これらの児動物ではミルクスポットがみられなかったことから、母動物の哺育能への影響が示唆された。

児動物では、生育群の哺育 21 日の生存率が 30 mg/kg 体重/日投与群で減少した。

胎児における骨格検査で、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で全ての胎児において、第 14 の位置に痕跡又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった（痕跡：対照群 50.0%、投与群 57.1%、過剰肋骨：対照群 7.1%、投与群 42.9%）。また、第 15 及び 16 位においても 30 mg/kg 体重/日投与群では低頻度に痕跡が認められた。第 14 肋骨の発生頻度増加以外にも、口蓋裂、前肢の骨異形成、胸骨や舌骨等での骨化遅延が認められた。生育群において、第 14 の位置に痕跡又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は有意に高かった（痕跡：対照群 15.4%、投与群 18.8%、過剰肋骨：対照群 0%、投与群 56.3%）。しかし、第 15 及び 16 位には痕跡はなかった。

生後 6 週時の結果と帝王切開時の結果を比較すると、過剰肋骨の頻度に差はみられなかったが、痕跡については、対照群及び投与群ともに生後 6 週時において発生頻度が減少した。また、投与群で低頻度ながら発現していた第 15 及び 16 位の痕跡も生後 6 週時には認められなかった。

本試験において、妊娠 20 日にみられる肋骨の痕跡（コンマ状及び点状）は生後の発育過程でその多くが消失することが示唆された。また、過剰肋骨は発育過程でほとんど消失しないと考えられた。（参照 66）

⑥ 発生毒性試験（ウサギ）

Hymalayan ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に経口（代謝物 M17：0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CremophorEL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で 3 例に血液様排泄物（全吸収胚あるいはほとんどが吸収胚であったことに関連）、体重増加抑制、肝の病理組織学的検査において肝細胞肥大、受胎率減少、着床後死胚数及び死胚率増加及び生存胎児数の減少が認められた。

10 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓のクッパー細胞集簇、円形細胞浸潤（限局性）及び肝細胞細胞質の好酸性化が認められた。

2 及び 10 mg/kg 体重/日投与群においては、着床後死胚数及び死胚率の増加が認められたが、用量相関性がないこと及び背景データ内であることから、これらの変化については検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で 5 例（2 腹）に口蓋裂、10 mg/kg 体重/日投与群で 2 例に重複奇形（2 腹）及び 5 例（3 腹）に関節湾曲が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形を有する 1 腹当たりの胎児数が増加した（対照群：0.13、10 mg/kg 体重/日投与群：0.54、50 mg/kg 体重/日投与群：0.70）。関節彎曲については、10 mg/kg 体重/日投与群で 5 例、50 mg/kg 体重/日投与群で 1 例の発生であり、用量相関性がないこと、及び背景データとの比較により、胎児単位では僅かに高値（背景データ最高値：5.6%、本試験：7.6%）を示したが、腹単位では背景データ以下であった（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）ことから、検体投与との関連性は低いものと考えられた。口蓋裂については、胎児単位及び腹単位とも背景データより高値を示した。口蓋裂の認められた 50 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物に体重増加抑制、肝細胞肥大等の母毒性が認められた。また、口蓋裂は、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える投与量でその発生が増加しやすい奇形の 1 つであると考えられている。したがって、本試験で認められた口蓋裂の増加は、自然発生性の奇形が検体投与に起因した母毒性によって増幅されたものと考えられた。

その他の奇形及び変異の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 67）

⑦ 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～哺育 21 日に混餌（代謝物 M17：0、40、160 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 55 を参照）投与する発達神経毒性試験が実施された。

表 55　発達神経毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		40 ppm	160 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	15.1	43.3
	哺乳期間	8.1	35.7	105

母動物において、500 ppm 投与群では、繁殖率の低下、妊娠期間の延長及び3例に難産（死亡胎児を有していた。妊娠22日にと殺。）が認められた。妊娠13及び20日に実施したFOBでは検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、500 ppm 投与群の3母動物で各1例の死産児が認められた。160 ppm 以上投与群において不正咬合（腹側切歯）、500 mg/kg 体重/日投与群において吻合部（鼻口部）の変位が認められた。しかし、これらの異常の発生頻度増加については、代謝物 M17[9. (5)①]及び親化合物[8. (6)①]の 2 つの繁殖試験において再現性がみられなかったこと及び認められた不正咬合の発生頻度の状況から、遺伝的なバリエーションが原因で発現した可能性が高いことから、これらの所見は検体投与に起因したものではないと考えられた。その他の検査項目（体重変化、性成熟指標、FOB、自発運動量及び移動運動量、聴覚性驚愕反応、受動的回避、水迷路、眼科学的検査、剖検、脳の肉眼的及び組織学的形態計測ならびに病理組織検査）に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 500 ppm 投与群で繁殖率の低下及び難産動物が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 160 ppm(15.1 mg/kg 体重/日)、児動物で 500 ppm(43.3 mg/kg 体重/日）と考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 68）

（６）遺伝毒性試験

代謝物 M17 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由来卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 56 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 69～73）

