厚生労働省発生食 1115 第 1 号
令 和 元 年 11 月 15 日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　　充　殿

厚生労働大臣　加藤　勝信

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品キシラジン
農薬及び動物用医薬品カルバリル
農薬アメトクトラジン
農薬ピカルブトラゾクス
農薬ピリダリル
農薬ピロキサスルホン
農薬プロチオコナゾール
農薬ペンチオピラド

以上

令和元年 12 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
　農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

　令和元年 11 月 15 日付け厚生労働省発生食 1115 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロチオコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロチオコナゾール

　今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：プロチオコナゾール[Prothioconazole（ISO）]

（２）用　途：殺菌剤

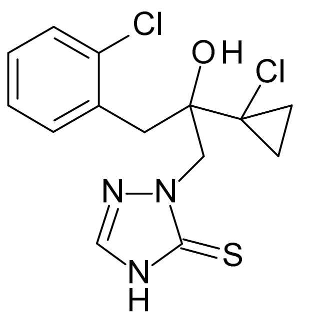
　トリアゾリンチオン構造を有するトリアゾール系殺菌剤である。脂質生合成経路中の 2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位の脱メチル化阻害により抗菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

(*RS*)-2-[2-(1-Chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione(IUPAC)

3*H*-1,2,4-Triazole-3-thione, 2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-(CAS：No. 178928-70-6)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
分 子 量	344.26
水溶解度	0.005 g/L（20℃, pH 4）
	0.3 g/L　（20℃, pH 8）
	2.0 g/L　（20℃, pH 9）
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 4.05（非緩衝液）
	＝ 4.16（20℃, pH 4）
	＝ 3.82（20℃, pH 7）
	＝ 2.00（20℃, pH 9）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

綿実に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がなされている。

（１）海外での使用方法

① 480 g/L プロチオコナゾールフロアブル（米国）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>1回当たり使用量</th><th>プロチオコナゾールの総使用量</th><th>使用時期</th><th>使用回数</th><th>使用方法</th></tr>
<tr><td rowspan="2">大麦</td><td>赤かび病</td><td>0.175～0.200 kg ai/ha</td><td rowspan="2">0.328 kg ai/ha</td><td rowspan="2">収穫32日前まで</td><td>1回</td><td rowspan="7">散布</td></tr>
<tr><td>網斑病
うどんこ病
さび病
雲形病
斑点病</td><td>0.099～0.150 kg ai/ha</td><td rowspan="4">2回以内</td></tr>
<tr><td>ブッシュベリー類</td><td>斑点病
マミーベリー
バルデンシア葉枯病
さび病
炭疽病
灰色かび病
ホモプシス腐敗病
Alternaria fruit rot
White pine blister rust</td><td>0.200 kg ai/ha</td><td>0.399 kg ai/ha</td><td>収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>低木性ベリー類</td><td>果実腐敗病
バルデンシア葉枯病</td><td>0.175 kg ai/ha</td><td>0.351 kg ai/ha</td><td>収穫45日前まで</td></tr>
<tr><td>カノーラ</td><td>菌核病</td><td>0.150～0.200 kg ai/ha</td><td>0.399 kg ai/ha</td><td>収穫36日前まで</td></tr>
<tr><td>そば
きび
ひえ
えん麦
ライ麦</td><td>ふ枯病
赤かび病
うどんこ
さび病
雲形病
セプトリア病
斑点病
黄斑病</td><td>0.175～0.200 kg ai/ha</td><td>0.200 kg ai/ha</td><td>収穫30日前まで</td><td>1回</td></tr>
<tr><td>とうもろこし</td><td>炭疽病
褐斑病
斑点病
すす紋病
すす斑病
さび病
ごま葉枯病
赤かび病</td><td>0.200 kg ai/ha</td><td>0.799 kg ai/ha</td><td>収穫14日前まで</td><td>4回以内</td></tr>
</table>

ai: active ingredient（有効成分）

① 480 g/L プロチオコナゾールフロアブル（米国）（つづき）

作物名	適用	1回当たり使用量	プロチオコナゾールの総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
棉 (綿実)	苗立枯病	0.200～0.249 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫30日 前まで	3回以内	播溝及び 帯状散布
棉 (綿実)	Target spot さび病	0.175～0.200 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫30日 前まで	3回以内	散布
ヒヨコマメ	褐斑病	0.175～0.200 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回以内	散布
うり科果菜類	つる割病 Fusarium blight つる枯病 Southern blight うどんこ病	0.200 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回(土壌処理 1回、 散布2回) 以内	土壌処理 及び散布
豆類(乾燥子実、 だいずを除く)	褐斑病 さび病 菌核病	0.200 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回(播溝散布 1回、 散布3回) 以内	散布
豆類(乾燥子実、 だいずを除く)	立枯病	0.091～0.175 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回(播溝散布 1回、 散布3回) 以内	播溝散布
レンズマメ	褐斑病	0.150～0.200 kg ai/ha	0.598 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回以内	散布
なたね	菌核病	0.150～0.200 kg ai/ha	0.399 kg ai/ha	収穫36日 前まで	2回以内	散布
らっかせい	黒腐病 褐色斑点病 すすかび病 葉腐病 Sclerotium rot 白絹病 Southern stem rot 白かび病	0.200 kg ai/ha	0.799 kg ai/ha	収穫14日 前まで	4回以内	帯状散布
だいず	さび病 だいず斑点病 うどんこ病 褐斑病	0.087～0.105 kg ai/ha	0.452 kg ai/ha	収穫21日 前まで	3回(播溝散布 1回、 散布3回) 以内	散布
だいず	菌核病	0.105～0.175 kg ai/ha	0.452 kg ai/ha	収穫21日 前まで	3回(播溝散布 1回、 散布3回) 以内	散布
だいず	立枯病	0.090～0.175 kg ai/ha	0.452 kg ai/ha	収穫21日 前まで	3回(播溝散布 1回、 散布3回) 以内	播溝散布
てんさい	褐斑病 うどんこ病	0.175～0.200 kg ai/ha	0.599 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回以内	散布
てんさい	茎腐病 根腐病 根頭腐敗病	0.200 kg ai/ha	0.599 kg ai/ha	収穫7日 前まで	3回以内	播溝及び 帯状散布
小麦	赤かび病	0.175～0.200 kg ai/ha	0.328 kg ai/ha	収穫30日 前まで	2回以内	散布
小麦	うどんこ病 さび病 黄斑病 ふ枯病	0.150～0.175 kg ai/ha	0.328 kg ai/ha	収穫30日 前まで	2回以内	散布

② 8.04 g/L プロチオコナゾールフロアブル（EU）

作物名	適用	1回当たり使用量	使用時期	使用回数	使用方法
ばれいしょ	葉腐病 銀か病	種いも 100 kg 当たり 0.48 g ai	種いも吹付 BBCH 0-3 注)	1回	種いも処理

注）BBCH スケールで示される植物の成長段階

３．作物残留試験

（１）分析の概要

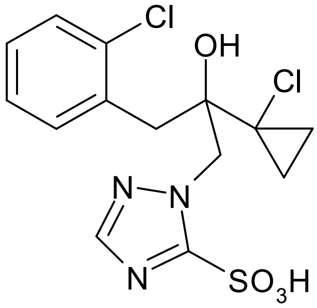
【海外】

① 分析対象物質

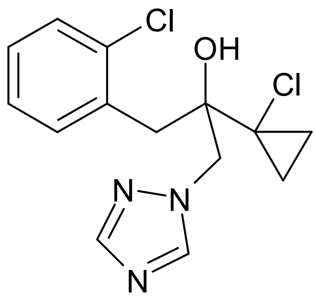
・プロチオコナゾール

・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（以下、代謝物M07という）

・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（以下、代謝物M17という）



代謝物M07



代謝物M17

② 分析法の概要

試料にメタノール、30%過酸化水素水及び5%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、約64℃で2時間加熱してプロチオコナゾールを代謝物M07及び代謝物M17の混合物に変換し、試料中の代謝物M07及び代謝物M17と併せて抽出する。安定同位体($^{13}C_2$、$^{15}N_3$)で標識した代謝物M07及び代謝物M17を内部標準溶液として加え、C_{18}カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。なお、代謝物M07及び代謝物M17の分析値はそれぞれ換算係数0.878及び1.10を用いてプロチオコナゾールに換算した値として示した。

定量限界：プロチオコナゾール　0.02～0.05 mg/kg
　　　　　代謝物M07　0.02～0.05 mg/kg（プロチオコナゾール換算濃度）
　　　　　代謝物M17　0.02～0.05 mg/kg（プロチオコナゾール換算濃度）

（２）作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1 及び 1-2 を参照。

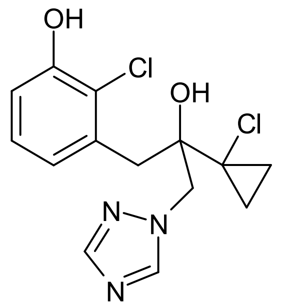
４．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

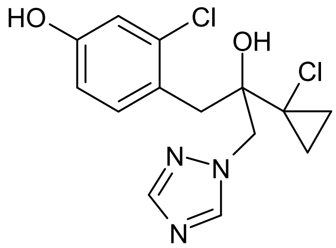
（１）分析の概要

① 分析対象物質

・代謝物 M17 及びその抱合体
・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（以下、代謝物 M20 という）及びその抱合体
・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（以下、代謝物 M21 という）及びその抱合体



代謝物 M20



代謝物 M21

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4:1）混液で抽出し、塩酸で酸性として2 時間加熱還流する。多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。なお、代謝物M17の値と代謝物M20及び代謝物M21を代謝物M17に換算した値の合計値として示した（換算係数はいずれも0.951）。

定量限界：代謝物 M17	筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.01 mg/kg、 乳：0.004 mg/kg	
代謝物 M20	筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.01 mg/kg、 乳：0.004 mg/kg（代謝物 M17 換算濃度）	
代謝物 M21	筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.01 mg/kg、 乳：0.004 mg/kg（代謝物 M17 換算濃度）	

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験（代謝物 M17 投与）

乳牛（ホルスタイン種、体重 469～652 kg、3 頭/群）に対して、飼料中濃度として 4、25 及び 100 ppm に相当する量の代謝物 M17 を含むカプセルを 28 日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれる代謝物 M17、代謝物 M20 及び代謝物 M21 並びにこれらの抱合体の濃度を LC-MS/MS で測定した。結果は表 1 を参照。

表 1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

		4 ppm 投与群	25 ppm 投与群	100 ppm 投与群
筋肉	代謝物 M17	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
	代謝物 M20	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.01 (最大) 0.01 (平均)
	代謝物 M21	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)
	合計*	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.03 (最大) 0.02 (平均)
脂肪	代謝物 M17	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.09 (最大) 0.05 (平均)
	代謝物 M20	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.03 (最大) 0.02 (平均)
	代謝物 M21	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.02 (最大) 0.01 (平均)
	合計*	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.02 (最大) 0.01 (平均)	0.14 (最大) 0.07 (平均)
肝臓	代謝物 M17	0.03 (最大) 0.02 (平均)	0.18 (最大) 0.14 (平均)	1.20 (最大) 0.68 (平均)
	代謝物 M20	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.06 (最大) 0.05 (平均)	0.30 (最大) 0.18 (平均)
	代謝物 M21	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.04 (最大) 0.03 (平均)	0.17 (最大) 0.11 (平均)
	合計*	0.05 (最大) 0.04 (平均)	0.26 (最大) 0.22 (平均)	1.60 (最大) 0.95 (平均)
腎臓	代謝物 M17	<0.01 (最大) <0.01 (平均)	0.03 (最大) 0.03 (平均)	0.24 (最大) 0.13 (平均)
	代謝物 M20	0.01 (最大) 0.01 (平均)	0.06 (最大) 0.05 (平均)	0.48 (最大) 0.29 (平均)
	代謝物 M21	0.02 (最大) 0.01 (平均)	0.09 (最大) 0.07 (平均)	0.38 (最大) 0.25 (平均)
	合計*	0.04 (最大) 0.02 (平均)	0.17 (最大) 0.14 (平均)	1.10 (最大) 0.65 (平均)

表 1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）（つづき）

		4 ppm 投与群	25 ppm 投与群	100 ppm 投与群
乳	代謝物 M17	-	<0.004（平均）	<0.004（平均）
	代謝物 M20	-	<0.004（平均）	0.006（平均）
	代謝物 M21	-	<0.004（平均）	<0.004（平均）
	合計*	-	<0.004（平均）	0.014（平均）

定量限界：筋肉 0.01 mg/kg、脂肪 0.01 mg/kg、肝臓 0.01 mg/kg、腎臓 0.01 mg/kg
乳 0.004 mg/kg

＊：代謝物 M17 としての濃度

－：分析せず

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛のMDB[注1)] をそれぞれ21.60及び18.42 ppm、STMR dietary burden[注2)] をそれぞれ5.78及び5.44 ppmと評価している。

注 1）最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注 2）平均的飼料由来負荷（STMR dietary burden 又は mean dietary burden）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた代謝試験（プロチオコナゾール投与）

産卵鶏を用いた代謝物 M17 投与の残留試験は実施されていないが、放射標識プロチオコナゾールを用いた代謝試験が実施されている。

産卵鶏（白色レグホン種、平均体重 1.6 kg、雌 6 羽/群）に対し、異なる部位を ^{14}C で標識した 2 種類の ^{14}C-プロチオコナゾールを含むゼラチンカプセルを飼料中濃度として 163～171 ppm に相当する量を 3 日間にわたり強制経口投与し、最終投与 5 時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵に含まれる総放射性残留物の濃度を液体シンチレーション計測法（LCS）で測定した。その結果、肝臓から 4 mg/kg、卵から 0.036 mg/kg、皮下脂肪から 0.45 mg/kg 及び筋肉から 0.089 mg/kg の放射性残留物が検出された。

JMPR は、産卵鶏の MDB を 3.05 ppm、STMR dietary burden を 0.92 ppm と評価している。

（３）推定残留濃度

牛及び鶏について、MDB 又は STMR dietary burden と家畜残留試験結果及び家畜代謝試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 2-1 及び 2-2 を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
代謝物M17	乳牛	0.0100 (0.0100)	0.0100 (0.0100)	0.1330 (0.0282)	0.0237 (0.0114)	0.0029 (0.0009)
	肉牛	0.0100 (0.0100)	0.0100 (0.0100)	0.1557 (0.0302)	0.0268 (0.0117)	－
代謝物M17 代謝物M20 代謝物M21 の合計*	乳牛	0.0100 (0.0100)	0.0169 (0.0100)	0.1942 (0.0523)	0.1293 (0.0282)	0.0029 (0.0009)
	肉牛	0.0100 (0.0100)	0.0184 (0.0100)	0.2260 (0.0553)	0.1490 (0.0302)	－

上段：最大残留濃度　　　下段括弧内：平均的な残留濃度

*：代謝物 M17 としての濃度

表 2-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏（mg/kg）

	筋肉	脂肪	その他の 食用部分*	卵
産卵鶏	0.0016 (0.0005)	0.0080 (0.0024)	0.0713 (0.0215)	0.0006 (0.0002)

上段：最大残留濃度　　　下段括弧内：平均的な残留濃度

*：肝臓として

代謝物M17投与時における各組織中の総放射性残留物の濃度がプロチオコナゾール投与時と同じであり、総放射性残留物のすべてが代謝物M17（又は代謝物M17、代謝物M20及び代謝物M21）であると仮定した時の濃度

５．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：1.1 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種）　雄ラット

（投与方法）　混餌

（試験の種類）代謝物 M17 の慢性毒性/発がん性併合試験

（期間）　２年間

安全係数：100

ADI：0.011 mg/kg 体重/day

（２）ARfD

①　国民全体の集団

無毒性量：100 mg/kg 体重

（動物種）　　雄ラットおよびマウス

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）代謝物 M17 の急性毒性試験

安全係数：100

ARfD：1 mg/kg 体重

②　妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：2 mg/kg 体重/day

（動物種）　　ウサギ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）代謝物 M17 の発生毒性試験

（投与期間）　妊娠 6～18 日

安全係数：100

ARfD：0.02 mg/kg 体重

６．諸外国における状況

2008 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準は小麦、大豆、牛等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU において小麦、大豆、牛等に、豪州において米、大豆、牛等に、ニュージーランドにおいて小麦等に基準値が設定されている。

７．基準値案

（１）残留の規制対象

代謝物 M17 とする。

農産物については、作物残留試験においてプロチオコナゾール及び代謝物 M07 についても分析が行われているが、植物代謝試験においていずれも残留濃度が低いこと、プロチオコナゾール及び代謝物 M07 は代謝物 M17 と比べて毒性が低いことから、規制対象としては、代謝物 M17 とすることとした。

畜産物については、農産物におけるプロチオコナゾールの残留濃度が低いことから、国際基準においては代謝物 M17 のみを投与した残留試験に基づき基準値を設定しており、代謝物 M17 のみを規制対象としていることから、規制対象としては、代謝物 M17 とすることとした。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価対象

農産物においてはプロチオコナゾール及び代謝物M17とし、畜産物においては代謝物M17（抱合体を含む)、代謝物M20（抱合体を含む）及び代謝物M21（抱合体を含む）とする。

