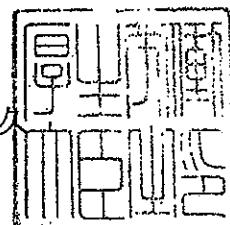


厚生労働省発食安0918第1号
平成26年9月18日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎恭久



諮詢書

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、貴会の意見を求める。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

- 農薬 エチプロール
- 農薬 カスガマイシン
- 農薬 スピロメシフェン
- 農薬 テブフロキン
- 農薬 フルオルイミド
- 農薬 プロピコナゾール
- 農薬 ベンチアバリカルブイソプロピル
- 農薬 ペンチオピラド

平成26年10月8日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

農業・食品衛生審議会食品衛生分科会
農業・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

農事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農業・動物用医薬品部会報告について

平成 26 年 9 月 18 日付け厚生労働省発食安 0918 第 1 号をもって諮詢された、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ピコナゾールに係る食品規格（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。

プロピコナゾール

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、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：プロピコナゾール[Propiconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

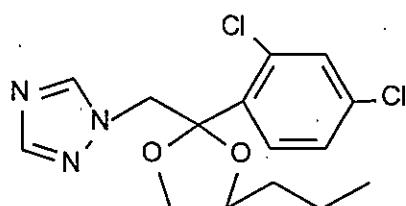
トリアゾール系殺菌剤である。糸状菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロール生合成を阻害することで殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

$(2RS, 4RS; 2RS, 4SR)-1-[2-(2, 4-dichlorophenyl)-4-propyl-1, 3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1, 2, 4-triazole$ (IUPAC)

$1-[[2-(2, 4-dichlorophenyl)-4-propyl-1, 3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-1, 2, 4-triazole$ (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$

分子量 342.22

水溶解度 100 mg/L (pH 6.9, 20°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow} = 3.72$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、ライ麦、らっかせい等に係る残留基準設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

①25%プロピコナゾール乳剤

作物名	適用病害虫名	希釗倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロピコナゾールを含む農薬の総使用回数	
小麦	赤さび病	2000～3000倍	60～150L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	5回以内（根雪前は2回以内、春期以降は3回以内）	
		250～500倍	25L/10a					
	うどんこ病	2000～3000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで		無人ヘリコプターによる散布		
	赤かび病	8倍	800mL/10a			散布		
		1000～2000倍	60～150L/10a	収穫3日前まで				
	眼紋病 黒変病	1000倍	60～150L/10a	根雪前	2回以内	無人ヘリコプターによる散布		
	黄斑病	750～1000倍	800mL/10a					
	紅色雪腐病	8倍	25L/10a	根雪前	2回以内	無人ヘリコプターによる散布		
		150倍	800mL/10a					
大麦	雲形病 網斑病	1000倍	60～150L/10a	収穫21日前まで	1回	散布	1回	
	うどんこ病	2000～3000倍						
	赤かび病	1000～2000倍						
		8倍	800mL/10a			無人ヘリコプターによる散布		
とうもろこし	すす紋病	1000倍	100～300L/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内	

(2) 海外での使用方法

① 41.8%プロピコナゾール乳剤 (米国)