表 56 遺伝毒性試験概要（代謝物 M17）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	8~5,000 μg/プレート（+/-S9） 150~2,400 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	5~60 μg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来卵巣細胞（CHO）	4 時間処理： 5~125 μg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験（*Hprt* 前進突然変異試験）	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）	5 時間処理： 12.5~250 μg/mL (-S9) 50~500 μg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	350 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与） 投与後 16、24、48 時間後	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１０．代謝物 M07 のカリウム塩を用いた毒性試験

（１）急性毒性試験

代謝物 M07 のカリウム塩の Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）を用いた急性経口毒性試験が実施された。代謝物 M07 のカリウム塩の LD_{50} は雄で>200 mg/kg 体重、雌で 200～2,000 mg/kg 体重であった。2,000 mg/kg 体重投与群の雌で不調和歩行、負荷呼吸、活動性及び反応性低下が認められ、3 例全例が投与翌日までに死亡した。200 mg/kg 体重投与群では雌雄とも死亡例は認められなかった。（参照 74）

（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（代謝物 M07 のカリウム塩：0、30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 57 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	8.7	34.3	136
	雌	2.6	9.7	40.4	163

雌においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。雄においては、2,000 ppm 投与群において膀胱の移行上皮過形成の発生頻度増加が認められた。また、2,000 ppm 投与群で EH 及び UDP-GT、500 ppm 以上投与群で GST の増加が認められたが、肝重量の変動又は肝の形態

学的変化が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験における無毒性量は、雄で 500 ppm（34.3 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（163 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 75）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（代謝物 M07 のカリウム塩：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CremophorEL 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、全吸収胚動物（3 例）、着床後死胚数及び死胚率増加が認められた。

児動物において、750 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び四肢の指骨の未骨化の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 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 76）

（４）遺伝毒性試験

代謝物 M07 のカリウム塩の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 58 に示されているとおり、陰性であった。（参照 77）

表 58　遺伝毒性試験概要（代謝物 M07）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１１．その他の代謝物

（１）急性毒性試験

代謝物 M08、M24、M25 及び M47 のアグリコンのラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 59 に示されている。（参照 78～81）

表 59　急性毒性試験結果概要（代謝物）

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD50（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M08	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び負荷呼吸 2,000 mg/kg 体重で雄 1 例死亡
代謝物 M24	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	活動性低下、反応性低下、不調和歩行及び負荷呼吸 死亡例なし
代謝物 M25	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	立毛、活動性低下、反応性低下及び不調和歩行 死亡例なし
代謝物 M47 のアグリコン	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌：流涎 雄：症状なし 死亡例なし

*：溶媒として 2%CremophorEL 水溶液を用いた。

（2）変異原性試験

プロチオコナゾールの代謝物 M08、M24 、M25 及び M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 60 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 82～85）

表 60　遺伝毒性試験概要（代謝物）

被検物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M08	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) 1.6~500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M24			16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M25			16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 M47 のアグリコン			16~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9) 4~256 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロチオコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（とうもろこし及びばれいしょ）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したプロチオコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロチオコナゾールの吸収及び排泄は速やかであり、投与放射能は定量的に糞尿中に排泄された。吸収率は少なくとも 93%と算出された。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であった。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝物は M03、M04（胆汁中）及び M17（糞中）であり、主要代謝経路は、グルクロン酸抱合による M03 及び M04 の生成、脱イオウによる M17 の生成、M17 のフェニル基の酸化的水酸化とそれに続く抱合化と推定された。

^{14}C で標識したプロチオコナゾールの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験において、主要排泄経路は尿中であり、乳汁中への排泄は極めて少なかった。可食部の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かったが、脂肪及び筋肉では低かった。乳汁中の残留放射能の主要成分は M03、可食部における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であった。

^{14}C で標識したプロチオコナゾールの植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、茎葉部の主要代謝物は M17 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び M17 とも検出されず、主要成分は M41 及び M43 であった。らっかせいの子実における主要代謝物は M41 及び M42 であった。主要代謝経路は、脱イオウによる M17 の生成、M17 のフェニル基の酸化的水酸化又は水酸化とそれに続く抱合化と推定された。

穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 合量の最大残留値は、えんどうまめ（種子）の 0.68 mg/kg であった。

畜産物残留試験の結果、プロチオコナゾール投与では、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 がそれぞれ腎臓で最大 0.551 μg/g、0.011 μg/g 及び 0.234 μg/g 検出され、M17 投与では、M17 及び M20 がいずれも腎臓で最大 0.28 μg/g、M21 が肝臓で最大 0.93 μg/g 検出された。いずれの成分も乳汁中の残留量は 0.007 μg/g 以下であった。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与（原体）による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症増悪化等）及び甲状腺（T_4 低下）に認められた。神経毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットでは小眼球症及び第 14 肋骨の増加が認められた。小眼球症は母体毒性の発現する用量での発生であり、第 14 肋骨の増加は、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲

を僅かに上回る程度であった。また、ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、プロチオコナゾールに催奇形性はないと考えられた。

プロチオコナゾールの代謝物 M17 においても、各種毒性試験が実施され、M17 投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験において、母動物に難産及び死産児数増加が、発生毒性試験においてラットでは第 14 肋骨の増加、ウサギでは口蓋裂の増加が認められた。ラットの第 14 肋骨の増加については、そのほとんどが痕跡に分類され、発生頻度は背景データの範囲内であった。ウサギの口蓋裂の増加については、ラットよりウサギの方が発生率が高く、母動物に毒性的影響を与える用量でその発生が増加しやすい奇形の 1 つであると考えられている。したがって、母動物に影響の認められない用量において閾値の設定が可能であった。