農産物については、作物残留試験において代謝物M07についても分析が行われているが、代謝物M07は親水性が高く代謝物M17と比べて毒性が低いこと、及び植物代謝試験において残留濃度が低いことから、暴露評価対象としては、プロチオコナゾール及び代謝物M17とすることとした。

畜産物については、農産物におけるプロチオコナゾールの残留濃度が低いことから、国際基準においては代謝物M17のみを投与した残留試験に基づき、代謝物M17、代謝物M20及び代謝物M21を暴露評価対象としている。ヤギを用いた動物代謝試験で、代謝物M17を投与後に一部の臓器に代謝物M17の抱合体が多く認められたことから、畜産物の暴露評価対象に抱合体を含めることにした。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、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 としている。

（４）暴露評価

① 長期暴露評価

１日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-1 参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1 歳以上）	11.5
幼小児（1～6 歳）	26.5
妊婦	11.4
高齢者（65 歳以上）	11.5

注）各食品の平均摂取量は、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

畜産物における暴露評価対象が代謝物 M17（抱合体を含む)、代謝物 M20（抱合体を含む）及び代謝物 M21（抱合体を含む）であることから、代謝物 M20 及び代謝物 M21 を含めて暴露評価を実施した。詳細な暴露評価は別紙 3-2 を参照。

	EDI／ADI(%)注)
国民全体（1 歳以上）	1.8
幼小児（1～6 歳）	4.0
妊婦	1.7
高齢者（65 歳以上）	1.8

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1 歳以上）、幼小児（1～6 歳）及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

(別紙1-1)

プロチオコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) [注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	33	480 g/L フロアブル	1回目：0.25～0.30 L/ha (0.120～0.144 kg ai/ha) 2回目：0.41～0.44 L/ha (0.197～0.211 kg ai/ha) 散布	2	36,40,46,50	圃場A：<0.02(2回,36日)
					35,39,44,49	圃場B：<0.02(2回,35日)
					42	圃場C：<0.02
					42	圃場D：<0.02
					41	圃場E：<0.02
					38	圃場F：<0.02
					10	圃場G：<0.02(#) [注2)]
					35	圃場H：<0.02
					33	圃場I：<0.02
					43	圃場J：<0.02
					39	圃場K：<0.02
					46	圃場L：0.03
					32	圃場M：<0.02
					42	圃場N：<0.02
					43	圃場O：<0.02
					42	圃場P：<0.02
					37	圃場Q：<0.02
					42	圃場R：<0.02
					42	圃場S：<0.02
					57	圃場T：<0.02
					30	圃場U：0.05
					47	圃場V：<0.02
					49	圃場W：<0.02
					55	圃場X：<0.02
					48	圃場Y：<0.02
					53	圃場Z：<0.02
					43	圃場AA：0.04
					57	圃場AB：<0.02
					38	圃場AC：<0.02
					43	圃場AD：<0.02
					31	圃場AE：0.04
					35	圃場AF：0.02
					30	圃場AG：0.05
大麦 (玄麦)	25	480 g/L フロアブル	1回目：0.26～0.29 L/ha (0.125～0.139 kg ai/ha) 2回目：0.40～0.44 L/ha (0.192～0.211 kg ai/ha) 散布	2	32,37,44,47	圃場A： 0.04
					42	圃場B：<0.02
					48	圃場C：0.09
					71	圃場D：0.07
					33	圃場E：<0.02
					36	圃場F：0.04
					43	圃場G：<0.02
					43	圃場H：<0.02
					44	圃場I：0.03
					57	圃場J：0.02
					36,39,45,49	圃場K：0.04(2回,39日)
					36	圃場L：0.14
					32	圃場M：0.15
					43	圃場N：0.06
					65	圃場O：0.03
					48	圃場P：<0.02
					43	圃場Q：<0.02
					34	圃場R：<0.02
					71	圃場S：<0.02
					71	圃場T：<0.02
					52	圃場U：<0.02
					47	圃場V：<0.02
					33	圃場W：<0.02
					30	圃場X：0.07
					36	圃場Y：0.11

(別紙1-1)

プロチオコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (子実)	20	480 g/L フロアブル	0.40～0.44 L/ha (0.192～0.211 kg ai/ha) 散布	4	14	圃場A：<0.02
					14	圃場B：<0.02
					14	圃場C：<0.02
					13	圃場D：<0.02
					11	圃場E：<0.02
					12	圃場F：<0.02
					14	圃場G：<0.02
					14	圃場H：<0.02
					14	圃場I：<0.02
					14	圃場J：<0.02
					14	圃場K：<0.02
					14	圃場L：<0.02
					14	圃場M：<0.02
					14	圃場N：<0.02
					13	圃場O：<0.02
					13	圃場P：<0.02
					14	圃場Q：<0.02
					14	圃場R：<0.02
					0, *7*, 13, 20, 27	圃場S：<0.02(4回,20日)
					0, *7*, 14, 21, 28	圃場T：0.07(4回,28日)
だいず (種子)	21	480 g/L フロアブル	0.30～0.33 L/ha (0.144～0.158 kg ai/ha) 散布	3	*7*, *14*, 21, 28, 35	圃場A：<0.05
					7, *13*, 19, 27, 34	圃場B：<0.05(3回,27日)
					21	圃場C：<0.05
					20	圃場D：0.06
					21	圃場E：<0.05
					21	圃場F：0.06
					23	圃場G：0.07
					19	圃場H：<0.05
					19	圃場I：<0.05
					21	圃場J：<0.05
					19	圃場K：<0.05
					21	圃場L：<0.05
					20	圃場M：0.12
					19	圃場N：<0.05
					19	圃場O：<0.05
					21	圃場P：<0.05
					21	圃場Q：<0.05
					20	圃場R：<0.05
					21	圃場S：<0.05
					21	圃場T：<0.05
					20	圃場U：<0.05
きゅうり	8	480 g/L フロアブル	0.41～0.43 L/ha (0.197～0.206 kg ai/ha) 土壌灌水1回＋散布2回	3	*0*, *3*, 7, 14, 21	圃場A：<0.04
					3, 7	圃場B：<0.04
					3, 7	圃場C：<0.04
					3, 7	圃場D：0.06
					2, 7	圃場E：0.04
					3, 7	圃場F：<0.04
					0, *3*, 7, 14, 21	圃場G：0.05
					3, 6	圃場H：0.07(3回,6日)
かぼちゃ (サマースカッシュ)	8	480 g/L フロアブル	0.41～0.43 L/ha (0.197～0.206 kg ai/ha) 土壌灌水1回＋散布2回	3	*3*, 7	圃場A：<0.04
					0, *3*, 7, 13, 20	圃場B：<0.04
					3, 7	圃場C：<0.04
					0, *3*, 6, 13, 21	圃場D：<0.04(3回,13日)
					2, 6	圃場E：0.05(3回,6日)
					2, *5*	圃場F：0.06(3回,5日)(#)
					3, 7	圃場G：<0.04
					3, 7	圃場H：<0.04

(別紙1-1)

プロチオコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
マスクメロン（果実）	8	480 g/L フロアブル	0.41～0.43 L/ha (0.197～0.206 kg ai/ha) 土壌灌水1回＋散布2回	3	3, 7	圃場A：<0.04
					2, 7	圃場B：0.07
					3, 7	圃場C：0.07
					3, 7	圃場D：0.17
					3, 7	圃場E：0.07
					0, 2, 7, 14, 21	圃場F：0.17
					3, 7	圃場G：0.08
					0, 3, 7, 14, 19	圃場H：0.07
ブルーベリー	11	480 g/L フロアブル	0.40～0.44 L/ha (0.192～0.211 kg ai/ha) 散布	2	6	圃場A：0.32
					5	圃場B：0.79(#)
					7	圃場C：0.67
					0, 3, 7, 14, 21	圃場D：0.35
					7	圃場E：0.17
					7	圃場F：0.61
					0, 3, 7, 13, 21	圃場G：0.25
					7	圃場H：1.0
					7	圃場I：0.66
					7	圃場J：0.45
					7	圃場K：0.72
クランベリー	6	480 g/L フロアブル	0.35～0.38 L/ha (0.168～0.182 kg ai/ha) 散布	2	46	圃場A：<0.04
					45	圃場B：<0.04
					44	圃場C：<0.04
					35, 40, 43, 50, 55	圃場D：<0.04(2回, 50日)
					43	圃場E：0.09
					46	圃場F：<0.04
綿（種子）	12	480 g/L フロアブル	0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 散布	3	29	圃場A：0.084
					31	圃場B：<0.040
					30	圃場C：<0.040
					25, 29, 35, 40, 44	圃場D：<0.040(3回, 29日)
					23, 29, 34, 38, 44	圃場E：0.051(3回, 38日)
					28	圃場F：0.116
					28	圃場G：0.102
					26, 30, 36, 40, 43	圃場H：0.054(3回, 40日)
					27	圃場I：0.098
					28	圃場J：0.256
					29	圃場K：0.106
					25, 30	圃場L：0.132
	11		0.31～0.52 L/ha (0.15～0.25 kg ai/ha) 土壌灌水1回＋散布2回		29	圃場A：0.100
					31	圃場B：<0.040
					30	圃場C：<0.040
					25, 29, 35, 40, 44	圃場D：<0.040(3回, 29日)
					23, 29, 34, 38, 44	圃場E：<0.121(3回, 44日)
					28	圃場F：0.054
					28	圃場G：0.086
					26, 30, 36, 40, 43	圃場H：0.056(3回, 40日)
					27	圃場I：0.068
					28	圃場J：0.120
					29	圃場K：0.125
	3		0.015 L/ha (0.007 kg ai/ha) 種子処理	1	149	圃場A：<0.040
					165	圃場B：<0.040
					185	圃場C：<0.040

(別紙1-1)

プロチオコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なたね (種子)	22	480 g/L フロアブル	0.40～0.45 L/ha (0.192～0.216 kg ai/ha) 散布	2	50,54,59,64	圃場A：<0.02(2回,50日)
					78	圃場B：<0.02
					43	圃場C：<0.02
					36	圃場D：<0.02
					55	圃場E：0.09
					37	圃場F：<0.02
					41	圃場G：<0.02
					56	圃場H：<0.02
					54	圃場I：<0.02
					55	圃場J：<0.02
					59	圃場K：<0.02
					61	圃場L：<0.02
					63	圃場M：<0.02
					69	圃場N：<0.02
					48	圃場O：<0.02
					56	圃場P：<0.02
					71	圃場Q：<0.02
					36	圃場R：0.04
					83	圃場S：<0.02
					73	圃場T：<0.02
					57	圃場U：<0.02
					58	圃場V：<0.02

注1）プロチオコナゾール、代謝物M17及び代謝物M07の合計濃度（代謝物M17及び代謝物M07は、それぞれ換算係数1.10及び0.878でプロチオコナゾールに換算した値）を示した。
　当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
　表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

注2）(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

（別紙1-2）

プロチオコナゾールの作物残留試験一覧表（EU）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ（塊茎）	8	8.04 g/L フロアブル	0.0006 kg ai /100 kg種いも 種いも処理	1	90,122	圃場A：<0.02（1回,90日）
					90,118	圃場B：<0.02（1回,90日）
					90,110	圃場C：<0.02（1回,90日）
					91,128	圃場D：<0.02（1回,91日）
					90,124	圃場E：<0.02（1回,90日）
					91,133	圃場F：<0.02（1回,91日）
					90,136	圃場G：<0.02（1回,90日）
					90,148	圃場H：<0.02（1回,90日）

注）プロチオコナゾール、代謝物M17及び代謝物M07の合計濃度（代謝物M17及び代謝物M07は、それぞれ換算係数1.10及び0.878でプロチオコナゾールに換算した値）を示した。
　当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

農薬名　　　　プロチオコナゾール

（別紙２）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.4	0.4		0.1	0.35	米国	【<0.02～0.05(#)(n=33)(米国)】
大麦	0.4	0.4		0.2	0.35	米国	【<0.02～0.15(n=25)(米国)】
ライ麦	0.4	0.4		0.06	0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
とうもろこし	0.4	0.4		0.1	0.35	米国	【<0.02～0.07(n=20)(米国)】
そば	0.4	0.4			0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
その他の穀類	0.4	0.4		0.06	0.35	米国	【米国小麦、とうもろこし参照】
大豆	0.2	0.2		0.2	0.15	米国	【<0.05～0.12(n=21)(米国)】
小豆類	1	1		1			
えんどう	1	1		1			
そら豆	1	1		1			
らっかせい	0.02	0.02		0.02			
その他の豆類	1	1		1			
ばれいしょ	0.02	0.02		0.02	0.02	EU	【<0.02(n=8)(EU)】
てんさい	0.3	0.3		0.3			
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.3	0.3		0.2	0.30	米国	【<0.04～0.07(n=8)(米国)】
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3	0.3		0.2	0.30	米国	【<0.04～0.06(#)(n=8)(サマースカッシュ)(米国)】
しろうり	0.3	0.3		0.2	0.30	米国	【<0.04～0.17(n=8)(きゅうり、かぼちゃ、マスクメロン)(米国)】
メロン類果実（果皮を含む。）	0.2			0.2			
まくわうり（果皮を含む。）	0.2			0.2			
その他のうり科野菜	0.3	0.3		0.2	0.30	米国	【米国きゅうり、かぼちゃ、マスクメロン参照】
ブルーベリー	2	2		1.7	2.0	米国	【0.17～1.0(#)(n=11)(米国)】
クランベリー	0.2	0.2		0.17	0.20	米国	【<0.04～0.09(n=6)(米国)】
ハックルベリー	2	2		1.7	2.0	米国	【米国ブルーベリー参照】
その他のベリー類果実	2	2		1.7	2.0	米国	【米国ブルーベリー参照】
綿実	0.4		IT	0.3	0.4	米国	【<0.040～0.256(n=12)(米国)】
なたね	0.2	0.2		0.1	0.15	米国	【<0.02～0.09(n=22)(米国)】
その他のスパイス	2			1.7			
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01			
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01			
牛の脂肪	0.02	0.05		0.02			
豚の脂肪	0.02	0.05		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.05		0.02			
牛の肝臓	0.3	0.6		0.3			
豚の肝臓	0.3	0.6		0.3			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.6		0.3			
牛の腎臓	0.3	0.6		0.3			
豚の腎臓	0.3	0.6		0.3			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3	0.6		0.3			
牛の食用部分	0.3	0.6		0.3			
豚の食用部分	0.3	0.6		0.3			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.6		0.3			
乳	0.004	0.004		0.004			

農薬名　　　　　　プロチオコナゾール　　　（別紙２）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
鶏の筋肉	0.01			0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01		
鶏の脂肪	0.01			0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01			0.01		
鶏の肝臓	0.1			0.1		
その他の家きんの肝臓	0.1			0.1		
鶏の腎臓	0.1			0.1		
その他の家きんの腎臓	0.1			0.1		
鶏の食用部分	0.1			0.1		
その他の家きんの食用部分	0.1			0.1		
鶏の卵	0.006			0.006		
その他の家きんの卵	0.006			0.006		

申請（国内における登録、承認等の申請、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。
国際基準は代謝物M17の濃度として設定されているため、プロチオコナゾールに換算した値を示した（換算係数：1.10）。

プロチオコナゾールの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案(ppm)	暴露評価に用いた数値(ppm)	国民全体(1歳以上)TMDI	国民全体(1歳以上)EDI	幼小児(1～6歳)TMDI	幼小児(1～6歳)EDI	妊婦TMDI	妊婦EDI	高齢者(65歳以上)TMDI	高齢者(65歳以上)EDI
小麦	0.4	0.02	23.9	1.2	17.7	0.9	27.6	1.4	20.0	1.0
大麦	0.4	0.04	2.1	0.2	1.8	0.2	3.5	0.4	1.8	0.2
ライ麦	0.4	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.4	0.02	1.9	0.1	2.2	0.1	2.4	0.1	1.7	0.1
そば	0.4	0.02	0.4	0.0	0.2	0.0	0.7	0.0	0.4	0.0
その他の穀類	0.4	0.06	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
大豆	0.2	0.055	7.8	2.2	4.1	1.1	6.3	1.7	9.2	2.5
小豆類	1	0.055	2.4	0.1	0.8	0.0	0.8	0.0	3.9	0.2
えんどう	1	0.055	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
そら豆	1	0.055	0.7	0.0	0.2	0.0	0.8	0.0	0.8	0.0
らっかせい	0.02	0.011	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	1	0.055	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ばれいしょ	0.02	0.02	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7
てんさい	0.3	0.055	9.8	1.8	8.3	1.5	12.3	2.3	10.0	1.8
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.3	0.048	6.2	1.0	2.9	0.5	4.3	0.7	7.7	1.2
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3	0.044	2.8	0.4	1.1	0.2	2.4	0.3	3.9	0.6
しろうり	0.3	0.093	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1
メロン類果実（果皮を含む。）	0.2	0.050	0.7	0.2	0.5	0.1	0.9	0.2	0.8	0.2
まくわうり（果皮を含む。）	0.2	0.050	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
その他のうり科野菜	0.3	0.093	0.8	0.3	0.4	0.1	0.2	0.1	1.0	0.3
ブルーベリー	2	0.54	2.2	0.6	1.4	0.4	1.0	0.3	2.8	0.8
クランベリー	0.2	0.048	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ハックルベリー	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のベリー類果実	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4	0.1	0.2	0.1
綿実	0.4	0.093	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.2	0.024	1.2	0.1	0.7	0.1	1.1	0.1	0.9	0.1
その他のスパイス	2	0.572	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.02	筋肉 0.011 脂肪 0.011	1.2	0.6	0.9	0.5	1.3	0.7	0.8	0.5
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.3	0.033	0.4	0.0	0.2	0.0	1.4	0.2	0.3	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.004	0.0003	1.1	0.1	1.3	0.1	1.5	0.1	0.9	0.1
家きんの肉類	0.1	0.024	2.1	0.5	1.5	0.4	2.3	0.5	1.6	0.4
家きんの卵類	0.006	0.0002	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0
計			69.9	10.5	48.1	7.1	73.1	10.3	71.0	11.1
ADI比（%）			11.5	1.7	26.5	3.9	11.4	1.6	11.5	1.8