作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	使用 間隔	使用方法
水稻	6~10 fl.oz/A (0.17~0.28 lb. ai/A)	~12 fl.oz/A (~0.34 lb. ai/A)	収穫 35 日前まで	10 日	茎葉散布
ソルガム	3~4 fl.oz/A (0.08~0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 21 日前まで	5~7 日	茎葉散布
小麦	2~4 fl.oz/A (0.05~0.11 lb. ai/A)	~8 fl.oz/A (~0.22 lb. ai/A)	収穫 30 日前まで	14 日	茎葉散布
穀類 (ライ麦、えん麦を含む)	2~4 fl.oz/A (0.05~0.11 lb. ai/A)	~8 fl.oz/A (~0.22 lb. ai/A)	収穫 45 日前まで	14 日	茎葉散布
とうもろこし	2~4 fl.oz/A (0.05~0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 30 日前まで	7~14 日	茎葉散布
バナナ	3 fl.oz/A (0.08 lb. ai/A)	~24 fl.oz/A (~0.67 lb. ai/A)	収穫 0 日前まで	指定なし	茎葉散布
にんじん	4 fl.oz/A (0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 14 日前まで	7~10 日	茎葉散布
てんさい	4 fl.oz/A (0.11 lb. ai/A)	~12 fl.oz/A (~0.34 lb. ai/A)	収穫 21 日前まで	10~14 日	茎葉散布
クランベリー	4~6 fl.oz/A (0.11~0.17 lb. ai/A)	~24 fl.oz/A (~0.67 lb. ai/A)	収穫 45 日前まで	14 日	茎葉散布
たまねぎ	4~8 fl.oz/A (0.11~0.22 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 14 日前まで	7~10 日	茎葉散布
パセリ	3~4 fl.oz/A (0.08~0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 14 日前まで	14 日	茎葉散布
セロリおよび 葉柄類野菜	4 fl.oz/A (0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 14 日前まで	7 日	茎葉または土壤散布
らっかせい	2.5~4 fl.oz/A (0.07~0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 14 日前まで	14 日	茎葉散布
大豆	4~6 fl.oz/A (0.11~0.17 lb. ai/A)	~12 fl.oz/A (~0.34 lb. ai/A)	収穫 30 日前まで	14~21 日	茎葉散布
イチゴ	4 fl.oz/A (0.11 lb. ai/A)	~16 fl.oz/A (~0.45 lb. ai/A)	収穫 0 日前まで	7 日	茎葉散布

ai:active ingredient (有効成分)

② 25%プロピコナゾール乳剤 (E.U.)

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用間隔	使用方法
リーキ	250 g ai/ha	~750 g ai/ha	収穫35日前まで	7~14日	茎葉散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロピコナゾール
- ・2,4-ジクロロ安息香酸（以下、代謝物Zという）



② 分析法の概要

【国内】

・プロピコナゾール

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界: 0.01~0.1 ppm

【海外】

・プロピコナゾール

試料からメタノール又はメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。アルミナカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界: 0.01~0.02 ppm

・総プロピコナゾール

試料からアンモニア水・メタノール (1:4) 混液で還流抽出後、過マンガン酸カリウム・水酸化ナトリウム溶液で加熱還流してプロピコナゾール及び分解により代謝物Zに変換される化合物を代謝物Zに変換する。塩酸で酸性としてヘキサン・エーテル (9:1) 混液に転溶し、ヨウ化メチル・テトラブチルアンモニウムヒドロキシドを用いてメチル化し、ヘキサンに転溶する。アルミナカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

または、試料からアンモニア水・メタノール (1:4) 混液で還流抽出後、16 mol/L 硝酸で還流して代謝物Zに変換する。ヘキサン・エーテル (9:1) 混液に転溶し、ジアゾメタンを用いてメチル化し、シリカゲルカラム及びアルミナカラムで精製し

た後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

代謝物 Z の分析値については、換算係数 1.79 を用いてプロピコナゾールに換算した値で示した。

定量限界: 0.01~0.1 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内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、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 1-2 及び別紙 1-3 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プロピコナゾール
- ・ 代謝物Z

② 分析法の概要

・ プロピコナゾール

試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、エーテル・ヘキサン (1:9) 混液に転溶する。アルミナカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界: 0.01~0.05 ppm

・ 総プロピコナゾール

試料からアセトニトリル又はアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出した後、ヘキサンで洗浄する。16 mol/L 硝酸で還流して代謝物 Z に変換する。ヘキサン・エーテル (9:1) 混液に転溶し、ジアゾメタンを用いてメチル化し、シリカゲルカラムカラムで精製（肝臓はアルミナカラムによる精製を追加）した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

代謝物 Z の分析値については、換算係数 1.79 を用いてプロピコナゾールに換算した値で示した。

定量限界: 0.01~0.05 ppm

(2) 動物飼養試験（家畜残留試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、プロピコナゾールが飼料中濃度として 15、75、150 ppm に相当する量を含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロピコナゾール及び総プロピコナゾール含量を測定した。乳については 0、1、4、7、12、14、21 及び 28 日後に搾乳した。投与 14、21 及び 28 日後に屠殺し、

血液、筋肉、腎臓、肝臓および脂肪を採取し、プロピコナゾール及び総プロピコナゾール含量を測定した（定量限界 筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.05ppm、乳：0.01ppm）。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留 (ppm)