代謝物 M17 はプロチオコナゾール（親化合物）に比べて毒性が強く、作物への残留も多いと考えられたこと等から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 61 に、原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 のカリウム塩の無毒性量の比較は表 62 に示されている。

表 62 に示されているように、無毒性量の比較では代謝物 M17 の方が原体に比べて概して低く、最も低い無毒性量は慢性毒性/発がん性併合試験の雄ラットの 1.1 mg/kg 体重/日であった。植物体内運命試験では M17 の方が未変化のプロチオコナゾールよりも多く存在していること及び次世代への影響が M17 でより明らかに認められることを勘案して、M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が代謝物 M17 のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.011 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	代謝物 M17 の慢性毒性/ 発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

表 61　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：着色尿、自発運動量、移動運動量減少等 (神経毒性は認められない)
	1 年間慢性毒性試験	雄：50 雌：50	雄：750 雌：750	雌雄：体重増加抑制、肝細胞細胞質好酸性化等
	2 年間発がん性試験	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雄：肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F_1 雄：10 F_1 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F_1 雄：100 F_1 雌：100	親動物 P 雄：100 P 雌：750 F_1 雄：100 F_1 雌：750 児動物 P 雄：750 P 雌：750 F_1 雄：750 F_1 雌：750	親動物 雄：肝絶対及び比重量増加又は体重増加抑制 雌：着床数減少、体重増加抑制等 児動物： 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性試験 (i)	母動物：80 胎児：500	母動物：500 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等
	発生毒性試験 (ii)	母動物：80 胎児：80	母動物：750 胎児：750	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：第 14 肋骨発生頻度増加
	発生毒性試験 (iii)	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等
	18 か月間発がん性試験	雄：10 雌：10	雄：70 雌：70	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：350 胎児：350	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1)]
				(催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：間質性腎炎等
	1 年間慢性毒性試験	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雄：体重増加抑制、腎慢性炎症等 雌：腎結晶様物質沈着

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

表 62　原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 のカリウム塩の無毒性量の比較

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
		原体	M17	代謝物 M07 のカリウム塩
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：100 雌：100	雄：2.2 雌：12.4	雄：34.3 雌：163
	90 日亜急性神経毒性試験	雄：100 雌：100		
	1 年間慢性毒性試験	雄：50 雌：50		
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：5 雌：5 (発がん性試験)	雄：1.1 雌：1.6 (併合試験)	
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：10 P 雌：100 F_1 雄：10 F_1 雌：100 児動物 P 雄：100 P 雌：100 F_1 雄：100 F_1 雌：100	親動物 P 雄：2.7 P 雌：12.0 F_1 雄：2.5 F_1 雌：18.6 児動物 P 雄：10.4 P 雌：12.0 F_1 雄：12.0 F_1 雌：18.6	
	発生毒性試験	母動物： 80 胎児：80	母動物：30 胎児：3	親動物：150 胎児：150
	発達神経毒性試験		親動物：15.1 児動物：43.3	

マウス	90日間 亜急性毒性試験	雄：25 雌：25	雄：11.5 雌：16.0未満	
	18か月間 発がん性試験	雄：10 雌：10 （18カ月間）	雄：3.1 雌：5.1 （2年間）	
ウサギ	発生毒性試験	親動物：80 胎児： 80	親動物：2 胎児：2	
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雄：25 雌：25	雄：7.81 雌：8.53	
	1年慢性毒性 試験	雄：5 雌：5 （1年間）	雄：10.1 雌：11.1 （30週間）	

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	名称	化学名
M01	プロチオコナゾールのラクトシド	(*R,S*)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンのラクトシド
M02	*N*-グルクロニド	(*R,S*)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの *N*-グルクロニド
M03	*S*-グルクロニド	(*R,S*)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの *S*-グルクロニド
M04	*O*-グルクロニド	(*R,S*)-2-[-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオンの *O*-グルクロニド
M05	ジスルフィド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-[5-({1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル}ジスルファニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-オール
M06	*S*-メチル	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-[5-(メチルスルファニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-オール
M07	スルホン酸	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M08	トリアゾリノン	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン
M09	4-ヒドロキシ	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M10	4-ヒドロキシのグルクロニド	2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M11	ヒドロキシのグルクロニド	ー （ヒドロキシのグルクロニド）
M12	ヒドロキシ-スルホン酸のグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-n-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド （n＝3, 4, 5 又は 6）
M13	ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルコシド	ー （ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルクロニド）
M14	ジヒドロキシ-ジエン	ー （代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学

		名を以下に示す) 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
M15	ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸	― (代表として 3,4-ジヒドロキシ-ジエン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M16	ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸	― (代表として 3,4-ジヒドロキシ-オレフィン-スルホン酸の化学名を以下に示す) 1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸
M17	脱チオ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール
M18	脱チオのグルクロニド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのグルクロニド
M19	脱チオマロニルグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノールのマロニルグルコシド
M20	脱チオ-3-ヒドロキシ	2-クロロ-3-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M21	脱チオ-4-ヒドロキシ	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M22	脱チオ-4-ヒドロキシのグルクロニド	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノールのグルクロニド
M23	脱チオ-6-ヒドロキシ	3-クロロ-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール
M24	脱チオ-α-ヒドロキシ	2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール
M25	脱チオ-α-アセトキシ	酢酸 2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル
M26	脱チオ-ヒドロキシ	m-クロロ-n-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M27	脱チオ-ヒドロキシのグルクロニド	― ([M26]のグルクロニド)