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の乳類、家禽の肉類及び家禽の卵類については、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算し
農産物の暴露評価に用いた数値はプロチオコナゾール、代謝物M17及び代謝物M07の合計濃度（代謝物M17及び代謝物M07は、それぞれ換算係数1.10及び0.878でプロチオコナゾールに換算した値）。
畜産物の暴露評価に用いた数値は代謝物M17として設定されているため、プロチオコナゾールに換算した値を示した（換算係数：1.10）。

プロチオコナゾール（代謝物M20及び代謝物M21を含む）の推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.4	0.02	23.9	1.2	17.7	0.9	27.6	1.4	20.0	1.0
大麦	0.4	0.04	2.1	0.2	1.8	0.2	3.5	0.4	1.8	0.2
ライ麦	0.4	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.4	0.02	1.9	0.1	2.2	0.1	2.4	0.1	1.7	0.1
そば	0.4	0.02	0.4	0.0	0.2	0.0	0.7	0.0	0.4	0.0
その他の穀類	0.4	0.06	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
大豆	0.2	0.055	7.8	2.2	4.1	1.1	6.3	1.7	9.2	2.5
小豆類	1	0.055	2.4	0.1	0.8	0.0	0.8	0.0	3.9	0.2
えんどう	1	0.055	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
そら豆	1	0.055	0.7	0.0	0.2	0.0	0.8	0.0	0.8	0.0
らっかせい	0.02	0.011	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	1	0.055	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ばれいしょ	0.02	0.02	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7
てんさい	0.3	0.055	9.8	1.8	8.3	1.5	12.3	2.3	10.0	1.8
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.3	0.048	6.2	1.0	2.9	0.5	4.3	0.7	7.7	1.2
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3	0.044	2.8	0.4	1.1	0.2	2.4	0.3	3.9	0.6
しろうり	0.3	0.093	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1
その他のうり科野菜	0.3	0.093	0.8	0.3	0.4	0.1	0.2	0.1	1.0	0.3
ブルーベリー	2	0.54	2.2	0.6	1.4	0.4	1.0	0.3	2.8	0.8
クランベリー	0.2	0.048	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ハックルベリー	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
その他のベリー類果実	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4	0.1	0.2	0.1
綿実	0.4	0.093	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.2	0.024	1.2	0.1	0.7	0.1	1.1	0.1	0.9	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.02	筋肉 0.011 脂肪 0.011	1.2	0.6	0.9	0.5	1.3	0.7	0.8	0.5
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.3	0.06083	0.4	0.1	0.2	0.0	1.4	0.3	0.3	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.004	0.00099	1.1	0.3	1.3	0.3	1.5	0.4	0.9	0.2
家きんの肉類	0.1	0.02365	2.1	0.5	1.5	0.4	2.3	0.5	1.6	0.4
家きんの卵類	0.006	0.00022	0.2	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0
計			69.9	10.7	48.1	7.3	73.1	10.7	71.0	11.3
ADI比（%）			11.5	1.8	26.5	4.0	11.4	1.7	11.5	1.8

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の乳類、家禽の肉類及び家禽の卵類については、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算し
畜産物における暴露評価対象が代謝物M17、代謝物M20及び代謝物M21（抱合体を含む）であることから代謝物M20及び代謝物M21を含めた残留濃度を用いた暴露評価を実施した
畜産物の暴露評価に用いた数値は代謝物M17として設定されているため、プロチオコナゾールに換算した値を示した（換算係数：1.10）。

プロチオコナゾールの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.4	○	0.02	0.0	0
大麦	大麦	0.4	○	0.02	0.0	0
	麦茶	0.4	○	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.4	○	0.07	0.8	0
そば	そば	0.4	○	0.02	0.0	0
大豆	大豆	0.2	○	0.05	0.0	0
小豆類	いんげん	1	○	0.02	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.02	○	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	○	0.02	0.2	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.3	○	0.07	0.4	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.3	○	0.06	0.6	0
	ズッキーニ	0.3	○	0.06	0.4	0
しろうり	しろうり	0.3	○	0.17	1.4	0
メロン類果実（果皮を含む。）	メロン	0.2	○	0.15	2.5	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.3	○	0.17	2.9	0
	にがうり	0.3	○	0.17	1.4	0
ブルーベリー	ブルーベリー	2	○	1	1.4	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

プロチオコナゾールの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.4	○	0.02	0.1	0
大麦	大麦	0.4	○	0.02	0.0	0
	麦茶	0.4	○	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.4	○	0.07	1.7	0
大豆	大豆	0.2	○	0.05	0.1	0
らっかせい	らっかせい	0.02	○	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	○	0.02	0.5	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.3	○	0.07	1.0	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.3	○	0.06	1.0	0
メロン類果実（果皮を含む。）	メロン	0.2	○	0.15	4.4	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

プロチオコナゾールの推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.4	○	0.02	0.0	0
大麦	大麦	0.4	○	0.02	0.0	0
加工食品	麦茶	0.4	○	0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.4	○	0.07	0.7	4
そば	そば	0.4	○	0.02	0.0	0
大豆	大豆	0.2	○	0.05	0.0	0
小豆類	いんげん	1	○	0.02	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.02	○	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	○	0.02	0.2	1
きゅうり	きゅうり	0.3	○	0.07	0.4	2
かぼちゃ	かぼちゃ	0.3	○	0.06	0.6	3
	ズッキーニ	0.3	○	0.06	0.4	2
しろうり	しろうり	0.3	○	0.17	1.4	7
メロン類果実（果皮を含む。）	メロン	0.2	○	0.15	2.7	10
その他のうり科野菜	とうがん	0.3	○	0.17	2.9	10
	にがうり	0.3	○	0.17	1.5	8
ブルーベリー	ブルーベリー	2	○	1	1.4	7

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

（参考）

これまでの経緯

平成２０年　５月２８日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
平成２０年　６月　２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２１年　７月２３日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年　３月　２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２２年１１月　９日	残留農薬基準告示
平成２５年　２月１５日	インポートトレランス申請（小麦、ばれいしょ等）
平成２５年　６月１１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年　８月　５日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２５年１１月２９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２６年１０月　３日	残留農薬基準告示
平成２７年　４月　６日	インポートトレランス申請（ブルーベリー、きゅうり等）
平成２７年　６月２３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１２月２３日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　９月　７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２９年　４月１１日	残留農薬基準告示
平成３１年　１月３０日	インポートトレランス申請（綿実）
平成３１年　３月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和　元年　６月１８日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和　元年１１月１５日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　元年１１月１５日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山	浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井	里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏	民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木	一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤	清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山	敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村	睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井	俊一	元　一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成	浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

プロチオコナゾール

今回基準値を設定するプロチオコナゾールとは、代謝物M17【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】をプロチオコナゾールに換算したものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.4
大麦	0.4
ライ麦	0.4
とうもろこし	0.4
そば	0.4
その他の穀類注1)	0.4
大豆	0.2
小豆類注2)	1
えんどう	1
そら豆	1
らっかせい	0.02
その他の豆類注3)	1
ばれいしょ	0.02
てんさい	0.3
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.3
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.3
しろうり	0.3
メロン類果実（果皮を含む。）	0.2
まくわうり（果皮を含む。）	0.2
その他のうり科野菜注4)	0.3
ブルーベリー	2
クランベリー	0.2
ハックルベリー	2
その他のベリー類果実注5)	2
綿実	0.4
なたね	0.2
その他のスパイス注6)	2
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物注7) の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.3
豚の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
牛の腎臓	0.3
豚の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3
牛の食用部分注8)	0.3
豚の食用部分	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
乳	0.004

食品名	残留基準値 ppm
鶏の筋肉 その他の家きん[注9)] の筋肉	0.01 0.01
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.01 0.01
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.1 0.1
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.1 0.1
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.1 0.1
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.006 0.006

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米(玄米をいう。)、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
注2)「小豆類」には、いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズ豆を含む。
注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
注4)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり(ガーキンを含む。)、かぼちゃ(スカッシュを含む。)、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
注5)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
注6)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
注7)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
注8)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
注9)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府 食 第 110 号
令和元年 6 月 18 日

厚生労働大臣
根本 匠 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 31 年 3 月 19 日付け厚生労働省発生食 0319 第 7 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロチオコナゾールの一日摂取許容量を 0.011 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 1 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.02 mg/kg 体重と設定する。

別　添

農薬評価書

プロチオコナゾール

（第４版）

２０１９年6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）（参照 92）
2014 年　10 月　3 日	残留農薬基準告示（参照 93）

－第 3 版関係－

2015 年　4 月　1 日	インポートトレランス設定の要請（うり科果菜類等）
2015 年　6 月　23 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0623 第 4 号）、関係書類の接受（参照 94～98）
2015 年　6 月　30 日	第 567 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　8 月　24 日	第 48 回農薬専門調査会評価第三部会
2015 年　10 月　22 日	第 128 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　11 月　10 日	第 583 回食品安全委員会（報告）
2015 年　11 月　11 日	から 12 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　12 月　16 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　12 月　22 日	第 589 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 103）
2017 年　4 月　11 日　残留農薬基準告示（参照 104）

－第 4 版関係－
2019 年　1 月　30 日　インポートトレランス設定の要請（綿実）
2019 年　3 月　19 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0319 第 7 号）、関係書類の接受（参照 105～114）
2019 年　3 月　26 日　第 736 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年　5 月　30 日　第 171 回農薬専門調査会幹事会
2019 年　6 月　12 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2019 年　6 月　18 日　第 746 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007 年 2 月 1 日から	*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から
**：2007 年 4 月 1 日から		

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2018 年 7 月 1 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進	川西　徹
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑	吉田　緑
石井克枝	石井克枝	香西みどり
上安平洌子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2010年3月31日まで）

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

*：2009年1月19日まで

**：2009年4月10日から

***：2009年4月28日から

（2012年3月31日まで）

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

*：2011年3月1日まで

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明

赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桒形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	桒形麻樹子	山手丈至

平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜第 171 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

三枝順三	林　真

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」（CAS No. 178928-70-6）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、ヒト及びラット肝細胞を用いた代謝試験、動物体内運命試験［ヤギ（代謝物 M17）及びニワトリ］、細菌を用いた復帰突然変異試験（代謝物 M17）、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、作物残留試験（綿実）及び家畜残留試験（産卵鶏）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、ヤギ及びニワトリ）、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）及び腎臓（腎炎等）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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物 M17 と設定した。

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 2 年間慢性毒性/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）及び急性参照用量（ARfD）設定の根拠にすることが妥当と考えられた。

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。

また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：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

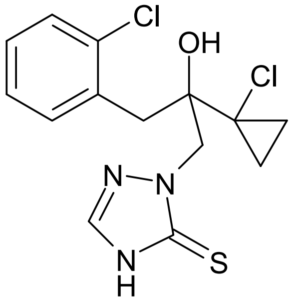
４．分子式

$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$

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により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及び赤かび病の産生するかび毒抑制に、種

子処理又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、国内では農薬登録されておらず、EU、豪州、米国及びカナダで登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（綿実）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（以下「[phe-^{14}C]プロチオコナゾール」という。）若しくはトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]プロチオコナゾール」という。）又は代謝物 M17 のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]M17」という。）若しくはトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C] M17」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロチオコナゾールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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。）若しくは 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）～15 日間（雌）反復経口投与した後、低用量の[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを単回経口投与又は雄ラット（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動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

a.　血中濃度推移

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。いずれの試験群において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 1、2、90、95）

表１　血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri-^{14}C]プロチオコナゾール				[phe-^{14}C]プロチオコナゾール		
投与量	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)	
性別	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経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 93%であった。（参照 1、2、90、95）

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%TAR～1.5%TAR、[phe-^{14}C]プロチオコナゾール投与 48 時間後で 1%TAR～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甲状腺における濃度は雄に比べて雌で高かった。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 1、2、90、95）

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	5 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)
	2 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)

③　代謝

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 を超えて認められた。

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代謝物 M03 又は M04 が、雄では代謝物 M34 及び M35 が認められた。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代謝物 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代謝物 M03 又は M04 の生成、②脱イオウによる代謝物 M17 の生成、③代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化により生じる代謝物 M20、M21、M30 又は M31 及びその後のグルクロン酸抱合

[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。）。

による代謝物 M27、M32 の生成と考えられた。（参照 1、2、90、95）

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	5 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)
	2 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、放射能の回収率は 90%TAR～108%TAR であった。総排泄量は 90%TAR～100%TAR であり、投与放射能は、主に糞中に排泄された。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 1、2、90、95）

表 4　尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[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)		
投与量	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)	
性別	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%TAR～90%TAR が胆汁から回収され、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 1、2、90、95）

表 5　胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[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②

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1、3、90、95）

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）

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、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

a.　血中濃度推移

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、放射能の消失半減期は44.3時間と算出された。（参照1、4、90、95）

表7　血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[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90.6%であった。（参照1、4、90、95）

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。

1 mg/kg 体重投与群の投与 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 1、4、90、95）

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

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、M55 及び M56 と推定された。そのほかに代謝物 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り生じる代謝物 M26 のグルクロン酸抱合による代謝物 M27 の生成、②フェニル基の水酸化による代謝物 M51 及び M55 の生成及びそのグルクロン酸抱合による代謝物 M52 及び M56 の生成と考えられた。（参照 1、4、90、95）

表 9　投与後 48 時間における胆汁中の代謝物（%TAR）

試料	M17	代謝物
胆汁	－	M55+M56[a](14.5)、M53+M38(9.3)、 M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M55+M56[a](3.1)

－：検出されなかった
[a]：M55 及び M56 の立体異性体と推定された。

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。

投与後 48 時間で投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄され、呼気中排泄はほとんど認められなかった。（参照 1、4、90、95）

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
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
呼気	／	0.2
総排泄率	79.1	84.4

／：該当なし

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、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 1、4、90、95）

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）ヒト及びラット肝細胞を用いた代謝試験

ヒト肝細胞及び Wistar 雄ラット由来肝細胞に[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 1 μg/mL となるように添加した後、37℃で 2 時間インキュベートして経時的に代謝物生成量を測定した。

ヒト及びラット肝細胞における代謝物は表 12 に示されている。

ヒト肝細胞において、処理 2 時間後に未変化のプロチオコナゾールは 3.5%TAR まで減少した。代謝物としては 9 種類が同定され、主な代謝物として、M03 並びに M11 及び M65 の合量が 34.5%TAR 及び 30.1%TAR 認められた。

ラット肝細胞において、主な代謝物として、M03 が 47.8%TAR 認められ、ヒトの代謝との類似性が示唆された。（参照 106、107）

表 12　ヒト及びラット肝細胞における代謝物（%TAR）

代謝物	インキュベーション時間(hr)	ヒト肝細胞	ラット肝細胞
プロチオコナゾール	0	100.0	94.6
	0.5	56.3	0.0
	1	21.2	0.0
	2	3.5	0.0
M03	0	0.0	0.0
	0.5	23.3	55.5
	1	33.4	55.5
	2	34.5	47.8
M04	0		0.0
	0.5		3.0
	1		3.0
	2		1.7
M11	0		0.0
	0.5		6.1
	1		15.4
	2		9.2
M11+M65	0	0.0	
	0.5	9.3	
	1	22.3	
	2	30.1	
M14	0	0.0	0.0
	0.5	4.2	9.1
	1	7.1	0.0
	2	12.0	8.8
M15+M34	0		0.0
	0.5		9.1
	1		9.2
	2		10.7
M17	0	0.0	3.6
	0.5	1.8	4.0
	1	4.7	4.0
	2	4.2	0.0
M34	0		0.0
	0.5		6.2
	1		12.9
	2		8.4
M64	0	0.0	
	0.5	2.6	

	1	2.9	
	2	1.2	
M66	0	0.0	
	0.5	0.0	
	1	0.0	
	2	3.8	
M67	0	0.0	
	0.5	0.0	
	1	4.4	
	2	6.8	
M68	0	0.0	
	0.5	0.0	
	1	2.8	
	2	3.9	
M69	0		0.0
	0.5		7.0
	1		0.0
	2		7.6

（５）ヤギ①

泌乳ヤギ（Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭）に、[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日（246 mg/kg 飼料相当）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 1、5、90、95）