	15ppm 投与群	75ppm 投与群	150ppm 投与群
筋肉	プロピコナゾール <0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール* <0.05	0.11	0.18
脂肪	プロピコナゾール <0.05	<0.05	0.08
	総プロピコナゾール* <0.05	0.23	0.26
肝臓	プロピコナゾール 0.14	0.34	0.66
	総プロピコナゾール* 0.81	4.0	5.6
腎臓	プロピコナゾール <0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール* 0.63	4.7	6.5
乳 (平均)	プロピコナゾール <0.01	<0.01	<0.01
	総プロピコナゾール* <0.01	0.06	0.10

*:硝酸分解で代謝物Zになるものの総量

上記の結果に関連して、JMPRでは肉牛及び乳牛におけるMTDB^(注)はそれぞれ10ppm及び4.7ppmと評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に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量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対してプロピコナゾールが 0、7.5、37.5 及び 75ppm 含有する飼料を最大28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロピコナゾール、総プロピコナゾール含量を測定した。

鶏卵については、投与開始後、1、3、7、10、14、17、21 及び 28 日目に採卵したものを測定した。投与 14、21 及び 28 日後に屠殺し、血液、筋肉、腎臓、肝臓および脂肪を採取し、プロピコナゾール及び総プロピコナゾール含量を測定した（定量限界 筋肉、脂肪、鶏卵、腎臓：0.05ppm、肝臓：0.05～0.1ppm）。結果については表2を参照。

表2. 鶏の組織中の最大残留 (ppm)

		7.5ppm 投与群	37.5ppm 投与群	75ppm 投与群
筋肉	プロピコナゾール	<0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール*	<0.05	<0.05	0.07
脂肪	プロピコナゾール	<0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール*	<0.05	0.05	0.07
肝臓	プロピコナゾール	<0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール*	<0.1	0.16	0.47
卵	プロピコナゾール	<0.05	<0.05	<0.05
	総プロピコナゾール*	<0.05	0.18	0.37

*:硝酸分解で代謝物Zになるものの総量

上記の結果に関連して、JMPR では、肉用鶏及び産卵鶏における MTDB ^{注)}は 0.07ppm 及び 1.98ppm と評価している。

注)最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden ;MTDB):飼料として用いられるすべての飼料品目に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る最大量を示す。飼料中残留濃度として表示される。

(参考:Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

①乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、組織中の推定残留量（最大値）をプロピコナゾールで算出した。結果については表3を参照。

表3. 乳牛組織中の推定残留量 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.016	<0.016	0.044	<0.016	<0.003

②産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、組織中の推定残留量（最大値）をプロピコナゾールで算出した。結果については表4を参照。

表4. 産卵鶏組織中の推定残留量 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013

5. ADI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号及び2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたプロピコナゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.9 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI : 0.019 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

6. 諸外国における状況

2004年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は小麦、バナナ等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大麦、バナナ等に、EU諸国において大麦、らっかせい等に、オーストラリアにおいてぶどう、アーモンド等に、ニュージーランドにおいて大麦、マッシュルーム等に基準が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロピコナゾールとする。

国際機関においては、暴露評価は代謝物Zに変換される全ての代謝物としているものの、規制対象は農畜産物において親化合物のみとしていることから、親化合物のみを規制対象とすることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物および畜産物中の暴露評価対象物質としてプロピコナゾール(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までプロピコナゾールが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の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を参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	12.7
幼小児（1～6歳）	28.7
妊婦	12.1
高齢者（65歳以上）	13.1

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特集計業務報告書より

注2) 作物残留試験成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI試算法：作物残留試験成績の中央値×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