M28	脱チオ-ヒドロキシの配糖体（グルコシド又はマロニルグルコシド）	— （[M26]の配糖体（グルコシド又はマロニルグルコシド））
M29	脱チオ-ヒドロキシのマロニルグルコシド	— （[M26]のマロニルグルコシド）
M30	脱チオ-4,5-ジヒドロキシ	4-クロロ-5-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジオール
M31	脱チオ-ジヒドロキシ	— （脱チオ-ジヒドロキシ（水酸基の位置が特定されず））
M32	脱チオ-ジヒドロキシのグルクロニド	— （[M31] のグルクロニド）
M33	脱チオ-ジヒドロキシの配糖体（マロニルグルコシド）	— （[M31]の配糖体（マロニルグルコシド））
M34	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエン	— （代表として脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンの化学名を以下に示す） 3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M35	脱チオ-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	— （[M34]のグルクロニド）
M36	脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン	— （脱チオ-ヒドロキシジエニルシステイン）
M37	脱チオジヒドロキシオレフィンのグルコシド	— （脱チオ-ジヒドロキシ-オレフィンのグルコシド）
M38	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ のグルクロニド	— （脱チオ-ヒドロキシ-メトキシのグルクロニド）
M39	脱チオ-フェニル-システイン	*S*-{m-クロロ-n-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェニル}システイン (m, n) = (2, 3), (3, 4), (3, 2)又は(4, 3)
M40	1,2,4-トリアゾール	1*H*-1,2,4-トリアゾール
M41	トリアゾリルアラニン（TA）	3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン
M42	トリアゾリルヒドロキシプロピオン酸（THPA）	2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
M43	トリアゾリル酢酸（TAA）	1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
M44	トリアゾリルエタノール	1-(1-クロロシクロプロピル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M45	トリアゾリルエタノールグルコシド	— （[M44]のグルコシド）
M46	トリアゾリルスルホン酸エタノールのグルコシド	1-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシエチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-スルホン酸のグルコシド
M47	ベンジルプロピルジオールのグルコシド	2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)プロパン-1,2-ジオールのグルコシド
M48	チオシアネート	チオシアネート
M49	チアゾシン	6-(1-クロロシクロプロピル)-6,7-ジヒドロ-5*H*-[1,2,4]トリアゾロ[5,1-b][1,3]ベンゾチア

		ゾシン-6-オール
M50	2-クロロ安息香酸	2-クロロ安息香酸
M51	脱チオテトラヒドロキシオレフィン	5-クロロ-6-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-5-エン-1,2,3,4-テトラオール
M52	脱チオテトラヒドロキシオレフィンのグルクロニド	― ([M51]のグルクロニド)
M53	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ	― (脱チオ-ヒドロキシ-メトキシ)
M54	プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体	― (プロチオコナゾール-ヒドロキシの硫酸抱合体)
M55	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエン	3-クロロ-4-[2-(1-クロロシクロプロピル)-2-ヒドロキシ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]シクロヘキサ-3,5-ジエン-1,2-ジオール
M56	脱チオ-3,4-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニド	― ([M55]のグルクロニド)
M57	脱チオ-3-ヒドロキシのグルクロニド	― ([M20]のグルクロニド)
M58	脱チオ-4,5-ジヒドロキシのグルクロニド	― ([M30]のグルクロニド)
M59	脱チオ-ヒドロキシの硫酸抱合体	― ([M26]の硫酸抱合体)
M60	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシの硫酸抱合体	― ([M53]の硫酸抱合体)
M61	脱チオ-ジヒドロキシの硫酸抱合体	― ([M31]の硫酸抱合体)

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
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	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシド水酸化酵素
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
Glu	グルコース（血糖）
GST	グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン-*N*-脱メチル酵素活性
Neu	好中球
O-DEM	*p*-ニトロアニソール-*O*-脱メチル酵素活性
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_4	テトラヨードサイロニン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験>