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 1、5、90、95）

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 1、5、90、95）

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。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 13 に示されている。

乳汁中で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代謝物 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代謝物 M03 であった。ほかに肝臓では代謝物 M09、脂肪では代謝物 M17 が多く検出された。（参照 1、5、90、95）

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	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：代謝物 M20 が<0.7%TRR～1.8%%TRR 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、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 42.4%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行率は極めて少なく、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%TAR～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 1、5、90、95）

（６）ヤギ②

泌乳ヤギ（Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭）に、[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日（195 mg/kg 飼料相当）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}（2.47 μg/mL）に達し、その後は速やかに減少した。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1、6、90、95）

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低いと推察された。（参照1、6、90、95）

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であると推察された。（参照1、6、90、95）

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。

乳汁及び可食部中の代謝物は表14に示されている。

乳汁中で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代謝物 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並びに代謝物M03及びM11であった｡ほかに筋肉では代謝物M48が、脂肪では代謝物M17が多く検出された。（参照1、6、90、95）

表 14　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]：代謝物 M20 が少量含まれると推定された。
[b]：代謝物 M10 及びその他のプロチオコナゾール水酸化体のグルクロニドと推定された。
[c]：代謝物 M02 及び M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

ヤギにおけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物 M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成及びグルクロン酸抱合による代謝物 M11 の生成、③脱イオウによる代謝物 M17 の生成、④代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M21 及び M31 の生成並びにグルクロン酸抱合による代謝物 M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は代謝物 M21 のフェニル基の酸化による代謝物 M14 又は M55 の生成、⑥トリアゾール環の開裂による代謝物 M48（チオシアネート）の生成と推定された。

⑤　排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、58.8%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 34.5%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、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%TAR～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 1、6、90、95）

（７）ヤギ（代謝物 M17）①

泌乳ヤギ（Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭）に、[phe-^{14}C]M17 を 10 mg/kg 体重/日（195 mg/kg 飼料相当）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 1、7、90、95）

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、未変化の M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性は低いと推察された。（参照 1、7、90、95）

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 1、7、90、95）

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。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 15 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、代謝物 M59、M60 と M61 の混合物として検出された。ほかに代謝物 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、肝臓では未変化の M17 及び代謝物 M21、腎臓では代謝物 M18 及び M55、筋肉中では代謝物 M55 及び M56、脂肪中では未変化の M17、代謝物 M55 及び M21 であった。（参照 1、7、90、95）

表 15　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：代謝物 M18 が含まれることが示唆された。
b：代謝物 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：代謝物 M32 及び M57 も含まれることが示唆された。
e：代謝物 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、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 53.1%TAR、糞中排泄率は 20.7%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は極めて少なく、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%TAR～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 1、7、90、95）

（８）ヤギ（代謝物 M17）②

泌乳ヤギ（Bunte Deutsche Edelziege 種、雌 1 頭）に、[tri-^{14}C]M17 を 420 mg/頭/日（224 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 5 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　乳汁中濃度推移

1 から 4 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、0.192～0.224 µg/g であったが、いずれの投与回数においても、投与 24 時間後では 0.109～0.142 µg/g に減少した。したがって、未変化の M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性は低いと推察された。（参照 106、108）

②　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（14.9 µg/g）及び腎臓（6.62 µg/g）で残留放射能濃度が高かった。筋肉及び脂肪中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.247～0.270 及び 0.266～0.331 µg/g であった。可食部における残留量は 0.806%TAR と少なかった。（参照 106、108）

③ 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。

乳汁及び可食部中の代謝物は表 16 に示されている。

乳汁中の主要成分は、代謝物 M40 及び M44 でそれぞれ最大 32.6%TRR 及び 10.6%TRR 認められた。ほかに代謝物 M18、M21、M22、M30、M55、M56、M57、M58、M62 及び M63 が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の種類は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。各試料中の主要成分として、肝臓では未変化の M17 が、腎臓では代謝物 M22+M38 及び M56 が、筋肉中では代謝物 M40 が、脂肪中では未変化の M17、代謝物 M21 及び M56 が 10%TRR を超えて認められた。ほかに代謝物 M18、M30、M55、M57、M58、M62 及び M63 が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 106、108）

表 16 乳汁及び可食部中の代謝物（%TRR）

試料		M17	M17 の代謝物
乳汁	朝搾乳	7.2	M40(32.6)、M30(8.5)、M57+M58+M63(7.2)、M56[a](5.1)、M44(5.0)、M22(3.3)、M18(2.9)、M55(2.6)、M21(2.4)、M62(2.2)
	夕搾乳	0.7	M40(21.6)、M44(10.6)、M55(9.8)、M56[a](8.1)、M18(7.6)、M22 (7.1)、M57+M58+M63(5.2)、M62(2.4)、M21(1.5)、M30(1.2)
肝臓		25.9	M22+ M38(6.9)、M21(5.6)、M57+M58+M63(4.9)、M56[a](4.3)、M44(3.9)、M18(3.5)、M55(2.5)、M40[c](1.1)、M20(0.7)、M62(0.5)
腎臓		7.6	M22+ M38(18.0)、M56[a](14.7)、M21(9.7)、M40[b](9.3)、M57+M58+M63(5.4)、M44(3.5)、M18(2.8)、M55(2.4)、M62(1.0)、M20(0.7)
筋肉		1.7	M40(17.0)、M21(9.3)、M55(8.4)、M44(8.3)、M56[a](8.3)、M57+M58+M63(2.0)、M18(1.4)、M20(1.4)、M22+ M38(0.7)、M62(0.6)、M30(0.4)
脂肪		12.9	M21(18.4)、M56[a](15.2)、M55(7.9)、M40[b](6.2)、M44(3.8)、M18(3.7)、M20(2.4)、M57+M58+M63(1.9)、M22+ M38(1.9)、M62(1.3)

a：異性体の合量
b：代謝物 M41 を含む。
c：明確な同定ではない。

④ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、69.8%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められた。尿中排泄率は 44.4%TAR、糞中排泄率は 25.3%TAR であり、主に尿中に排泄された。乳汁中への移行は 0.044%TAR であった。（参照 106、108）

（９）ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、雌 18 羽）に、[phe-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日（171 mg/kg 飼料相当）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 卵中濃度推移

卵中放射能濃度は、投与期間中増加し、最終投与 5 時間後の残留放射能濃度は 0.008%TAR（0.086 µg/g）であった。（参照 106、109）

② 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、皮下脂肪及び皮）では、肝臓（4.08 µg/g）及び腎臓（4.54 µg/g）で残留放射能濃度が高かった。筋肉、皮下脂肪及び皮中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.058～0.107、0.433 及び 0.383 µg/g であった。（参照 106、109）

③ 卵及び可食部中の代謝物同定・定量

卵及び可食部（肝臓、筋肉及び皮下脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

卵及び可食部中の代謝物は表 17 に示されている。

卵中では未変化のプロチオコナゾールを含む 6 成分が同定された。卵中の主要成分は代謝物 M03/M04 及び M17 であった。肝臓、筋肉及び皮下脂肪中の主要成分として、未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03/M04、M06 及び M17 がそれぞれ最大で 30.3%TRR（皮下脂肪）、15.5%TRR（筋肉）、19.6%TRR（皮下脂肪）及び 29.0%TRR（皮下脂肪）認められた。（参照 106、109）

表 17　卵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
卵	3.57	M17(20.1)、M03/M04(17.0)、M21(3.34)、M06(1.88)
肝臓	24.8	M03/M04(11.9)、M59+M60+M61(7.81)、M17(4.17)、M59(3.26)、M21(2.71)、M11(2.55)、M56(2.30)、M06(2.24)、M02(1.08)、M14(0.88)、M09(0.72)
筋肉	11.3	M03/M04(15.5)、M17(7.16)、M06(6.42)、M09(1.62)、M59+M60+M61(1.52)、M14(1.33)、M02(0.64)、M56(0.59)
皮下脂肪	30.3	M17(29.0)、M06(19.6)、M03/M04(5.26)

④ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、78.4%TAR が排泄され、速やかな吸収及び排泄が示唆された。卵中への移行は極めて少なく、0.011%TAR

であり、肝臓、腎臓、筋肉（脚筋及び胸筋）、皮下脂肪及び皮（皮下脂肪を除く）の残留放射能濃度は 0.38%TAR、0.10%TAR、0.11%TAR、0.17%TAR 及び 0.05%TAR であった。（参照 106、109）

（１０）ニワトリ②

産卵鶏（白色レグホン種、雌 6 羽）に、[tri-^{14}C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日（163 mg/kg 飼料相当）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 卵中濃度推移

卵中放射能濃度は、投与期間中増加し、最終投与 5 時間後の残留放射能濃度は 0.104 μg/g であった。（参照 106、110）

② 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、皮下脂肪及び皮）では、肝臓（3.45 μg/g）及び腎臓（3.38 μg/g）で残留放射能濃度が高かった。筋肉、皮下脂肪及び皮中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.096～0.139、0.342 及び 0.308 μg/g であった。（参照 106、110）

③ 卵及び可食部中の代謝物同定・定量

卵及び可食部（肝臓、筋肉及び皮下脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

卵及び可食部中の代謝物は表 18 に示されている。

卵中で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。卵中の主要成分は代謝物 M03、M40 及び M44 であった。肝臓、筋肉及び皮下脂肪中の主要成分として、未変化のプロチオコナゾール、代謝物 M03、M06、M17、M40、M44 及び M59+M60+M61 がそれぞれ最大で 30.7%TRR（肝臓）、14.9%TRR（肝臓）、28.5%TRR（皮下脂肪）、26.8%TRR（皮下脂肪）、18.7%TRR（筋肉）、28.3%TRR（筋肉）及び 11.9%TRR（肝臓）認められた。（参照 106、110）

表 18　卵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
卵	3.4	M03(23.7)[a]、M44(15.6)、M40(11.4)、M48(9.8)、M17(6.2)、M06(1.2)
肝臓	30.7	M03(14.9)[b]、M59+M60+M61(11.9)、M17(4.9)、M44(3.6)、M06(1.7)、M59(1.6)、M40(1.0)、M21(0.9)、M48(0.7)、M09(0.3)、M02(0.2)
筋肉	2.5	M44(28.3)、M40(18.7)、M03(9.8)、M48(4.0)、M06(2.2)、M17(2.1)
皮下脂肪	15.9	M06(28.5)、M17(26.8)、M03(7.2)、M44(1.6)、M40/M48(1.5)、M59+M60+M61(0.7)

[a]：代謝物 M20 及び M21 が微量含まれることが示唆された。
[b]：代謝物 M20 が微量含まれることが示唆された。

④　排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、65.6%TAR が排泄され、速やかな吸収及び排泄が示唆された。卵中への移行は極めて少なく、0.014%TAR であり、肝臓、腎臓、筋肉（脚筋及び胸筋）、皮下脂肪及び皮（皮下脂肪を除く。）の残留放射能濃度はそれぞれ 0.28%TAR、0.08%TAR、0.15%TAR、0.13%TAR 及び 0.04%TAR であった。（参照 106、110）

ニワトリにおけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による代謝物 M02、M03 及び M04 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成及びグルクロン酸抱合による代謝物 M11 の生成、③脱イオウによる代謝物 M17 の生成、④代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M21 の生成及び硫酸抱合による代謝物 M59、M60 及び M61 の生成、⑤プロチオコナゾールのフェニル基の酸化による代謝物 M14 の生成、⑥トリアゾール環の開裂による代謝物 M48（チオシアネート）の生成、と推定された。

２．植物体内運命試験

（１）小麦①

春小麦（品種：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、処理 57 日後に青刈り茎葉を、110 日後に飼料用茎葉を、処理 153 日後に麦わら及び玄麦を、それぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

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 19 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

下と低かったため、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（0.07～0.28 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代謝物 M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では代謝物 M17、麦わらでは代謝物 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。

（参照 1、8、90、95）

表 19　種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

処理区	試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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	M17[b](11.7)、M28[a](10.6)、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
b：抱合体含む。

（２）小麦②

春小麦（品種：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、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、26 日後に飼料用茎葉を、処理 48 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

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 20 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。ほかに

代謝物 M08、M20、M21、M24 及び 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、ジクロロメタン相には分配されなかった。（参照 1、9、90、95）

表 20　散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度(mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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[c](20.7)、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[c](29.0)、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。
c：抱合体を含む。

（３）小麦③

春小麦（品種：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 回処理し、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉を、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉を、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

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 21 に示されている。

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

青刈り茎葉、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 及び M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び代謝物 M17 は検出されず、主要代謝物として代謝物 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。（参照 1、10、90、95）

表 21　散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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プロチオコナゾール、代謝物 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：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 回散布し、成熟期（最終処理 21 日後）に子実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 22 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、ほかに代謝物 M15、M16 及び 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、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。（参照 1、11、90、95）

表 22　らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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：Georgia Green）に、乳剤に調製した[tri-^{14}C]プロチオオコナゾールを、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 回散布し、成熟期（最終処理 14 日後）に子実及び茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 23 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、ほかに代謝物 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。（参照 1、12、90、95）

表 23　らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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：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 回処理し、成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 24 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 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、ほかに代謝物 M12 及び M13 が合量で 10%TRR 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、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。

（参照 1、13、90、95）

表 24　てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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：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 回散布し、成熟期（最終処理 7 日後）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 25 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、ほかに代謝物 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。根部において代謝物 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。（参照 1、14、90、95）

表 25　てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール	代謝物
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。

植物体内におけるプロチオコナゾールの主要代謝経路は、①イオウの酸化による代謝物 M07 の生成及びその後のイオウの脱離による代謝物 M17 の生成、②代謝物 M17 のフェニル基の酸化的水酸化による代謝物 M20 又は M21 の生成及び M28 の生成、③代謝物 M17 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代謝物 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その抱合体（代謝物 M47）及び M41 の生成、⑤代謝物 M41 の M42 又は M43 への変換、と推定され、このほかに、らっかせいにおいては代謝物 M07 のフェニル基の水酸化による代謝物 M15 及び M16 の生成、てんさいにおいては代謝物 M36 の生成であると推定された。

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 乾土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 26 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%TAR～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%TAR 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。分解物 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 3 日後には最大約 20%TAR～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、分解物 M17 の量は増加しなかったことから、分解物 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 日と、シルト質埴壌土で 21 日と算出された。（参照 1、15、90、95）

表 26　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
プロチオコナゾール	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、シルト土壌（ドイツ）及び壌質砂土（米国）に 0.267 mg/kg 乾土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 27 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%TAR～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。分解物 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 まで、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 未満まで、壌質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。分解物 M06 はシルト土壌で処理 1 日後（11%TAR～13%TAR）に、壌質砂土で処理 7 日後（14%TAR～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 日と、壌質砂土で約

１日と算出された。（参照 1、16、90、95）

表 27　好気的土壌における放射能分布（%TAR）

土壌	シルト土壌				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
プロチオコナゾール	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 の酢酸緩衝液では分解物 M17 が僅かに増加（処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR）した。（参照 1、17、90、95）

（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/m^2、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ともに分解物 M17 が

増加し、照射 11 日後に最大（54%TAR～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。分解物 M49 も照射 11 日後に最大（10%TAR～13%TAR）となり、その後減少した。ほかに[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%TAR～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 1、18、90、95）

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並びに代謝物 M07 及び 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 M07（スルホン）及び M17（脱チオ）に変換した後に分析しており、残留値をこれらの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並びに代謝物 M07 及び M17 の合量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したブルーベリー（果実）の 1.07 mg/kg であった。（参照 1、19、90、91、95～98、106、111）

（２）畜産物残留試験

① 乳牛

泌乳牛 10 頭（ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭）に、プロチオコナゾールを 9.9 mg/kg 飼料（0.5 倍量）、29.5 mg/kg 飼料（1.5 倍量）及び 98.4 mg/kg 飼料（5 倍量）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、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畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4①に示されている。

乳汁中においては、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 の合量は投与 1 週間で定常状態となり、98.4 mg/kg 飼料投与群の乳汁中にプロチオコナゾールが 0.0029～0.0061 μg/g、代謝物 M09 及び M17 が検出限界未満（0.003 μg/g 未満及び 0.001 μg/g 未満）であった。29.5 mg/kg 飼料投与群では、プロチオコナゾールが検出限界未満（0.001 μg/g 未満）～0.0026 μg/g、M09 及び M17 が検出限界未満（0.003 μg/g 未満及び 0.001 μg/g 未満）であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、98.4 mg/kg 飼料投与群において、

プロチオコナゾールは最大 0.790 µg/g（腎臓）、M09 が最大 0.518 µg/g（肝臓）及び M17 が最大 0.0297 µg/g（肝臓）認められた。29.5 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大で 0.176 µg/g（腎臓）、M09 は最大で 0.181 µg/g（肝臓）及び M17 は最大で 0.0113 µg/g（肝臓）認められた。9.9 mg/kg 飼料投与群において、プロチオコナゾールは最大 0.0631 µg/g（肝臓）、M09 は最大で 0.0539 µg/g（肝臓）及び M17 は最大で 0.007 µg/g（肝臓）認められた。（参照 1、20、90、95）