プロピコナゾール作物残留試験一覧表

農作物	試験 回数	試験条件			最大残留量 ^(注1) (ppm) [プロピコナゾール]	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦 (種実)	2	25%乳剤	圃場A:750倍散布, 100L/10a 圃場B:1000倍散布, 150L/10a	2回	204, 260日	圃場A: <0.01(2回, 260日) 圃場B: <0.01(2回, 204日)
小麦 (種実)	2	25%乳剤	圃場A:750倍散布, 100L/10a(2回), 1000倍散布, 100L/10a(3回) 圃場B:1000倍散布, 150L/10a(5回)	5回	13, 14, 20, 21, 27, 28日	圃場A: 0.04(5回, 13日) 圃場B: 0.02(5回, 14日)
大麦 (種子)	2	25%乳剤	1000倍散布 100~120L, 150L/10a	1回	44, 45, 60日	圃場A: <0.02(1回, 45日) (#) 圃場B: 0.02(1回, 44日) (#)
大麦 (種子)	2	25%乳剤	1000倍散布 150L/10a	1回	14, 21, 28, 30日	圃場A: 0.5(1回, 21日) (#) 圃場B: 0.5(1回, 21日) (#)
大麦 (種子)	2	25%乳剤	8倍無人ヘリ散布, 0.8L/10a	5回	14, 20, 21, 28, 30日	圃場A: <0.1(5回, 20日) (#) 圃場B: <0.1(5回, 21日) (#)
小麦 (玄麥)	1	25%乳剤	750倍散布 100L/10a	2回	272日	圃場A: <0.01(2回, 272日) (#)
小麦 (玄麥)	1	25%乳剤	1000倍散布 150L/10a	5回	14, 21, 28日	圃場A: 0.11(5回, 21日) (#)
小麦 (玄麥)	2	25%乳剤	圃場A:750倍散布, 100L/10a(2回), 1000倍散布, 150L/10a(3回) 圃場B:750倍散布, 150L/10a(2回), 1000倍散布, 150L/10a(3回)	5回	3, 7, 14日	圃場A: 0.3(5回, 3日) 圃場B: 0.4(5回, 3日)
小麦 (玄麥)	2	25%乳剤	圃場A:8倍無人ヘリ散布, 0.82~1L/10a 圃場B:8倍無人ヘリ散布, 0.8L/10a	5回	7, 14, 20, 22日	圃場A: <0.1(5回, 7日) 圃場B: <0.1(5回, 7日)
小麦 (玄麥)	2	25%乳剤	圃場A:750倍散布, 100L/10a(2回), 250倍散布, 25L/10a(3回) 圃場B:750倍散布, 100L/10a(2回), 250倍散布, 25L/10a(3回)	5回	3, 7, 14日	圃場A: <0.1(3回, 3日) 圃場B: <0.1(3回, 3日)
小麦 (玄麥)	2	25%乳剤	圃場A:150倍散布, 25L/10a(2回), 250倍散布, 25L/10a(3回) 圃場B:150倍散布, 25L/10a(2回), 250倍散布, 25L/10a(3回)	5回	3, 7, 14日	圃場A: <0.1(3回, 3日) 圃場B: <0.1(3回, 3日)
とうもころし (種子)	2	25%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01(3回, 7日) 圃場B: <0.01(3回, 7日)
未成熟とうもこ ろし(種子)	2	25%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01(3回, 7日) 圃場B: <0.01(3回, 7日)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請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量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密度化に係る意見書」）
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量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量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

プロピコナゾール作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量(ppm) <small>注1,2)</small>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	16	41.8% EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 127 g ai/A [0.28 lb.ai/A] 茎葉散布	1回	14,21,27,34,42日	圃場A : 2.1(42日)(#)
					36日	圃場B : 3.9
					35日	圃場C : 2.6
					14,21,28,35,45日	圃場D : 0.90(35日)(#)
					35日	圃場E : 0.77
					34日	圃場F : 5.0
					35日	圃場G : 6.5
					35日	圃場H : 0.14
					40日	圃場I : 0.64
					37日	圃場J : 0.15
					35日	圃場K : 0.81
					35日	圃場L : 1.0
					35日	圃場M : 1.0
					49日	圃場N : 0.13
					35日	圃場O : 4.3
					35日	圃場P : 1.5
とうもろこし (子実)	24	11.5%EC剤 (1.04 lb/gal EC)	~70 g ai/A [~0.154 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量 : ~140 g ai/ha [~0.31 lb.ai/A])	2回	35日	圃場K : 3.9
					36日	圃場B : 2.5
					35日	圃場H : 0.13
					40日	圃場I : 0.53
					35日	圃場P : 2.5
					29日	圃場A : <0.05
					28日	圃場B : <0.05
					34日	圃場C : 0.057
					32日	圃場D : 0.17
					29日	圃場E : <0.05
					30日	圃場F : <0.05
					30日	圃場G : 0.092
					30日	圃場H : <0.05
					9,16,23,30,36日	圃場I : 0.10(30日)
					29日	圃場J : <0.05
					30日	圃場K : 0.068
とうもろこし (子実)	2	ア'ロビ'コナゾール 11.5%EC剤 (1.04 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量 : ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	4回	30日	圃場L : <0.05
					30日	圃場M : 0.05
					30日	圃場N : <0.05
					9,16,23,30,37日	圃場O : <0.05(30日)
					30日	圃場P : <0.05
					30日	圃場Q : <0.05
					30日	圃場R : <0.05
					30日	圃場S : <0.05
					30日	圃場T : 0.06
					30日	圃場U : 0.076
とうもろこし (子実)	2	ア'ロビ'コナゾール 11.5%EC剤 (1.04 lb/gal EC)	23~25 g ai/A [~0.05 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量 : 92~100 g ai/ha [~0.20~0.22 lb.ai/A])	4回	29日	圃場V : <0.05
					29日	圃場W : 0.058
					30日	圃場X : <0.05
					29日	圃場A : 0.069
					30日	圃場F : 0.079
					30日	圃場A : 0.05
					29日	圃場B : <0.05
					85日	圃場A : <0.05
					60日	圃場B : <0.05
とうもろこし (子実)	2	ア'ロビ'コナゾール 11.5%EC剤 (1.04 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 1回	1回	85日	圃場A : <0.05
					60日	圃場B : <0.05
					85日	圃場A : <0.05
					60日	圃場B : <0.05
					85日	圃場A : <0.05
					60日	圃場B : 0.08