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.123- 0.203	0.0438- 0.0720	36	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					40	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					46	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					50	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.202	0.0778- 0.126	35	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					39	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					44	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1350- 0.2110	0.06136- 0.1005	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.129- 0.206	0.0446- 0.0706	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.130- 0.196	0.0691 - 0.116	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.128- 0.207	0.0647 - 0.103	41	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.123- 0.203	0.0991- 0.158	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.120- 0.198	0.0644- 0.102	10	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.127- 0.201	0.0836- 0.135	35	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.201	0.0454- 0.0720	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.127- 0.202	0.0670- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦]	1	2	0.126- 0.202	0.0678- 0.108	39	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.126- 0.201	0.0710- 0.112	46	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.03 <0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1440- 0.2000	0.06122- 0.1005	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.126- 0.196	0.0900- 0.138	32	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.129- 0.202	0.0679- 0.106	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.130- 0.203	0.0933- 0.147	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1260- 0.2110	0.04314- 0.07029	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1270- 0.2020	0.03151- 0.05143	30	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.05
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.123- 0.205	0.0794- 0.120	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2001 年	1	2	0.126- 0.199	0.0395- 0.0622	37	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1330- 0.2100	0.03167- 0.05059	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1319- 0.2070	0.0319- 0.05038	49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1290- 0.1970	0.1181- 0.1826	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1250- 0.2010	0.03168- 0.05076	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1260- 0.1950	0.03166- 0.05039	53	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
小麦 「玄麦」 2000 年	1	2	0.1280- 0.2040	0.1141- 0.1835	43	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1260- 0.2010	0.04242- 0.06738	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1270- 0.2000	0.03185- 0.05037	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1260- 0.2000	0.03165- 0.05099	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1240- 0.2050	0.03151- 0.05044	31	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1250- 0.1980	0.03181- 0.04979	35	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02 <0.02
小麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1260- 0.2000	0.03154- 0.05070	30	1	0.03
						2	0.06
						平均	0.05
大麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	32	1	0.04
						2	0.04
						平均	0.04
					37	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.04
					44	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.05
					47	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.03 <0.02
大麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.1280- 0.2020	0.06214- 0.09726	36	1	0.03
						2	0.02
						平均	0.03
					39	1	0.05
						2	0.04
						平均	0.04
					45	1	0.03
						2	0.03
						平均	0.03
					49	1	0.04
						2	0.02
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000 年	1	2	0.124- 0.206	0.0460- 0.0700	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.131- 0.206	0.0461- 0.0732	48	1	0.09
						2	0.08
						平均	0.09
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.126- 0.195	0.0452- 0.0724	71	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.203	0.0455- 0.0723	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.212	0.0444- 0.0750	36	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.128- 0.202	0.0676- 0.107	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.204	0.0452- 0.0727	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.126- 0.201	0.0450- 0.0715	44	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.03
大麦 [玄麦]	1	2	0.131- 0.197	0.0384- 0.0653	57	1	0.02
						2	<0.02
						平均	0.02 <0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1260- 0.2060	0.03190- 0.05066	36	1	0.14
						2	0.13
						平均	0.14
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1280- 0.1940	0.03206- 0.05075	32	1	0.14
						2	0.16
						平均	0.15
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1310- 0.2020	0.1152- 0.1833	43	1	0.05
						2	0.06
						平均	0.06
大麦 [玄麦]	1	2	0.1270- 0.2040	0.1158- 0.1826	65	1	0.02
						2	0.03
						平均	0.03
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1240- 0.2010	0.03156- 0.05085	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2010	0.03154- 0.05012	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2000	0.1162- 0.1838	34	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.1390- 0.2110	0.1383- 0.2110	71	1	<0.02
						2	n.a.
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
大麦 [玄麦] 2001年	1	2	0.1330- 0.2120	0.1325- 0.2109	71	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1240- 0.2052	0.1150- 0.1832	52	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2090	0.06331- 0.1016	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1290- 0.2090	0.1130- 0.1833	33	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02 <0.02
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1270- 0.2010	0.03201- 0.05109	30	1	0.05
						2	0.09
						平均	0.07
大麦 [玄麦] 2000年	1	2	0.1390- 0.2090	0.281- 0.465	36	1	0.10
						2	0.11
						平均	0.11
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.203- 0.210	0.111- 0.112	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.201	0.142- 0.161	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.202	0.149- 0.150	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.209	0.115- 0.143	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.152- 0.154	11	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.152- 0.155	12	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.205	0.112- 0.118	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.205	0.107- 0.131	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.200	0.128- 0.142	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.204- 0.205	0.126- 0.143	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.199- 0.203	0.110- 0.120	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.202	0.114	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.202	0.107- 0.108	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.197- 0.202	0.109- 0.119	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.200- 0.204	0.109- 0.167	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.201- 0.205	0.133- 0.136	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.195- 0.203	0.123- 0.125	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.193- 0.201	0.146- 0.153	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.192- 0.202	0.160- 0.179	0	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					20	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					27	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
とうもろこし [子実] 2006年	1	4	0.196- 0.201	0.110- 0.119	0	1	0.053
						2	0.040
						平均	0.05
					7	1	0.075
						2	0.049
						平均	0.06
					14	1	0.055
						2	0.069
						平均	0.06
					21	1	0.031

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						2	0.038
						平均	0.04
					28	1	0.065
						2	0.066
						平均	0.07
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					122	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					118	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					110	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					128	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					124	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	91	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					133	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎] 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					136	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
ばれいしょ [塊茎]	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
2005 年					148	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					28	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					35	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.151- 0.154	0.115- 0.117	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					13	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					27	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					34	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.1421- 0.1499	0.1006- 0.1053	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.1496- 0.1569	0.0972- 0.1020	20	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.06 <0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.1497- 0.1573	0.0767- 0.0957	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.1493- 0.1503	0.1069- 0.1082	21	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06 <0.05
だいず [種子] 2004 年	1	3	0.1493- 0.1525	0.1030- 0.1085	23	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.07