② 乳牛（代謝物 M17）

泌乳牛 10 頭（ホルスタイン種、試験群各 3 頭、対照群 1 頭）に代謝物 M17 を 5.1 mg/kg 飼料（1.3 倍量）、29 mg/kg 飼料（7.3 倍量）及び 125 mg/kg 飼料（31 倍量）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、代謝物 M17、M20 及び M21 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4②に示されている。

乳汁中の代謝物 M17、代謝物 M20 及び代謝物 M21 の合量は 5.1 及び 29 mg/kg 飼料投与群において定量限界（0.004 µg/g）未満であり、125 mg/kg 飼料投与群においては投与開始 1 週で定常状態となり、試験期間を通じて残留量は僅か（0.008～0.012 µg/g）であった。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、125 mg/kg 飼料投与群においては、代謝物 M17 が最大で 1.19 µg/g（肝臓）、代謝物 M20 が 0.477 µg/g（腎臓）及び代謝物 M21 が最大 0.383 µg/g（腎臓）認められた。29 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 M17 が最大 0.178 µg/g（肝臓）、代謝物 M20 が 0.0635 µg/g（腎臓）及び代謝物 M21 が最大 0.0853 µg/g（腎臓）認められた。5.1 mg/kg 飼料投与群では、代謝物 M17 が最大 0.0303 µg/g（肝臓）、代謝物 M20 が 0.0132 µg/g（肝臓）及び代謝物 M21 が最大で 0.0192 µg/g（腎臓）認められた。（参照 1、21、90、95）

③ 産卵鶏

産卵鶏（系統不明、試験群各 4 羽、対照群 6 羽）に、プロチオコナゾールを 0.263 mg/kg 飼料（1 倍量）、0.789 mg/kg 飼料（3 倍量）及び 2.63 mg/kg 飼料（10 倍量）に相当する用量で、1 日 1 回、29 日間カプセル経口投与して、投与開始 0、3、7、10、14、17、21、24 及び 29 日後の午前及び午後に卵を採取し、最終投与 22 時間後にと殺して、肝臓、筋肉（大腿及び胸部）及び脂肪（腹部及び皮下）を採取して、卵及び組織中のプロチオコナゾール並びに代謝物 M09 及び M17 の残留濃度が測定された。

結果は別紙4③に示されている。

2.63 mg/kg 飼料投与群において、全ての試料でプロチオコナゾール、代謝物M09及びM17並びにそれらの合量は定量限界未満であった。（参照106、112）

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28に示されている。（参照1、22～24、90、95）

表28 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	LD_{50}(mg/kg 体重) 雌	投与量(mg/kg 体重) 及び観察された症状
経口[a]	Wistar ラット 雌雄各3匹	>5,000	>5,000	雌雄：5,000 5,000 mg/kg 体重：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	雌雄：2,000 2,000 mg/kg 体重：皮膚発赤、痂皮(雌) 死亡例なし
吸入[b]	Wistar ラット 雌雄各5匹	LC_{50}(mg/L) >4.99	LC_{50}(mg/L) >4.99	粗毛、立毛、呼吸緩徐、努力性呼吸、鼻汁、活動性低下 死亡例なし

a：溶媒として2%Cremophor EL水溶液を用いた。
b：4時間暴露（ダスト）

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FOBにおいて、750 mg/kg体重以上投与群の雌雄で、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）においては、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体重以上投与群の雄で自発運動量低下等が、雌で

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 1、25、90、95）

（３）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギ（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、陰性であった。（参照 1、28、90、95）

（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が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で EH 及び UDP-GT、同投与群の雌で EH の増加が認められた。

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が、小葉中心性肝細胞肥大等が、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 1、25、90、95）

表 29　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(投与 1 週以降) ・T.Chol 増加 ・尿中蛋白濃度増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管(増悪化)	・飲水量増加(投与 1 週以降) ・T.Chol 増加、TG 減少 ・尿中蛋白濃度増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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 30 に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で UDP-GT の増加、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ECOD、EROD 及び EH の増加、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、ECOD、EROD、ALD 及び GST の増加が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、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 1、30、90、95）

表 30　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 ・肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死	・T.Chol 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	・肝比重量増加 ・肝細胞質細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化	・肝比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大
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 31 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝 EH の増加が認められた。

病理組織学的検査において、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にはのう胞が観察された。

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、腎臓の病理組織学的変化については回復が認められなかった（のう胞：雄 1 例、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 1、31、90、95）

表 31　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(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)	・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 32 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尿による被毛の汚れ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 1、32、90、95）

表 32　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§(投与 25 日以降) ・自発運動量及び移動運動量減少(いずれも投与 4 週)	・口腔周囲着色§(投与 74 日以降) ・自発運動量(投与 4 週)及び移動運動量減少(投与 4 週及び 13 週)
500 mg/kg 体重/日以上	・尿による被毛の汚れ(投与 18 日以降) ・体重増加抑制§(投与 7 日以降)	・尿による被毛の汚れ(投与 25 日以降)
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

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ことから、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 1、33、90、95）

（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 33 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 1、34、90、95）

表 33 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(投与 11 週以降)、流涎(投与 13 週以降) ・体重増加抑制(投与 13 週以降) ・飲水量増加(投与 1 週以降) ・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、尿 pH 減少及び尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝及び腎比重量増加 ・肝細胞細胞質好酸性化 ・慢性腎症増悪化 ・膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤	・排尿行動増加(投与 11 週以降)、流涎(投与 32 週以降) ・体重増加抑制(投与 24 週以降) ・飲水量増加(投与 1 週以降) ・ALP、T.Bil、T.Chol、BUN 及び Cre 増加、Glu 及び T_4 減少 ・尿量増加、尿 pH 減少及び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 ・肝細胞細胞質好酸性化 ・慢性腎症増悪化 ・膀胱上皮過形成及び限局性炎症性細胞浸潤
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 34 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎症等が、雌で腎結晶様物質沈着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。（参照 1、35、90、95）

表 34　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) 肝クッパー細胞色素沈着(鉄由来)	・体重増加抑制(投与 1～52 週) ・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) 肝クッパー細胞色素沈着(鉄由来)
40 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 1～52 週) ・ALP 増加 ・腎慢性炎症	・腎結晶様物質沈着(炎症部位) ・ALP 増加
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/日に、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 35 に示されている。

眼科学的検査において、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小葉中心性肝細胞肥大等が、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 1、36、90、95）

表 35　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(18 か月以降) ・蒼白(投与 54 週以降)、削痩(投与 4 週以降)、鼻口部血液付着(投与 57 週以降)及び一般状態悪化(投与 4 週以降) ・体重増加抑制(投与 1、2 週及び 11 週以降) ・飲水量増加(投与 1 週以降) ・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 ・肝比重量増加及び腎比重量増加 ・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(12～18 か月) ・蒼白(投与 39 週以降)、削痩(投与 11 週以降)、鼻口部血液付着(投与 35 週以降)、一般状態悪化(投与 26 週以降)及び排尿行動増加(投与 11 週以降) ・体重増加抑制(投与 3 週、29 週以降) ・飲水量増加(投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加及びカルシウム増加 ・尿量増加及び尿比重減少 ・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 ・小葉中心性肝細胞肥大(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(投与 11 週以降) ・小葉中心性肝細胞肥大(好酸性化を伴う) ・慢性腎症増悪化 ・T_4減少	・ALP 増加 ・T_4減少
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 36 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/日以上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 1、37、90、95）

表 36　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・被膜下尿細管変性(間質線維化を伴う)	・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(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 [1)] ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大(好酸性化を伴う) ・腎尿細管変性/再生	・体重増加抑制 [2)] ・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

1): 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 10 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降に認められた。

2): 70 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降、500 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降に認められた。

（６）生殖発生毒性試験

①　2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（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 37 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/日投与群の雌で着床数減少、体重増加抑制等が、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 1、38、90、95）

表 37　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 mg/kg 体重/日	・流涎(投与 4 週以降)、被毛汚れ(投与 3 週以降) ・体重増加抑制(投与 40 日以降) ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管	・流涎(投与 3 週以降)、被毛汚れ(投与 3 週以降) ・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	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	100 mg/kg 体重/日以下 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）①

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 38 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が、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、発生毒性試験②[7. (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により、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、発生毒性試験［7. (6)③及び 8. (5)④］で確認されている。（参照 1、39、90、95）

表 38　発生毒性試験（ラット）①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(妊娠 6～11 日) ・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(妊娠 6～20 日) ・補正*体重増加抑制 ・体重増加抑制[1)] ・飲水量増加(妊娠 6～20 日) ・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。

1): 500 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～7 日及び 10～11 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～8 日及び 10～11 日に認められた。

③　発生毒性試験（ラット）②

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、発生毒性試験①［7. (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された。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 39 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（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、摂餌量減少等が、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 1、40、90、95）

表 39　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
750 mg/kg 体重/日	・補正*体重増加抑制 ・摂餌量減少(妊娠 6～12 日) ・飲水量増加(妊娠 9～20 日) ・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

*: 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。

④　発生毒性試験（ラット）③

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。

いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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 1、41、90、95）

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、体重減少（妊娠 7～16 日）、体重増加抑制（妊娠 7～28 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～11 日以降）が認められた。同群では、流産（妊娠 22～25 日）動物数及び全吸収胚動物がそれぞれ 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 1、42、90、95）

（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、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）

を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 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 40 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 *in vitro* UDS 試験では弱い DNA 損傷性が疑われた。しかし、*in vivo* 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 1、43～49、90、95、106、113）

表 40　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①16～5,000 μg/プレート (+/−S9) ②1.6～500μg/プレート (+/−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*
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79) (*Hprt* 遺伝子)	①25～175 μg/mL (−S9) ②5～150 μg/mL (−S9) ①②75～200 μg/mL (+S9)	陰性
	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**
	小核試験	ヒトリンパ球	①30.1～119 μg/mL (−S9) 30.1～79.0 μg/mL(+S9) (4 時間処理) ②43.4～69.9 μg/mL (−S9) (20 時間処理)	陰性
in vivo	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 p 与) 投与 4、16 時間後	陰性
	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。）。

８．代謝物 M17 を用いた毒性試験

（１）急性毒性試験（代謝物 M17）

代謝物 M17 を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。（参照 1、50～52、90、95、99）

表 41　急性毒性試験結果概要（代謝物 M17）

<table>
<tr><th rowspan="2">投与
経路</th><th rowspan="2">動物種
性別・匹数</th><th colspan="2">LD50(mg/kg 体重)</th><th rowspan="2">投与量(mg/kg 体重)及び観察された症状</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="2">経口*</td><td>Wistar
ラット
雌雄各 5 匹</td><td>2,810</td><td>2,510</td><td>雄 : 100、500、2,000、2,500、3,150、4,000
雌 : 100、1,000、2,000、3,150、4,000

雄 500 mg/kg 体重以上及び雌 1,000 mg/kg 体重以上 : 運動性低下、立毛、努力性呼吸及び反射の低下
雄 2,500 mg/kg 体重、雌 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例</td></tr>
<tr><td>NMRI
マウス
雌雄各 5 匹</td><td>2,240</td><td>3,460</td><td>雌雄 : 100、500、1,000、2,000、2,500、3,150、4,000、5,000

500 mg/kg 体重以上の雌雄 : 運動性及び呼吸障害、立毛、よろめき歩行、眼瞼裂狭小、流涙、痙攣状態、一時的反転（temporary rolling over）、全身衰弱及び横臥位
雄 : 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
雌 : 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例</td></tr>
<tr><td>経皮</td><td>Wistar
ラット
雌雄各 5 匹</td><td>>5,000</td><td>>5,000</td><td>雌雄 : 5,000

症状及び死亡例なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">吸入</td><td rowspan="2">Wistar
ラット
雌雄各 5 匹</td><td colspan="2">LC50(mg/L)</td><td rowspan="2">暴露量 : 5.07 mg/L

症状及び死亡例なし</td></tr>
<tr><td>>5.07</td><td>>5.07</td></tr>
</table>

* : 溶媒として 1%Cremophor EL 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（代謝物 M17）

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 1、53、54、90、95）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、陰性であった。（参照 1、55、90、95）

（３）亜急性毒性試験（代謝物 M17）

①　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）

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 42 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 42　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）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 43 に示されている。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、雄では 2,000 ppm 投与群で O-DEM が、500 ppm 以上投与群で P450 が増加した。雌では 500 ppm 投与群で N-DEM 及び O-DEM が、125 ppm 以上投与群で P450 が増加した。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大及び空胞化等が、500 ppm 以上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 1、56、90、95）

表 43　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M17）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th>投与群</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>2,000 ppm</td><td>・体重増加抑制(投与 1 週以降)
・AST、ALT、ALP 及び GLDH 増加
・肝絶対及び比重量増加</td><td>・体重増加抑制(投与 1 週以降)
・ALT 及び T.Chol 増加
・肝絶対重量増加
・肝細胞空胞化(3 例)、び漫性肝細胞脂肪化(2 例)及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化(1 例)</td></tr>
<tr><td>500 ppm 以上</td><td>・TG 減少
・肝臓中 TG 増加</td><td>・肝臓中 TG 増加
・肝比重量増加
・肝細胞肥大</td></tr>
<tr><td>125 ppm 以上</td><td>・肝細胞肥大、肝細胞空胞化及び小葉中間帯/中心性肝細胞脂肪化</td><td rowspan="2">125 ppm 以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>30 ppm</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

②　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）

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 44 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）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 45 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、活動低下及び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と殺された。

肝臓中の肝薬物代謝酵素測定において、1,000 ppm 投与群の雌で GST の増加が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD の増加が、同投与群の雌で EROD の増加が認められた。40 ppm 以上投与群の雌雄で ALD の増加が、同投与群の雄で EROD の増加が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝細胞肥大等が、40 ppm 以上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 1、57、90、95）

表 45　90 日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物 M17）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(投与 3～5 日) ・うずくまり、活動低下、一般状態悪化(いずれも投与 0 週) ・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 ・小葉中心性肝細胞空胞化(脂肪化)及び限局性肝細胞壊死	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・AST、ALT、GLDH 及び BUN 増加、T.Chol 減少 ・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(投与 5 週以降) ・ALP 増加、Alb 減少 ・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	・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、代謝物 M17）

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 46 参照）投与し、90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46　90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）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 47 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM、P450、ECOD 及び EH の増加が、同投与群の雄では GST の増加が認められた。

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 1、58、90、95）

表 47　90 日間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・肝臓中 TG 増加 ・肝細胞細胞質好酸性化	・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
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、代謝物 M17）

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 48 参照）投与し、30 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 48　30 週間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）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 49 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で、N-DEM、O-DEM 及び P450 の増加が認められた。

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 1、60、90、95）

表 49　30 週間亜急性毒性試験（イヌ、代謝物 M17）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ALP 増加 ・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 ・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（代謝物 M17）

①　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝物 M17）

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 50 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 50　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝物 M17）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 51 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。ほかに、980 ppm 投与群の雄で下垂体前葉のう胞の発生頻度増加（9/44 例）が認められたが、その発生頻度は背景データ（3/50～11/50 匹）の範囲内であり、投与に起因する毒性影響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 1、59、90、95）

表 51　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、代謝物 M17）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 ・小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝細胞細胞質好酸性化 ・甲状腺 C 細胞限局性過形成	・体重増加抑制(投与 31 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大及び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 ・副腎皮質限局性過形成
140 ppm 以上	・肝細胞空胞化及び肝細胞脂肪化(単細胞)	・肝細胞空胞化及び肝細胞脂肪化(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、代謝物 M17）

B6C3F1 マウス（発がん性群：一群雌雄各 50 匹、12 か月と殺群：一群雌雄各 10 匹）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 52 参照）投与し、2 年間発がん性試験が実施された。

表 52　2 年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）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 53 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（0.26～2.94 mmol/L）に比べ対照群が高値（3.82 mmol/L）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 1、61、90、95）

表 53　2 年間発がん性試験（マウス、代謝物 M17）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 か月時のみ)
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（代謝物 M17）

①　2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）

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 54 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 54　2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）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 55 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）。

児動物では、640 ppm 投与群の F_1 動物において、剖検所見で腎盂拡張、尿管拡張及び肝肥大の発生頻度が哺育 0～4 日の児動物で増加したが、哺育 21 日の児動物及び 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 以上投与群の雄で肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）が、640 ppm 投与群の雌で難産、肝細胞空胞化（小葉中心性肝細胞脂肪化）等が、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、それぞれ認められたので、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 1、62、90、95）

表 55　2 世代繁殖試験（ラット、代謝物 M17）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">親：P、児：F_1</th><th colspan="2">親：F_1、児：F_2</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>640 ppm</td><td>・肝絶対及び比重量増加</td><td>・難産、切迫と殺(4 例)(妊娠 23～24 日)
・摂餌量減少(哺育期間)
・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</td><td>・体重増加抑制</td><td>・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</td></tr>
<tr><td>160 ppm 以上</td><td>・肝細胞空胞化(小葉中心性肝細胞脂肪化)</td><td rowspan="2">160 ppm 以下
毒性所見なし</td><td>・肝細胞空胞化(小葉中心性肝細胞脂肪化)</td><td rowspan="2">160 ppm 以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>40 ppm</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">児動物</td><td>640 ppm</td><td colspan="2">・同腹児数減少
・出生 4 日後生存率減少
・体重増加抑制</td><td colspan="2">・同腹児数減少
・出生 4 日後生存率減少
・体重増加抑制</td></tr>
<tr><td>160 ppm 以下</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