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大殘留量 (ppm) <small>注1)、*</small>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ソルガム (穀粒)	12	ア'ロ'・コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 200-225g ai/A [0.44-0.495 lb.ai/A] 茎葉散布	1回	22日	圃場A: 1.0
					20日	圃場B: 0.79
					22日	圃場C: 1.9
					21日	圃場D: 2.3
					21日	圃場E: 1.2
					21日	圃場F: 1.1
					21日	圃場G: 0.91
					21日	圃場H: 1.0
					0.7, 14, 21, 28日	圃場I: 2.3 (28日)(#)
					0.7, 14, 21, 28日	圃場J: 2.5 (28日)(#)
			~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~1000 g ai/ha [~2.2 lb.ai/A])	5回	20日	圃場K: 0.58
					18日	圃場L: 1.3 (#)
					20日	圃場K: 2.4
					18日	圃場L: 7.1 (#)
小麦 (玄麦)	21	ア'ロ'・コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11lb.ai/A] 茎葉散布	1回	21, 28, 63, 70日	圃場A: 0.06 (28日)(#)
					40日	圃場B: 0.07
					43日	圃場C: 0.07
					34日	圃場D: 0.10
					34, 38, 44, 51日	圃場E: 0.14 (34日)
					47日	圃場F: 0.12
					27日	圃場G: <0.05
					32日	圃場H: <0.05
					36日	圃場I: <0.05
					43日	圃場J: 0.084
小麦 (玄麦)	21	ア'ロ'・コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11lb.ai/A] 茎葉散布	1回	57日	圃場K: <0.05
					44日	圃場L: <0.05
					40日	圃場M: 0.17
					31日	圃場N: 0.10
					53日	圃場O: <0.05
					43日	圃場P: <0.05
					49日	圃場Q: <0.05
					36日	圃場R: <0.05
					35日	圃場S: 0.07
					38日	圃場T: <0.05
					33日	圃場U: <0.05
小麦 (玄麦)	21	ア'ロ'・コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	2回	21, 28, 63, 70日	圃場A: 0.07 (63日)(#)
					40日	圃場B: 0.08
					43日	圃場C: 0.07
					34日	圃場D: 0.23
					34, 38, 44, 51日	圃場E: 0.30 (38日)
					47日	圃場F: 0.07
					27日	圃場G: 0.13
					32日	圃場H: <0.05
					36日	圃場I: 0.13
					43日	圃場J: 0.24
小麦 (玄麦)	21	ア'ロ'・コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	2回	57日	圃場K: <0.05
					44日	圃場L: <0.05
					40日	圃場M: 0.07
					31日	圃場N: 0.07
					53日	圃場O: 0.06
					43日	圃場P: <0.05
					49日	圃場Q: 0.07