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
							<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1499- 0.1504	0.1092- 0.1106	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1490- 0.1491	0.159- 0.159	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.1501- 0.1508	0.0847- 0.0852	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1506- 0.1554	0.0999- 0.1045	20	1	0.14
						2	0.10
						平均	0.12
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1478- 0.1512	0.1102- 0.1176	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1488- 0.1500	0.0798- 0.0802	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子]	1	3	0.1464- 0.1477	0.0940- 0.0954	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1497- 0.1520	0.0927- 0.1178	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1496- 0.1521	0.0935- 0.0972	20	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1489- 0.1503	0.0877- 0.0887	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1503- 0.1510	0.155- 0.161	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず [種子] 2004年	1	3	0.1481- 0.1499	0.09297- 0.09875	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002年	1	3	0.201- 0.205	0.0928- 0.105	0	1	0.32
						2	0.29
						平均	0.31
					4	1	0.43
						2	0.40
						平均	0.42
					7	1	0.29
						2	0.33
						平均	0.31
					14	1	0.28
						2	0.29

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						平均	0.29
					21	1	0.31
						2	0.37
						平均	0.34
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.191- 0.209	0	1	0.12
						2	0.10
						平均	0.11
					3	1	0.06
						2	0.06
						平均	0.06
					7	1	<0.05
						2	0.05
						平均	0.05 <0.05
					15	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06 <0.05
					22	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.06 <0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.202- 0.205	0.0998- 0.105	7	1	0.12
						2	0.12
						平均	0.12
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.199-0.202	0.105- 0.106	7	1	0.10
						2	0.12
						平均	0.11
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.198- 0.210	0.0715- 0.0719	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.196- 0.201	0.0766- 0.0768	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.201- 0.202	0.108- 0.108	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.199- 0.206	0.0927- 0.0958	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.203- 0.206	0.201- 0.202	7	1	<0.05
						2	0.08
						平均	0.08 <0.05
えんどうまめ ［種子］ 2002年	1	3	0.197- 0.205	0.181- 0.203	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ	1	3	0.195-	0.0848-	7	1	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
[種子] 2002 年			0.201	0.177		2	<0.05
						平均	<0.05
えんどうまめ [種子] 2002 年	1	3	0.199- 0.202	0.179- 0.183	7	1	0.66
						2	0.52
						平均	0.59
えんどうまめ [種子] 2002 年	1	3	0.201- 0.203	0.182- 0.183	8	1	0.64
						2	0.68
						平均	0.66
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.203- 0.211	0.106- 0.108	0	1	0.16
						2	0.11
						平均	0.14
					7	1	0.10
						2	0.05
						平均	0.08
					14	1	0.09
						2	0.05
						平均	0.07
					21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.196- 0.240	0.0667- 0.0767	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.203- 0.206	0.115- 0.214	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.197- 0.210	0.138- 0.142	8	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.198- 0.204	0.0719- 0.0720	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.194- 0.204	0.199- 0.200	7	1	0.14
						2	0.12
						平均	0.13
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.196- 0.204	0.102- 0.139	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002 年	1	3	0.202- 0.204	0.0846- 0.200	7	1	0.20
						2	0.29
						平均	0.25
小豆類	1	3	0.198-	0.0796-	7	1	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
(乾燥子実) [種子] 2002年			0.205	0.0873		2	<0.05
						平均	<0.05
小豆類 (乾燥子実) [種子] 2002年	1	3	0.202	0.0714- 0.0866	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202	0.137- 0.148	7	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					21	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					28	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.203- 0.208	0.0962- 0.107	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.203	0.0702- 0.0776	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.199	0.0707- 0.0778	13	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.197- 0.203	0.148- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.204	0.158- 0.165	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.154- 0.171	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.207	0.0601- 0.0670	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.204	0.133- 0.141	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい	1	4	0.201-	0.0576-	14	1	<0.02

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
[子実] 2000年			0.206	0.0645		2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.201- 0.203	0.0575- 0.0643	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
らっかせい [子実] 2000年	1	4	0.202- 0.211	0.154- 0.161	15	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.201- 0.204	0.147- 0.149	0	1	0.07
						2	0.07
						平均	0.07
					7	1	0.08
						2	0.24
						平均	0.16
					13	1	0.13
						2	<0.05
						平均	0.13 <0.05
					20	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.07 <0.05
					27	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.06 <0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.203- 0.208	0.197- 0.204	6	1	0.12
						2	0.22
						平均	0.17
					14	1	0.14
						2	0.08
						平均	0.11
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.200- 0.214	0.210- 0.235	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004年	1	3	0.199	0.212	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.201	0.177	6	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.196- 0.201	0.138- 0.143	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.202- 0.208	0.136- 0.140	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.199- 0.203	0.108- 0.110	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.200- 0.202	0.112- 0.143	7	1	0.13
						2	0.07
						平均	0.10
					14	1	0.06
						2	0.08
						平均	0.07
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.194- 0.208	0.114- 0.118	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	0.07
						2	<0.05
						平均	0.07 <0.05
てんさい [根部]	1	3	0.199- 0.202	0.192- 0.201	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
てんさい [根部] 2004 年	1	3	0.198- 0.202	0.108- 0.115	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
					14	1	<0.05
						2	<0.05