②　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）①

Wistar ラット（妊娠 21 日帝王切開群：一群雌 25 匹、妊娠 16 日帝王切開群：一群雌 10 匹）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%Cremophor EL 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 56 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、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/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、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 1、63、90、95）

表 56　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）①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](妊娠 6～11 日) ・摂餌量減少[a,b](妊娠 6～11 日) ・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、代謝物 M17）②

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%Cremophor EL 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①[8. (5) ②] で 10 mg/kg 体重/日以上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、さらに低用量が設定された。

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数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 1、64、90、95）

ラットを用いた発生毒性試験①及び②の総合評価として、胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。

④　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）＜第 14 肋骨の再評価＞

ラットを用いた発生毒性試験 ①[8. (5) ②] 及び② [8. (5) 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又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 57 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（左側：5%～32%、右側：3%～27%）の範囲内であること並びに第 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 1、65、90、95）

表 57　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）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%)

*：$p<0.001$（カイ二乗検定）

⑤　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）③

Wistar ラット（群構成は表 58 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%Cremophor EL 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①［8.(5)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。このため、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 58　発生毒性試験（ラット、代謝物 M17）③における群構成

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

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

骨格検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の帝王切開群で、全ての胎児の第 14 の位置に肋骨（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肋骨（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 の位置に肋骨（痕跡）又は過剰肋骨が認められ、その発生頻度は 30 mg/kg 体重/日投与群で有意に高かった（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%）。また、第 15 及び 16 位には肋骨（痕跡）はなかった。

生育群及び帝王切開群の結果を比較すると、第 14 位の過剰肋骨の頻度に差はみられなかったが、肋骨（痕跡）については、対照群及び検体投与群ともに生後 6 週時において発生頻度が減少した。また、帝王切開時に検体投与群で低頻度ながら発現していた第 15 及び 16 位の肋骨（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 1、66、90、95）

⑥ 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 M17）

ヒマラヤウサギ（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%Cremophor EL 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/日投与群で血液様排泄物（3 例：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（妊娠 0～29 日）、肝細胞肥大、着床後死胚数及び死胚率増加並びに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（2 mg/kg 体重/日：1.7、10 mg/kg 体重/日：1.2）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（0.3～2.2）の範囲内であることから、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）に関節弯曲が認められ、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）。関節弯曲については、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（背景データ最高値：31.3%、本試験：23.1%）以下であったことから、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［背景データ最高値（胎児単位）：1.5%、本試験：13.5%］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 1、67、90、95）

⑦ 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）

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 59 を参照）投与する発達神経毒性試験が実施された。

表 59 発達神経毒性試験（ラット、代謝物 M17）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、出産率の低下、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）が、500 ppm 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[8. (5)①]及びプロチオコナゾール[7. (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く、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並びに病理組織検査）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 投与群で出産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）、児動物で本試験の最高用量 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 1、68、90、95）

（６）遺伝毒性試験（代謝物 M17）

代謝物 M17 の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常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 60 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、69～73、90、95、106、114）

表 60　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、TA102、TA1535、TA1537 株)	①3～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②33～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	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
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79) (*Hprt* 遺伝子)	5 時間処理： 12.5～250 μg/mL (-S9) 50～500 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	4 時間処理： 5～125 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

９．代謝物 M07 カリウム塩を用いた毒性試験

（１）急性毒性試験（代謝物 M07 カリウム塩）

代謝物 M07 カリウム塩の Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）を用いた強制経口（代謝物 M07 カリウム塩、雄：200 mg/kg 体重、雌：200 及び 2,000 mg/kg 体

重）投与による急性毒性試験が実施された。代謝物 M07 カリウム塩の LD_{50} は雄で 200 mg/kg 体重超、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、努力性呼吸並びに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 1、74、90、95）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M07 カリウム塩：0、30、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 61　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）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。

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 1、75、90、95）

（３）発生毒性試験（ラット、代謝物 M07 カリウム塩）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（代謝物 M07 カリウム塩：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Cremophor EL 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）並びに着床後死胚数及び死胚率増加が認められた。

胎児において、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 1、76、90、95）

（４）遺伝毒性試験（代謝物 M07 カリウム塩）

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 62 に示されているとおり、陰性であった。（参照 1、77、90、95）

表 62　遺伝毒性試験概要（代謝物 M07 カリウム塩）

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/プレート (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１０．その他の代謝物（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

（１）急性毒性試験（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

代謝物 M08、M24 及び M25 並びに代謝物 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 63 に示されている。（参照 1、78～81、90、95）

表 63　急性毒性試験結果概要（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
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、不調和歩行及び努力性呼吸 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、不調和歩行及び努力性呼吸 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%Cremophor EL 水溶液を用いた。

（２）遺伝毒性試験（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

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

結果は表 64 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、82～85、90、95）

表 64　遺伝毒性試験概要（代謝物 M08、M24 及び M25 並びに M47 のアグリコン）

代謝物	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/プレート (+/−S9) 1.6～500 µg/プレート (+/−S9)	陰性
代謝物 M24			16～5,000 µg/プレート (+/−S9)	陰性
代謝物 M25			16～5,000 µg/プレート (+/−S9)	陰性
代謝物 M47 のアグリコン			16～5,000 µg/プレート (+/−S9) 4～256 µg/プレート (+/−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、ヒト及びラット肝細胞を用いた代謝試験、動物体内運命試験［ヤギ（代謝物 M17）及びニワトリ］、細菌を用いた復帰突然変異試験（代謝物 M17）、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、作物残留試験（綿実）及び家畜残留試験（産卵鶏）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、吸収率は少なくとも 93%と算出された。投与放射能は主に胆汁中に排泄された。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）であった。

^{14}C で標識したプロチオコナゾールの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは、10%TRR を超える代謝物として、乳汁中で M03 及び M48 が、臓器・組織中で M03、M09、M11、M17 及び M48 が認められた。ニワトリでは、10%TRR を超える代謝物として、卵中で M03、M03/M04、M17、M40 及び M44 が、臓器・組織中で M03、M03/M04、M06、M17、M40、M44 及び M59+M60+M61 が認められた。

^{14}C で標識した代謝物 M17 の畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは、10%TRR を超える代謝物として、乳汁中で M40、M44 及び M59+M60+M61 が、臓器・組織中で M18、M21、M22+M38、M40、M55 及び M56 が認められた。

^{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、可食部又は飼料として利用される部位において単一の成分として 10%TRR を超えて認められた代謝物は、M17、M37、M41、M42 及び M43 であった。

海外においてプロチオコナゾール並びに代謝物 M07 及び M17 を分析対象化合物としたプロチオコナゾールの作物残留試験が実施された結果、プロチオコナゾール並びに代謝物 M07 及び M17 の合量の最大残留値は、ブルーベリー（果実）の 1.07 mg/kg であった。

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プロチオコナゾールの畜産物残留試験の結果、泌乳牛では、プロチオコナゾールが腎臓で最大 0.790 µg/g、代謝物 M09 及び M17 がそれぞれ肝臓で最大 0.518 及び 0.0297 µg/g 検出され、産卵鶏では、全ての試料で定量限界未満であった。

代謝物 M17、M20 及び M21 を分析対象化合物とした代謝物 M17 の畜産物残留試験（泌乳牛）の結果、代謝物 M17 が肝臓で最大 1.19 µg/g、代謝物 M20 及び M21 がそれぞれ腎臓で最大 0.477 及び 0.383 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）及び腎臓（腎炎等）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 につ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。

プロチオコナゾールの植物体内運命試験並びにプロチオコナゾール及び代謝物 M17 の畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では M17、M37、M41、M42 及び M43 が、畜産動物では M03、M03/M04、M06、M09、M11，M17、M18、M21、M22+M38、M40、M44、M48、M55、M56 及び M59+M60+M61 が認められ、このうち代謝物 M11、M18、M22、M37、M41、M42、M43、M44、M48、M55、M56、M59、M60 及び M61 はラットにおいて検出されなかった。代謝物 M55 はラットにおいて同定されていないが、ジヒドロキシジエン体（M34）はラットにおいて認められ、代謝物 M11 は M09 を経由して生成する抱合体､代謝物 M18 及び M37 は M17 を経由して生成する抱合体、代謝物 M22、M59、M60 及び M61 は M21 を経由して生成する抱合体、代謝物 M56 は M55 を経由して生成する抱合体であり、仮に生体内で脱抱合され腸管で吸収されても、速やかに抱合体となるため毒性は低いと考えられた。代謝物 M41 及び M43 の毒性はプロチオコナゾールと同程度であり、遺伝毒性の結果が陰性であった（参照 116）。代謝物 M42 は M40（1,2,4-トリアゾール）及び M41 から生成する化合物であり、その毒性は代謝物 M41 及び M43 と同等であると考えられた。代謝物 M44 及び M48 は高極性化合物であり、代謝物 M48 はシアン化合物の解毒の際に生体内で生成することが知られており、生体中にも存在すると考えられた。一方、代謝物 M17 はラットにおいても検出されるもののプロチオコナゾールに比べて毒性が強く、作物及び家畜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。

各試験における原体の無毒性量等は表 65 に、代謝物 M17 の無毒性量等は表 66 に、原体、代謝物 M17 及び M07 カリウム塩の無毒性量の比較は表 67 に、原体及び代謝物 M17 の単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 68-1 及び表 68-2 に、それぞれ示されている。

表 65～68-2 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 2 年間慢性毒性/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代謝物 M17 の方が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代謝物 M17 でより明らかに認められることを勘案して、代謝物 M17 で得られた無毒性量を一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）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。

また、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物 M17 のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、代謝物 M17 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD 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

ARfD (1)	1 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料）	代謝物 M17 の急性毒性試験
（動物種）	ラット及びマウス
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	100 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ARfD (2)	0.02 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	

（ARfD 設定根拠資料）	代謝物 M17 の発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

＜JMPR（プロチオコナゾール）（2008 年）＞

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	イヌ、ラット
（期間）	1、2 年間
（投与方法）	強制経口、混餌
（無毒性量）	5.0 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.8 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	80 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD（一般集団）	設定の必要なし

＜JMPR（代謝物 M17）（2008 年）＞

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット

（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	1 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料）	急性毒性試験
（動物種）	ラット、マウス
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	100 mg/kg 体重
（安全係数）	100

＜EU（プロチオコナゾール）（2007 年）＞

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	イヌ、ラット
（期間）	1、2 年間
（投与方法）	強制経口、混餌
（無毒性量）	5.0 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EU（代謝物 M17）（2007 年）＞

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.01 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口

（最小毒性量）	1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜米国（2010 年）＞

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
（cRfD 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
（不確定係数）	100

aRfD	0.02 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	代謝物 M17 の発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（不確定係数）	100

（参照 99、100、101）

表 65　各試験における無毒性量及び最小毒性量（原体）

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）	最小毒性量（mg/kg 体重/日）	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、20、100、500	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雄：肝細胞細胞質好酸性化、小葉中心性肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、100、500、1,000	雄：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：尿による被毛の汚れ等 (亜急性神経毒性は認められない)
	1 年間慢性毒性試験	0、5、50、750	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	0、5、50、750	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、10、100、750	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①	0、80、500、1,000	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②	0、20、80、750	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③	0、62.5、250、1,000	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	0、25、100、400	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等
	18 か月間発がん性試験	0、10、70、500	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	0、10、30、80、350	母動物：80 胎児：80	母動物：350 胎児：350	母動物：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、25、100、300	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	0、5、40、125	雄：5 雌：5	雄：40 雌：40	雄：体重増加抑制、腎慢性炎症等 雌：腎結晶様物質沈着等

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 66　各試験における無毒性量及び最小毒性量（代謝物 M17）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、30、125、500、2,000 ppm 雄：0、2.2、9.7、37.2、162 雌：0、3.0、12.4、50.9、212	雄：2.2 雌：12.4	雄：9.7 雌：50.9	雄：肝細胞肥大及び空胞化等 雌：肝比重量増加、肝細胞肥大等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、20、140、980 ppm 雄：0、1.1、8.0、57.6 雌：0、1.6、11.2、77.4	雄：1.1 雌：1.6	雄：8.0 雌：11.2	雌雄：肝細胞空胞化及び脂肪肝等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、40、160、640 ppm P 雄：0、2.7、10.4、42.6 P 雌：0、3.0、12.0、49.5 F_1 雄：0、2.5、10.0、41.2 F_1 雌：0、4.8、18.6、72.6	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：10.0 F_1 雌：18.6	親動物 P 雄：10.4 P 雌：49.5 F_1 雄：10.0 F_1 雌：72.6 児動物 P 雄：42.6 P 雌：49.5 F_1 雄：41.2 F_1 雌：72.6	親動物 雄：肝細胞空胞化(小葉中心性肝細胞脂肪化) 雌：難産、肝細胞空胞化(小葉中心性脂肪化)等 児動物 雌雄：同腹児数減少、体重増加抑制等
	発生毒性試験①	0、10、30、100	母動物：30 胎児：－	母動物：100 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：第 14 肋骨増加
	発生毒性試験②	0、1、3	母動物：3 胎児：3	母動物：－ 胎児：－	毒性所見なし

	発生毒性試験①及び②の総合評価		胎児：3		
	発達神経毒性試験	0、40、160、500 ppm 妊娠期間：0、3.6、15.1、43.3	母動物：15.1 児動物：43.3	母動物：43.3 児動物：－	母動物：繁殖率の低下等 児動物：毒性所見なし (発達神経毒性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、11.5、58.9、294 雌：0、16.0、79.5、392	雄：11.5 雌：－	雄：58.9 雌：16.0	雄：体重増加抑制、肝細胞肥大等 雌：肝細胞肥大
	2 年間発がん性試験	0、12.5、50、200 ppm 雄：0、3.1、12.8、51.7 雌：0、5.1、20.3、80.0	雄：3.1 雌：5.1	雄：12.8 雌：20.3	雌雄：小葉中心性肝細胞脂肪化 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物及び胎児：2	母動物及び胎児：10	母動物：体重増加抑制、肝細胞肥大等 胎児：骨格異常
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、40、200、1,000 ppm 雄：0、1.58、7.81、37.8 雌：0、1.62、8.53、42.8	雄：7.81 雌：8.53	雄：37.8 雌：42.8	雌雄：肝細胞細胞質好酸性化等
	30 週間亜急性毒性試験	0、40、300、2,000 ppm 雄：0、1.35、10.1、69.8 雌：0、1.54、11.1、77.2	雄：10.1 雌：11.1	雄：69.8 雌：77.2	雌雄：ALP 増加、肝細胞細胞質好酸性化等
ADI			NOAEL：1.1 SF：100 ADI：0.011		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、
－：最小毒性量は設定できなかった。
1)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 67　原体、代謝物 M17 及び代謝物 M07 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	代謝物 M17	代謝物M07 カリウム塩
ラット	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 か月間)	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)	

表 68-1　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

原体/代謝物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
プロチオコナゾール	ラット	急性神経毒性試験	0、200、750、2,000	雄：200 雄:自発運動量及び移動運動量の減少
M17	ラット	急性毒性試験	雄：100、500、2,000、2,500、3,150、4,000 雌：100、1,000、2,000、3,150、4,000	雄：100 雄：運動性低下、立毛、努力性呼吸、反射の低下等
M17	マウス	急性毒性試験	雌雄：100、500、1,000、2,000、2,500、3,150、4,000、5,000	雌雄：100 雌雄：運動性及び呼吸障害、立毛、よろめき歩行等
M17	マウス	90 日亜急性毒性試験	雄：0、11.5、58.9、294 雌：0、16.0、79.5、392	雄：294 雌：392 雌雄：死亡(投与 3～5 日)
ARfD(1)(一般の集団)				NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料				ラット及びマウス急性毒性試験 (代謝物 M17)

ARfD：急性参照用量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 68-2　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

原体/代謝物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重/日)
プロチオコナゾール	ラット	発生毒性試験①	0、80、500、1,000	胎児：500 胎児：小眼球、第 14 肋骨等
		発生毒性試験②	0、20、80、750	胎児：80 胎児：第 14 肋骨(痕跡)増加
M17		発生毒性試験①	0、10、30、100	胎児：－ 胎児：第 14 肋骨増加
		発生毒性試験②	0、1、3	胎児：3 胎児：毒性所見なし
		発生毒性試験①及び②の総合評価		胎児：3
	ウサギ	発生毒性試験	0、2、10、50	胎児：2 胎児：骨格異常等
ARfD(2) (妊婦又は妊娠している可能性のある女性)				NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料				ウサギ発生毒性試験 (代謝物 M17)

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数、
—：無毒性量は得られなかった
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

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	― (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)

記号	名称	化学名
M13	ヒドロキシ-ジスルホン酸のグルコシド	― (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	― (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

記号	名称	化学名
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)

記号	名称	化学名
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)

記号	名称	化学名
M60	脱チオ-ヒドロキシ-メトキシの硫酸抱合体	ー ([M53]の硫酸抱合体)
M61	脱チオ-ジヒドロキシの硫酸抱合体	ー ([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