作物名 [分析部位] 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
						平均	<0.05
なたね [種子] 2000年	1	2	0.201- 0.202	0.0717- 0.0762	50	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					54	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					59	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					64	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2080	0.1005- 0.1018	41*	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
						1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
						1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
						1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1980- 0.2090	0.1830- 0.1841	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1824- 0.1826	54	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.202	0.1828- 0.1831	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2000- 0.2040	0.1830- 0.1846	59	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1930- 0.2010	0.0507- 0.0509	61	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1990- 0.2020	0.1825- 0.1843	63	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.2020- 0.2050	0.1839- 0.1840	69	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね [種子] 2000年	1	2	0.1960- 0.2040	0.1009- 0.1010	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 圃場数	使用 回数	処理量 (kg ai/ha)	処理濃度 (kg ai/hL)	PHI (日)	反復	残留量 (ppm)
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.2060- 0.2110	0.1828- 0.1836	56	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.1930- 0.2030	0.1822- 0.1832	71	1	0.03
						2	<0.02
						平均	0.03 <0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.197	0.1003- 0.1004	36	1	0.02
						2	0.05
						平均	0.04
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.2010- 0.2030	0.1835- 0.1839	83	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.1970- 0.1990	0.1819- 0.1841	73	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.1960- 0.2000	0.1832- 0.1842	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2001 年	1	2	0.201- 0.202	0.0746- 0.0809	78	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.203- 0.214	0.0717- 0.0728	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.204- 0.210	0.0734- 0.0752	36	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.198- 0.202	0.123- 0.130	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.194- 0.205	0.114- 0.117	37	1	0.07
						2	0.10
						平均	0.09
なたね ［種子］ 2000 年	1	2	0.2000- 0.2030	0.1813- 0.1829	58	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

・処理製剤はフロアブル剤使用

＜別紙 4：畜産物残留試験＞

（1）乳牛①

表 1　乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量	投与日数	残留値（μg/g）			
		プロチオコナゾール	M09	M17	合計
99.8 ppm	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	4	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	10	0.003	<0.003	<0.001	<0.005
	12	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	16	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	18	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	20	0.003	<0.003	<0.001	<0.005
	22	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	24	0.006	<0.003	<0.001	<0.005
	26	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
	28	0.004	<0.003	<0.001	<0.005
29.5 ppm	0	<0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	4	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	10	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	12	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	16	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	18	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	20	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	22	0.001	<0.003	<0.001	<0.005
	24	0.002	<0.003	<0.001	<0.005
	26	0.002	<0.003	<0.001	<0.005
	28	0.001	<0.003	<0.001	<0.005

表 2　臓器・組織中における残留値（μg/g）

臓器・組織	投与量	プロチオコナゾール	M09	M17	合計
筋肉	9.9 ppm	-	—	—	—
	29.8 ppm	0.002	0.001	0.001	<0.01
	99.5 ppm	0.006	0.001	0.002	0.01
肝臓	9.9 ppm	0.047	0.005	0.047	0.10
	29.8 ppm	0.107	0.010	0.162	0.28
	99.5 ppm	0.047	0.005	0.047	0.80
腎臓	9.9 ppm	0.053	0.003	0.015	0.07
	29.8 ppm	0.148	0.005	0.054	0.21
	99.5 ppm	0.551	0.011	0.234	0.80
脂肪	9.9 ppm	<0.012	<0.005	<0.008	<0.05
	29.8 ppm	0.014	<0.005	<0.008	<0.05
	99.5 ppm	0.029	0.006	0.013	<0.05

（2）乳牛②

表１　乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量	投与日数	残留値（μg/g）			
		M17	M20	M21	合量
100 ppm	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	3	<0.004	0.006	<0.004	0.010
	5	<0.004	0.005	<0.004	0.010
	7	<0.004	0.006	<0.004	0.012
	10	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	12	<0.004	0.005	<0.004	0.010
	14	<0.004	0.005	<0.004	0.011
	17	<0.004	0.006	<0.004	0.009
	19	<0.004	0.006	<0.004	0.010
	21	<0.004	0.005	<0.004	0.008
	24	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	26	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	27	<0.004	0.005	<0.004	0.009
	28	<0.004	0.007	<0.004	0.012

注）4 及び 25 ppm 投与群の乳汁では全て定量限界未満（<0.004 μg/g）であった。

表２　臓器・組織中における残留値（μg/g）

臓器・組織	投与量	M17	M20	M21	合量
筋肉	4 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	25 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	100 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
肝臓	4 ppm	0.01	0.01	0.02	0.04
	25 ppm	0.05	0.03	0.15	0.22
	100 ppm	0.18	0.11	0.93	0.95
腎臓	4 ppm	0.01	0.01	0.01	0.01
	25 ppm	0.06	0.06	0.06	0.06
	100 ppm	0.28	0.28	0.28	0.28
脂肪	4 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	25 ppm	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	100 ppm	0.01	0.01	0.01	0.01