略称	名称
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
UDS	不定期 DNA 合成試験
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験（海外）＞

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.135- 0.211	0.0614- 0.101	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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.128- 0.201	0.0454- 0.0720	33	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
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	0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.144- 0.200	0.0612- 0.101	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2001 年	1	2	0.126- 0.196	0.090- 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	0.126- 0.211	0.0431- 0.0703	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.202	0.0315- 0.0514	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	0.133- 0.210	0.0317- 0.0506	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.132- 0.207	0.032- 0.0504	49	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.129- 0.197	0.118- 0.183	55	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.125- 0.201	0.0317- 0.0508	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.126- 0.195	0.0317- 0.05044	53	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 「玄麦」 2000 年	1	2	0.128- 0.204	0.114- 0.184	43	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.126- 0.201	0.0424- 0.0674	57	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.200	0.0319- 0.0504	38	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.126- 0.200	0.0317- 0.0510	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.124- 0.205	0.0315- 0.0504	31	1	0.03
						2	0.04
						平均	0.04
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.125- 0.198	0.0318- 0.0498	35	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
小麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.126- 0.200	0.0315- 0.0507	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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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］ 2000 年	1	2	0.131- 0.198	0.0467- 0.0702	44	1	0.04
						2	0.05
						平均	0.05
					47	1	<0.02
						2	0.03
						平均	0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.128- 0.202	0.0621- 0.0973	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	0.046- 0.070	42	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
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
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.126- 0.206	0.0319- 0.0507	36	1	0.14
						2	0.13
						平均	0.14

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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］ 2000 年	1	2	0.128- 0.194	0.0321- 0.0508	32	1	0.14
						2	0.16
						平均	0.15
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.131- 0.202	0.115- 0.183	43	1	0.05
						2	0.06
						平均	0.06
大麦 ［玄麦］	1	2	0.127- 0.204	0.116- 0.183	65	1	0.02
						2	0.03
						平均	0.03
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.124- 0.201	0.0316- 0.0509	48	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.201	0.0315- 0.0501	43	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.200	0.116- 0.184	34	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2001 年	1	2	0.139- 0.211	0.138- 0.211	71	1	<0.02
						2	n.a.
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2001 年	1	2	0.133- 0.212	0.133- 0.211	71	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.124- 0.205	0.115- 0.183	52	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.209	0.0633- 0.102	47	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.129- 0.209	0.113- 0.183	33	1	<0.02
						2	0.02
						平均	0.02
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.127- 0.201	0.0320- 0.0511	30	1	0.05
						2	0.09
						平均	0.07
大麦 ［玄麦］ 2000 年	1	2	0.139- 0.209	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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.193- 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
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.192- 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
						2	0.038
						平均	0.04
					28	1	0.065
						2	0.066
						平均	0.07
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.145- 0.151	0.100- 0.103	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	0.142- 0.150	0.101- 0.105	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.150- 0.157	0.0972- 0.102	20	1	<0.05
						2	0.06
						平均	0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.150- 0.157	0.0770- 0.0957	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.149- 0.150	0.1070- 0.108	21	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.149- 0.153	0.103- 0.109	23	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.06
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.150- 0.150	0.109- 0.111	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.149- 0.149	0.159- 0.159	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］	1	3	0.150- 0.151	0.0847- 0.0852	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.151- 0.155	0.100- 0.105	20	1	0.14
						2	0.10
						平均	0.12
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.1479- 0.151	0.110- 0.118	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.149- 0.150	0.0798- 0.0802	19	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］	1	3	0.146- 0.148	0.0940- 0.0954	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.1500- 0.152	0.0927- 0.118	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.150- 0.152	0.0935- 0.0972	20	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.149- 0.150	0.088- 0.0887	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.150- 0.151	0.155- 0.161	21	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05
だいず ［種子］ 2004 年	1	3	0.148- 0.1500	0.0930- 0.0988	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
						平均	0.29
					21	1	0.31
						2	0.37
						平均	0.34

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
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
					15	1	0.06
						2	<0.05
						平均	0.06
					22	1	<0.05
						2	0.06
						平均	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	0.06
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 ［種子］ 2002 年	1	3	0.195- 0.201	0.0848- 0.177	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- 0.202	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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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 (乾燥子実) ［種子］ 2002 年	1	3	0.198- 0.205	0.0796- 0.0873	7	1	<0.05
						2	<0.05
						平均	<0.05

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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 ［子実］ 2000 年	1	4	0.201- 0.206	0.0576- 0.0645	14	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
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
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
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］ 2005 年	1	1	0.0006	3	90	1	<0.02
						2	<0.02
						平均	<0.02
					148	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	0.08
					20	1	<0.05
						2	0.07
						平均	0.06
					27	1	<0.05
						2	0.06
						平均	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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
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
						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	0.05
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
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
						平均	<0.05
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.200	0.086 -0.138	0	1	0.055
						2	0.048
						平均	0.05
					3	1	0.045
						2	<0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.204	0.085- 0.138	3	1	0.041
						2	0.050
						平均	0.05
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.200	0.119	3	1	0.071
						2	0.073
						平均	0.07
					7	1	0.055
						2	0.056
						平均	0.06
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.203	0.066- 0.070	2	1	0.058
						2	0.042
						平均	0.05
					7	1	0.046
						2	<0.040
						平均	0.04

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.203	0.084- 0.088	3	1	0.147
						2	0.126
						平均	0.14
					6	1	0.062
						2	0.078
						平均	0.07
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.208	0.062	3	1	0.048
						2	0.040
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
きゅうり ［果実］ 2010 年	1	3	0.199- 0.202	0.129- 0.133	0	1	0.126
						2	0.096
						平均	0.11
					3	1	0.075
						2	0.124
						平均	0.10
					7	1	0.045
						2	0.056
						平均	0.05
					14	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.204	0.072	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.201	0.111- 0.138	0	1	0.144
						2	0.096
						平均	0.12
					3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					20	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.201	0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.201	0.059- 0.074	0	1	0.089
						2	0.082
						平均	0.09
					3	1	0.049
						2	0.053
						平均	0.05
					6	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					13	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					21	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.201	0.080- 0.084	3	1	<0.040
						2	0.044
						平均	0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.199- 0.200	0.082- 0.084	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.199- 0.202	0.054	2	1	0.083
						2	0.089
						平均	0.09
					6	1	0.061
						2	<0.040
						平均	0.05
かぼちゃ ［果実］ 2010 年	1	3	0.199- 0.201	0.100	2	1	0.079
						2	0.083
						平均	0.08
					5	1	0.061
						2	0.064
						平均	0.06

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.203	0.096- 0.099	3	1	0.076
						2	0.096
						平均	0.09
					7	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.203	0.072- 0.073	2	1	0.126
						2	0.167
						平均	0.15
					7	1	0.058
						2	0.078
						平均	0.07
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.197- 0.201	0.084	3	1	0.224
						2	0.175
						平均	0.20
					7	1	0.087
						2	0.078
						平均	0.08
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.200	0.084- 0.086	0	1	0.150
						2	0.305
						平均	0.23
					3	1	0.098
						2	0.126
						平均	0.11
					7	1	0.055
						2	0.084
						平均	0.07
					14	1	0.064
						2	0.067
						平均	0.07
					19	1	0.059
						2	0.051
						平均	0.06
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	0.099
						2	0.090
						平均	0.09
					7	1	0.063
						2	0.076
						平均	0.07
メロン ［果肉］ 2010 年	1	3	0.200- 0.202	0.133- 0.140	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	0.236
						2	0.162
						平均	0.20
					7	1	0.177
						2	0.155
						平均	0.17

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
メロン ［果肉］ 2010 年	1	3	0.200- 0.202	0.069- 0.071	3	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	3	1	0.102
						2	0.126
						平均	0.11
					7	1	0.066
						2	0.065
						平均	0.07
メロン ［果実］ 2010 年	1	3	0.198- 0.204	0.080- 0.081	0	1	0.180
						2	0.328
						平均	0.25
					2	1	0.119
						2	0.096
						平均	0.11
					7	1	0.188
						2	0.152
						平均	0.17
					14	1	0.112
						2	0.146
						平均	0.13
					21	1	0.060
						2	0.087
						平均	0.07
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.197- 0.201	0.044	6	1	0.329
						2	0.320
						平均	0.32
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.204- 0.207	0.054	5	1	0.818
						2	0.759
						平均	0.79
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.197- 0.199	0.072	7	1	0.651
						2	0.697
						平均	0.67
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.203	0.072	0	1	0.858
						2	0.733
						平均	0.80
					3	1	0.570
						2	0.505
						平均	0.54
					7	1	0.333
						2	0.370
						平均	0.35
					14	1	0.220
						2	0.229
						平均	0.22
					21	1	0.167
						2	0.146
						平均	0.16

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.194- 0.200	0.070	7	1	0.111
						2	0.214
						平均	0.17
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.201- 0.203	0.047	7	1	0.639
						2	0.581
						平均	0.61
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.201	0.047	0	1	0.379
						2	0.542
						平均	0.46
					3	1	0.324
						2	0.263
						平均	0.29
					7	1	0.234
						2	0.258
						平均	0.25
					13	1	0.116
						2	0.153
						平均	0.13
					21	1	0.088
						2	0.079
						平均	0.08
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.202- 0.206	0.106- 0.108	7	1	1.01
						2	1.07
						平均	1.0
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.201	0.046- 0.047	7	1	0.582
						2	0.745
						平均	0.66
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.206- 0.213	0.080	7	1	0.606
						2	0.829
						平均	0.72
ブルーベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.198- 0.202	0.050- 0.057	7	1	0.528
						2	0.381
						平均	0.45
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.174- 0.176	0.041	46	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.179- 0.180	0.062- 0.063	45	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.169- 0.175	0.070- 0.075	44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.170- 0.173	0.070- 0.074	35	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					40	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					43	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					50	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
					55	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.168- 0.170	0.087- 0.090	43	1	0.096
						2	0.084
						平均	0.09
クランベリー ［果実］ 2010 年	1	2	0.172- 0.173	0.074	46	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.04
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.1980- 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
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	0.02
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

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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	0.204- 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］ 2001 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
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.071-0.109	29	1	0.120
						2	0.048
						平均	0.084
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.258[a] 0.053-0.108[b]	29	1	0.055
						2	0.144
						平均	0.100
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.144-0.153	31	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.446[a] 0.106-0.148[b]	31	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.193-0.208	30	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.225[a] 0.157-0.207[b]	30	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
		1	0.006 (種子処理)	－	149	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.189-0.207	25	1	0.059
						2	<0.040
						平均	0.050
					29	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					35	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					40	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.223[a] 0.157-0.207[b]	25	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					29	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					35	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					40	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.178-0.179	23	1	0.041
						2	<0.040
						平均	0.041
					29	1	0.046
						2	<0.040
						平均	0.043
					34	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					38	1	<0.040
						2	0.062
						平均	0.051
					44	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.263[a] 0.133-0.178[b]	23	1	<0.040
						2	0.040
						平均	0.040
					29	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					34	1	<0.040
						2	0.043
						平均	0.042
					38	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					44	1	0.202
						2	<0.040
						平均	0.121
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.144	28	1	0.151
						2	0.080
						平均	0.116

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.536[a] 0.106-0.144[b]	28	1	0.048
						2	0.059
						平均	0.054
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.144	28	1	0.081
						2	0.123
						平均	0.102
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.528[a] 0.106-0.144[b]	28	1	0.071
						2	0.100
						平均	0.086
		1	0.006 (種子処理)	－	165	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.103-0.132	26	1	0.043
						2	<0.040
						平均	0.042
					30	1	<0.040
						2	0.049
						平均	0.045
					36	1	0.050
						2	0.040
						平均	0.045
					40	1	0.067
						2	<0.040
						平均	0.054
					43	1	<0.040
						2	0.050
						平均	0.045
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.216[a] 0.081-0.102[b]	26	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					30	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					36	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
					40	1	<0.040
						2	0.071
						平均	0.056
					43	1	0.061
						2	<0.040
						平均	0.051
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.146-0.150	27	1	0.079
						2	0.116
						平均	0.098
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.257[a] 0.113-0.149[b]	27	1	0.053
						2	0.082
						平均	0.068

作物名 ［分析部位］ 実施年	試験 ほ場数	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)
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.071	28	1	0.271
						2	0.241
						平均	0.256
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.085[a] 0.054-0.071[b]	28	1	0.150
						2	0.090
						平均	0.120
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.077-0.085	29	1	0.070
						2	0.144
						平均	0.106
		3*	0.25[a] 0.15-0.20[b]	0.084[a] 0.058-0.085[b]	29	1	0.113
						2	0.137
						平均	0.125
		1	0.006 (種子処理)	－	185	1	<0.040
						2	<0.040
						平均	<0.040
綿 ［種子］ 2013 年	1	3	0.20	0.072-0.085	25	1	0.148
						2	0.440
						平均	0.294
					30	1	0.124
						2	0.139
						平均	0.132

・処理製剤はフロアブル剤を使用
・プロチオコナゾールは分析手技上、M07 及び M17 に変換後測定され、散布後に代謝された M07 及び M17 と区別できないことから、プロチオコナゾール、M07 及び M17 の合量を残留値として示す。
・n.a.：分析されず。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均値を計算する場合は、定量限界値を測定したものとして計算した。
・全ての残留値が定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
*：土壌処理 1 回＋茎葉散布 2 回
[a]：土壌処理
[b]：茎葉処理

＜別紙 4：畜産物残留試験＞

①乳牛

乳汁中残留放射濃度の推移

<table>
<tr><th rowspan="2">投与量
(mg/kg 飼料)</th><th rowspan="2">投与日数</th><th colspan="4">残留値(μg/g)</th></tr>
<tr><th>プロチオ
コナゾール</th><th>M09</th><th>M17</th><th>合計</th></tr>
<tr><td rowspan="11">98.4
(5 倍量)</td><td>0</td><td><0.001</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>4</td><td>0.0052</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td>8</td><td>0.0038</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.004</td></tr>
<tr><td>12</td><td>0.0047</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td>16</td><td>0.0046</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td>18</td><td>0.0045</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td>20</td><td>0.0040</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.004</td></tr>
<tr><td>22</td><td>0.0042</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.004</td></tr>
<tr><td>24</td><td>0.0061</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.006</td></tr>
<tr><td>26</td><td>0.0050</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td>28</td><td>0.0046</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td>0.005</td></tr>
<tr><td rowspan="11">29.5
(1.5 倍量)</td><td>0</td><td><0.001</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>4</td><td>0.002</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>8</td><td>0.0019</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>12</td><td>0.0021</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>16</td><td>0.0016</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>18</td><td>0.0015</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>20</td><td>0.0016</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>22</td><td>0.0011</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>24</td><td>0.0026</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>26</td><td>0.0020</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
<tr><td>28</td><td>0.0016</td><td><0.003</td><td><0.001</td><td><0.003</td></tr>
</table>

注：9.9 mg/kg 飼料（0.5 倍量）投与群においては、乳汁中の残留量は測定されなかった。

臓器・組織中における残留値（μg/g）

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	プロチオコナゾール	M09	M17	合計
筋肉	9.9 (0.5 倍量)	－	－	－	－
	29.5 (1.5 倍量)	0.0028	0.0014	0.0010	0.004
	98.4 (5 倍量)	0.0074	0.0027	0.0011	0.009
肝臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0631	0.0539	0.0070	0.123
	29.5 (1.5 倍量)	0.120	0.181	0.0113	0.303
	98.4 (5 倍量)	0.467	0.518	0.0297	1.010
腎臓	9.9 (0.5 倍量)	0.0622	0.0168	0.003	0.079
	29.5 (1.5 倍量)	0.176	0.0633	0.0054	0.243
	98.4 (5 倍量)	0.790	0.356	0.0114	1.16
脂肪	9.9 (0.5 倍量)	<0.012	<0.008	<0.005	<0.012
	29.5 (1.5 倍量)	0.0191	<0.008	<0.005	0.019
	98.4 (5 倍量)	0.0617	0.022	0.0075	0.090

－：分析されず

②乳牛

乳汁中残留放射能濃度の推移

投与量 (mg/kg 飼料)	試験日 (日目)	投与回数	残留値(μg/g)			
			M17	M20	M21	合量
125 (31 倍量)	1	0	0.004	<0.004	<0.004	0.004
	4	3	0.0056	0.0089	<0.004	0.017
	6	5	0.0052	0.0086	0.0041	0.017
	8	7	0.0068	0.0104	<0.004	0.021
	11	10	<0.004	0.0077	<0.004	0.013
	13	12	<0.004	0.0083	<0.004	0.015
	15	14	<0.004	0.0078	<0.004	0.014
	18	17	<0.004	0.0082	<0.004	0.014
	20	19	<0.004	0.0098	<0.004	0.017
	22	21	<0.004	0.0082	<0.004	0.013
	25	24	<0.004	0.0079	<0.004	0.013
	27	26	<0.004	0.0081	<0.004	0.013
	28	27	<0.004	0.0080	<0.004	0.013
	29	28	<0.004	0.0105	0.0043	0.019*

注）29 mg/kg 飼料投与群の投与 1 日目に M17 が 0.004 μg/g 検出された以外及び 5.1mg/kg 飼料投与群の乳汁では全て定量限界未満（<0.004 μg/g）であった。
*：午前中採取した乳汁

臓器・組織中における残留値（μg/g）

臓器・組織	投与量 (mg/kg 飼料)	M17	M20	M21	合量
筋肉	5.1 (1.3 倍量)	0.0004	0.0002	0.0002	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0011	0.0015	0.0013	<0.01
	125 (31 倍量)	0.0065	0.0044	0.0072	0.03
肝臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0303	0.0132	0.0095	0.05
	29 (7.3 倍量)	0.178	0.0548	0.0369	0.26
	125 (31 倍量)	1.19	0.132	0.171	1.6
腎臓	5.1 (1.3 倍量)	0.0082	0.0090	0.0192	0.04
	29 (7.3 倍量)	0.0326	0.0635	0.0853	0.17
	125 (31 倍量)	0.237	0.477	0.383	1.1
脂肪	5.1 (1.3 倍量)	0.0009	0.0006	0.0008	<0.01
	29 (7.3 倍量)	0.0107	0.0032	0.0043	0.02
	125 (31 倍量)	0.0905	0.0298	0.0236	0.14

③産卵鶏

卵及び臓器・組織中における残留値[a]（μg/g）

試料 (2.63 mg/kg 飼料投与群)	試料採取日[b] （日）	プロチオ コナゾール	M09	M17	合量
卵	24	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	29	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

注）2.63 mg/kg 飼料投与群において、全ての試料で定量限界未満であったため、0.263 及び 0.789 mg/kg 飼料投与群の分析は実施されなかった。

<LOQ：定量限界（卵：0.0050 μg/g、筋肉、脂肪及び肝臓：0.0100）未満

[a]：12 羽の平均値

[b]：投与開始からの日数

＜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
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
92 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 8 月 5 日付け府食第 641 号）
93 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 10 月 3 日付け食安発 1003 第 1 号）
94 食品健康影響評価について（平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623

第 4 号)
95 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 (2015 年 3 月 31 日改訂 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2015 年、一部公表
96 PROLINE 480 SC － Magnitude of the Residue in/on Cucurbit Vegetables (Crop Group9) : Bayer CropScience（米国）、2012 年、未公表
97 PROLINE 480 SC － Magnitude of the Residue in/on Bushberry (Crop Subgroup 13-07B) : Bayer CropScience（米国）、2012 年、未公表
98 PROLINE 480 SC – Magnitude of the Residue in/on Cranberry : Bayer CropScience（米国）、2012 年、未公表
99 JMPR : Prothioconazole and Prothioconazole-desthio, p197-326 JMPR（2008）
100 EFSA: Prothioconazole : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance (2007) 106, 1-98
101 Federal Register/Vol. 75, NO. 103, 29908～29914 (2010)
102 食品安全委員会：農薬評価書　トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表
103 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 27 年 12 月 22 日付け府食第 936 号)
104 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 29 年 4 月 11 日付け生食発 0411 第 1 号）
105 食品健康影響評価について（平成 31 年 3 月 19 日厚生労働省発生食 0319 第 7 号)
106 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（2018 年 7 月 1 日改訂：バイエルクロップサイエンス株式会社、2018 年、一部公表
107 *In-vitro* metabolism and detoxification of [triazole-UL-^{14}C]Prothioconazole in human and rat hepatocytes : Bayer CropScience AG（ドイツ）、2016 年、未公表
108 [Triazole-UL-^{14}C] JAU6476-desthio : Metabolism in the lactating goat（GLP 対応）：Bayer CropScience（ドイツ）、2011 年、未公表
109 [Phenyl-UL-^{14}C] JAU6476 : Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in Laying Hens（GLP 対応）：Bayer AG（ドイツ）、2001 年、未公表
110 [Triazole-UL-^{14}C] JAU6476 : Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in Laying Hens (GLP 対応) : Bayer CropScience AG（ドイツ）、2003 年、未公表
111 Proline 480 SC and Gem 500 SC – Magnitude of the Residue in/on Cotton : Bayer CropScience（米国）、2015 年、未公表

112　Prothioconazole－Magnitude of the Residue in Laying Hens（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2008 年、未公表
113　Prothioconazole, technical : Micronucleus Test in Human Lymphocytes *In vitro*（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2017 年、未公表
114　AE1194888, pure substance(JAU6476-desthio) : *Salmonella thphimurium* reverse mutation assay（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH、2017 年、未公表
115　JMPR : Prothioconazole, p265-292 JMPR Report（2008）
116　食品安全委員会：農薬評価書　トリアゾール共通代謝物、2018 年、公表

参考

トリアゾール
共通代謝物

（改訂版）

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

目　次

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桒形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 4 月 1 日から）
・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　　真

＜第 157 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要　約

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

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

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

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

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：triazole alanine

２．化学名

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

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

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

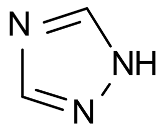
３．分子式

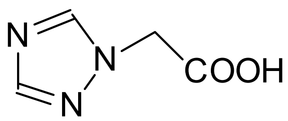
1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

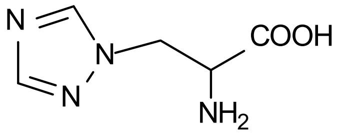
４．分子量

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

５．構造式







1,2,4-トリアゾール　トリアゾール酢酸　　　　トリアゾールアラニン

６．経緯

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

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

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

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

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

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

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

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

Ⅱ-１．【1,2,4-トリアゾール】

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

（２）ラット②

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

験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

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

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

（３）ラット③

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

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

２．急性毒性試験

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

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要

<table>
<tr><th rowspan="2">投与経路</th><th rowspan="2">動物種</th><th colspan="2">LD$_{50}$（mg/kg 体重）</th><th rowspan="2">観察された症状</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="4">経口</td><td>SD ラット
雄 3 匹</td><td>500～5,000</td><td></td><td>症状なし

5,000 mg/kg 体重で全例死亡</td></tr>
<tr><td>Wistar ラット
雌雄各 15 匹</td><td>1,650</td><td>1,650</td><td>鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位

1,250 mg/kg 体重以上で死亡例</td></tr>
<tr><td>マウス
(性別及び
匹数不明)</td><td colspan="2">3,650</td><td>参照した資料に記載なし</td></tr>
<tr><td>ウサギ
(性別及び
匹数不明)</td><td colspan="2">666</td><td>参照した資料に記載なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">経皮</td><td>Wistar ラット
雌雄各 5～20 匹</td><td>4,200</td><td>3,130</td><td>鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位

2,500 mg/kg 体重以上で死亡例</td></tr>
<tr><td>NZW ウサギ
雄 2 匹</td><td>200～5,000</td><td></td><td>腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦

2,000 mg/kg 体重以上で全例死亡</td></tr>
<tr><td rowspan="3">吸入</td><td rowspan="2">Wistar ラット
性別及び引数不明</td><td colspan="2">LC$_{50}$（mg/L）</td><td rowspan="2">参照した資料に記載なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">2.05</td></tr>
<tr><td>NMRI マウス
性別及び引数不明</td><td colspan="2">2.20</td><td>参照した資料に記載なし</td></tr>
</table>

3．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（２）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

---

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

表6　90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

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

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

亜急性毒性試験が実施された。

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th>投与群</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>6,000 ppm</td><td>・粗毛
・体重増加抑制及び摂餌量減少
・精巣絶対重量減少
・プルキンエ細胞減少</td><td>・振戦
・体重増加抑制
・脳絶対重量減少
・プルキンエ細胞減少</td></tr>
<tr><td>3,000 ppm 以上</td><td>・振戦
・脳絶対重量減少
・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮</td><td rowspan="2">3,000 ppm 以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>1,000 ppm 以下</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

５．慢性毒性試験

（１）12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 10　12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

６．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

表 11　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の F_1 雄で体重増加抑制が、3,000 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等が認められた

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

ので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：37.5 mg/kg 体重/日）、児動物ではいずれの世代においても 500 ppm 以下投与群では検体投与に関連した影響が認められなかったので、無毒性量は 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、500 ppm 以上投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少及び膣開口の遅延が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 12　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

／：F_1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）①

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した影

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

（３）発生毒性試験（ラット）②

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

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

（４）発生毒性試験（ラット）③

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

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

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

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

（５）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

７．遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

表 13　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

８．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

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

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

（２）ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

（２）ラット②

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

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

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 1）

表 14　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 15　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（２）29 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 16　29 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

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

（４）13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 18　13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

４．生殖発生毒性試験

（１）1 世代繁殖試験（ラット）

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

表 19　1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	96	287	959
		雌	98	293	976
	F_1 世代	雄	93	280	926
		雌	78	246	770

1,000 mg/kg 体重/日投与群の P 雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、P 雌ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、親動物の無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日（P 雄：287 mg/kg 体重/日、F_1 雄：280 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雌：976 mg/kg 体重/日、F_1 雌：770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では検体投与に関連した影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雄：959 mg/kg 体重/日、P 雌：976 mg/kg 体重/日、F_1 雄：926 mg/kg 体重/日、F_1 雌：770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8）

（２）発生毒性試験（ラット）＜参考資料[3]＞

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

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

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

[3] 本試験は予備試験として実施されたため、参考資料とした。

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

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

（４）発生毒性試験（ウサギ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

表 20　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

[a]：750 mg/kg 体重/日投与群のみ

５．遺伝毒性試験

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

結果は表 21 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

表 21　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ－３．【トリアゾールアラニン】

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

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

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

（２）ラット②

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

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

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

また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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

２．急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 1）

表 22　急性毒性試験概要（トリアゾールアラニン）

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

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

[4] 体重比重量を比重量という。（以下同じ。）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 23　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[5]＞

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

表 24　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

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

４．慢性毒性試験

（１）12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 25　12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

５．生殖発生毒性試験

（１）1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[6]＞

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

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

殖試験（予備試験）が実施された。

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

（２）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 26　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	50	213	1,100
		雌	51	223	1,110
	F_1 世代	雄	47	192	929
		雌	49	199	988

親動物では、検体投与に関連した影響は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少並びに F_{2b} で同腹児重量減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（P 雄：1,100 mg/kg 体重/日、P 雌：1,110 mg/kg 体重/日、F_1 雄：929 mg/kg 体重/日、F_1 雌：988 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（P 雄：213 mg/kg 体重/日、P 雌：223 mg/kg 体重/日、F_1 雄：192 mg/kg 体重/日、F_1 雌：199 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

（４）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

表 27　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

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

６．遺伝毒性試験

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

結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

表 28　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Escherichia coli*（pol A$^+$、pol A_1^-）	62.5~1,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	DNA 修復試験	*Bacillus subtulis*（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ディスク（+/-S9）	陰性
	DNA 修復試験	ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	500~10,000 μg/0.1mL in water（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（CHO）	500~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞（BALB/3T3）	62.5~1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（雌雄各 15 匹）	8,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	小核試験	CBC F1 マウス（匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重（腹腔内投与）	陰性
	小核試験	チャイニーズハムスター（匹数不明）	5,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

との仮説が支持された。（参照 5）

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

Ⅳ．まとめ

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

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主に尿中に排泄され、吸収率は少なくとも 80.8%と算出された。

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

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

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

＜参考＞

＜JMPR、2015 年＞

【1,2,4-トリアゾール】

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	2 世代繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	16 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重

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

【トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン】

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

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

＜EPA、2011 年＞

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

[7] 2008 年の JMPR の評価においては「ARfD 設定の必要なし」

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

表 29　各試験における無毒性量等（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、 500、2,500 ppm 雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	38 雄：体重増加抑制、痙攣、肝臓の脂肪浸潤	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性毒性/神経毒性 併合試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	33 体重増加抑制、FOB 変化等	16 雄：TSH 減少	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制、振戦等
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、125、375、1,000、2,000 ppm 雄：0、6.9、21、58、113 雌：0、8.3、26、71、136	21 体重増加抑制		雄：21 雌：26 雌雄：体重増加抑制
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm[2] P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1 雄：0、16.0、32.0 F_1 雌：0、18.9、37.5 [雄：0、15、31、189 雌：0、18、36、218] [3]	親動物 雄：－ 雌：36.2 児動物：35.8 繁殖能 雄：15.4-16.0 雌：17.5-18.9	親動物：－ 児動物：－ 繁殖能：15	親動物 P 雄：－ P 雌：36.2 F_1 雄：－ F_1 雌：37.5 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1 雄：32.0 F_1 雌：37.5 繁殖能 P 雄：15.4 P 雌：17.5 F_1 雄：16.0 F_1 雌：18.9

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

<table>
<tr><th rowspan="2">動物種</th><th rowspan="2">試験</th><th rowspan="2">投与量
（mg/kg 体重/日）</th><th colspan="3">無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]</th></tr>
<tr><th>JMPR</th><th>米国</th><th>食品安全委員会</th></tr>
<tr><td></td><td>90 日間
亜急性
毒性試験</td><td>0、500、1,000、
3,000、6,000 ppm

雄:0、80、161、487、988
雌 : 0 、105 、215 、663、1,350</td><td>雄：161
雌：633

雌雄：振戦、脳絶対重量減少等</td><td>80

雄:精巣重量減少、精巣の顕微鏡的変化</td><td>雄：161
雌：663

雌雄：振戦、脳絶対重量減少等</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>発生毒性
試験</td><td>0、5、15、30、 45</td><td>母動物：30
胎児：30

母動物：瀕死、体重増加抑制、摂餌量減少、臨床症状
胎児：低体重

（尿路奇形）</td><td>母動物：30
胎児：30

母動物：瀕死、臨床症状
胎児：低体重

（尿路奇形）</td><td>母動物：30
胎児：30

母動物：瀕死、体重増加抑制、摂餌量減少、臨床症状、妊娠子宮重量減少
胎児：低体重

（尿路奇形）</td></tr>
</table>

－：無毒性量は設定できなかった。　/：資料に記載がなかった。

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

2)：3,000 ppm 投与群では F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

3)：米国資料に記載されていた値。

表 30　各試験における無毒性量等（トリアゾール酢酸）

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)] JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000、8,000 ppm 雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704	雌雄：704 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄：毒性所見なし
	29 日間亜急性毒性試験	0、3,250、6,500、13,000 ppm 雄：0、243、483、993 雌：0、260、519、940	940 雌雄：毒性所見なし		雄：993 雌：940 雌雄：毒性所見なし
	13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験	0、100、300、1,000 雄:0、94、495、1,000 雌：0、119、627、1,180	1,000 雌雄：毒性所見なし （亜急性神経毒性は認められない）		雄：1,000 雌：1,180 雌雄：毒性所見なし （亜急性神経毒性は認められない）
	1 世代繁殖試験	0、100、300、1,000 P 雄：0、96、287、959 P 雌：0、98、293、976 F_1 雄：0、93、280、926 F_1 雌：0、78、246、770	親動物：287 児動物：770 繁殖能：959 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少（雄） 児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）		親動物 P 雄：287 P 雌：976 F_1 雄：280 F_1 雌：770 児動物 P 雄：959 P 雌：976 F_1 雄：926 F_1 雌：770 親動物 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし 児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：300 母動物:臨床症状、体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：300 mg/kg 体重/日以下で毒性所見なし （300 mg/kg 体重/日以下で催奇形性は認められない）	/	母動物：300 胎児：300 母動物：臨床症状、体重増加抑制等 胎児：300 mg/kg 体重/日以下で毒性所見なし （300 mg/kg 体重/日以下で催奇形性は認められない）
マウス	28 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、159、483、1,070 雌：0、183、542、1,360	1,070 雌雄：毒性所見なし	/	雄：1.070 雌：1,360 雌雄：毒性所見なし
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、750、1,000	母動物：100 胎児：100 母動物：死亡、臨床症状、体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）	/	母動物：100 胎児：100 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）

/：資料に記載がなかった。
1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 31　各試験における無毒性量等（トリアゾールアラニン）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)] JMPR	 米国	 食品安全委員会
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、5,000、20,000 ppm 雄:0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680	370 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
	12 か月間 慢性毒性/ 神経毒性 併合試験	0、600、2,000、6,000、20,000 ppm 雄:0、28、93、278、916 雌：0、36、120、375、1,270	916 毒性所見なし （慢性神経毒性は認められない）		雄：916 雌：1,270 雌雄：毒性所見なし （慢性神経毒性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,000、10,000 ppm P 雄：0、50、213、1,100 P 雌：0、51、223、1,110 F_1 雄：0、47、192、929 F_1 雌：0、49、199、988	親動物：929 児動物：192 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量減少 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199 繁殖能 雄：929 雌：988 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量減少 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 P 雄：1,100 P 雌：1,110 F_1 雄：929 F_1 雌：988 児動物 P 雄：213 P 雌：223 F_1 雄：192 F_1 雌：199 親動物：毒性所見なし 児動物：同腹児重量減少 （繁殖能に対する影響は認められない）

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

－：無毒性量は設定できなかった。　/：資料に記載がなかった。
[1)]：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

＜別紙１：検査値等略称＞

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン　*O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース（血糖）
P450	チトクローム P450
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜参照＞

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

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

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

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

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

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

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

8 JMPR: “PENCONAZOLE” Pesticide Residues in food-2015 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological. p501-558(2015)