＜参照＞

1 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、一部公表
2 ラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME）（GLP対応）：Bayer社（ドイツ）、2001年、未公表
3 ラットにおける分布（雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA））（GLP対応）：Bayer社（ドイツ）、2001年、未公表
4 脱チオ[M17]のラットにおける薬物動態及び代謝研究（ADME）（GLP対応）：Bayer社（ドイツ）、2001年、未公表
5 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ベンゼン環標識）（GLP対応）：Bayer社（ドイツ）、2001年、未公表
6 プロチオコナゾールの家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（トリアゾール環標識）（GLP対応）：Bayer社（ドイツ）、2003年、未公表
7 脱チオ[M17]の家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（フェニル環標識）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2002年、未公表
8 種子処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
9 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2000年、未公表
10 散布処理後のプロチオコナゾールの小麦における代謝（トリアゾール環標識）（GLP対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
11 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝（ベンゼン環標識）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
12 プロチオコナゾールのらっかせいにおける代謝（トリアゾール環標識）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2003年、未公表
13 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝（ベンゼン環標識）（GLP対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
14 プロチオコナゾールのてんさいにおける代謝（トリアゾール環標識）（GLP対応）：バイエルクロップサイエンス社（米国）、2004年、未公表
15 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解（20℃）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2000年、未公表
16 プロチオコナゾールの好気土壌中における分解（20℃）（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、未公表
17 滅菌緩衝液中における加水分解（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、1998年、未公表
18 滅菌緩衝液中における水中分解（GLP対応）：バイエル社（ドイツ）、2001年、

未公表
19 作物残留試験成績：米国及びカナダ、2000～2001年、未公表
20 プロチオコナゾールの乳牛における残留試験（GLP対応）：Bayer CropScience（米国）、2006年、未公表
21 脱チオ[M17]の乳牛における残留試験（GLP対応）：Bayer CropScience（米国）、2001年、未公表
22 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1998年、未公表
23 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
24 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
25 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP対応）：Bayer Corporation（米国）、2000年、未公表
26 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（ドイツ）、1999年、未公表
27 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（ドイツ）、1999年、未公表
28 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
29 ラットに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
30 マウスに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999年、未公表
31 イヌに対する90日間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：Bayer Corporation（米国）、2001年、未公表
32 ラットを用いた13週間反復経口投与神経毒性試験（GLP対応）：Bayer Corporation（アメリカ）、2001年、未公表
33 ラットを用いた28日間反復経皮投与毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000年、未公表
34 ラットに対する慢性（1年反復経口投与）毒性試験（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000年、未公表
35 イヌに対する慢性（1年反復経口投与）毒性試験（GLP対応）：Bayer Corporation（米国）、2001年、未公表
36 ラットに対する発がん性試験（2年反復経口投与）（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001年、未公表
37 マウスに対する発がん性試験（18ヶ月反復経口投与）（GLP対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001年、未公表

38 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2001 年、未公表
39 ラットにおける催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1997 年、未公表
40 ラット（Wistar Hanover strain）における催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2004 年、未公表
41 ラットにおける催奇形性試験（経皮投与）（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2001 年、未公表
42 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：RCC（スイス）、1998 年、未公表
43 細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1996 年、未公表
44 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1996 年、未公表
45 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1996 年、未公表
46 ラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1998 年、未公表
47 ラット肝細胞を用いた in vivo 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999 年、未公表
48 マウスを用いた小核試験（その 1）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1996 年、未公表
49 マウスを用いた小核試験（その 2）（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2003 年、未公表
50 代謝物 M17 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1991 年、未公表
51 代謝物 M17 のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1991 年、未公表
52 代謝物 M17 のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1992 年、未公表
53 代謝物 M17 のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1991 年、未公表
54 代謝物 M17 のウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1991 年、未公表
55 代謝物 M17 のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1991 年、未公表
56 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999 年、未公表
57 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999 年、未公表
58 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
59 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999 年、未公表
60 代謝物 M17 のイヌを用いた飼料混入投与による 30 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001 年、未公表
61 代謝物 M17 のマウスを用いた飼料混入投与による 2 年間発がん性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
62 代謝物 M17 のラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Bayer Corporation（米国）、2001 年、未公表
63 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：RCC（スイス）、1991 年、未公表
64 代謝物 M17 のラットにおける催奇形性試験（経口投与）－追加試験－（GLP 対応）：RCC（スイス）、1991 年、未公表
65 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の再評価（GLP 対応）：Bayer CropScience（ドイツ）、2004 年、未公表
66 代謝物 M17 のラット催奇形性試験でみられた第 14 肋骨の出生後の消長（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1992 年、未公表
67 代謝物 M17 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1992 年、未公表
68 代謝物 M17 のラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2004 年、未公表
69 代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1990 年、未公表
70 代謝物 M17 の哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1999 年、未公表
71 代謝物 M17 のチャイニーズハムスター由来卵巣細胞（CHO）を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1995 年、未公表
72 代謝物 M17 のラット肝臓初代培養細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1992 年、未公表
73 代謝物 M17 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、1993 年、未公表
74 代謝物 M07 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
75 代謝物 M07 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001 年、未公表
76 代謝物 M07 のラットにおける催奇形性試験（経口投与）（GLP 対応）：RCC（ス

イス）、2001 年、未公表
77 代謝物 M07 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
78 代謝物 M08 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
79 代謝物 M24 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
80 代謝物 M25 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
81 代謝物 M47 のアグリコンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
82 代謝物 M08 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
83 代謝物 M24 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
84 代謝物 M25 の細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
85 代謝物 M47 のアグリコンの細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2000 年、未公表
86 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日厚生労働省発食安第 0602004 号）
87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 7 月 23 日付け府食第 700 号）
88 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 22 年 11 月 9 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 381 号）
89 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 9 号）
90 プロチオコナゾール（殺菌剤）農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、一部公表予定
91 海外における使用法及び残留試験、バイエルクロップサイエンス株式会社、2013 年、未公表