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大殘留量 (ppm) <small>注1) *</small>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	13	アピカナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	2回	91日	圃場A: 0.08
					81日	圃場B: 0.08
					75日	圃場C: <0.05
					78日	圃場D: <0.05
					86日	圃場E: <0.05
			~100 g ai/A [0.22 lb.ai/A] 茎葉散 布 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	2回	82日	圃場F: <0.05
					74日	圃場G: 0.05
					64日	圃場H: <0.05
					74日	圃場I: <0.05
だいす (子実)	14	41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~150 g ai/A [0.33 lb.ai/A] 茎葉散 布 (総使用量: ~300 g ai/ha [~0.67 lb.ai/A])	2回	69日	圃場J: <0.05
					54日	圃場K: <0.05
					78日	圃場L: <0.05
					85日	圃場M: 0.07
			~250 g ai/A [0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~500 g ai/ha [~1.1 lb.ai/A])	2回	75日	圃場C: <0.05
					64日	圃場H: <0.05
					54日	圃場K: <0.05
					85日	圃場M: 0.18
					54日	圃場K: 0.13
だいす (子実)	2	41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~250 g ai/A [0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~500 g ai/ha [~1.1 lb.ai/A])	2回	85日	圃場M: 0.26
					70日	圃場B: 0.13
					74日	圃場G: 0.05
					54日	圃場K: 0.10
					85日	圃場M: 0.55
			~75 g ai/A [~0.17 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A])	2回	56日	圃場A: 0.37
					52日	圃場B: 0.13
					67日	圃場C: 0.14
					59日	圃場D: 0.34
					60日	圃場E: 0.19
だいす (子実)	2	41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~300 g ai/A [~0.66 lb.ai/A])	2回	73日	圃場F: 0.32
					69日	圃場G: 0.21
					50日	圃場H: 0.25
					51日	圃場I: 0.13
					41日	圃場J: 0.31
			~225 g ai/A [~0.51 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~450 g ai/A [~1.02 lb.ai/A])	2回	99日	圃場K: 0.12
					79日	圃場L: 0.19
					49日	圃場M: 0.16
					52日	圃場N: 0.14
					56日	圃場A: 0.36
だいす (子実)	2	41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~300 g ai/A [~0.66 lb.ai/A])	2回	67日	圃場C: 0.25
					73日	圃場F: 0.25
					69日	圃場G: 0.34
					99日	圃場K: 0.14
					49日	圃場M: 0.36
			~225 g ai/A [~0.51 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~450 g ai/A [~1.02 lb.ai/A])	2回	52日	圃場N: 0.21
					51日	圃場I: 0.12
					45日	圃場A: 0.28
					56日	圃場B: 0.20
					30日	圃場A: 0.15
だいす (子実)	2	41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~104 g ai/A [~0.23 lb.ai/A])	2回	30日	圃場B: 0.12
					30日	圃場C: 0.67
					30日	圃場D: 0.18
					30日	圃場A: 0.21
			~78 g ai/A [~0.172 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])	2回	30日	圃場B: 0.23
					30日	圃場C: 0.94
					30日	圃場D: 0.26
					30日	圃場A: 0.78
					30日	圃場B: 0.68
			~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])	3回	30日	圃場C: 1.4
					30日	圃場D: 0.64

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <small>注1、*</small>			
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数				
ラッカセイ (仁)	8	ブロビコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	4回	7,13,20日 7,14,22日 5,13,21日 7,14,21日 7,14,21日	圃場A: 0.10(13日)(#) 圃場B: 0.07(22日)(#) 圃場C: 0.06(21日)(#) 圃場D: <0.05(14日)(#) 圃場E: 0.08(21日)(#)			
			~100 g ai/A [~0.23 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量: ~400 g ai/ha [~0.92 lb.ai/A])		7,13,20日 7,14,22日 5,13,20日 7,14,21日 7,14,21日	圃場A: 0.12(20日)(#) 圃場B: 0.08(14日)(#) 圃場C: 0.06(13日)(#) 圃場D: 0.12(21日)(#) 圃場G: 0.10(14日)(#)			
			総使用量: ~563 g ai/A [~ 1.30 lb.ai/A] 茎葉散布		1回	14日	圃場H: 0.06		
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A])		3回	0,23日 0,7,14,21,28日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場A: 0.09(23日)(#) 圃場B: 0.17(28日)(#) 圃場C: 0.08(21日)(#) 圃場D: <0.05(21日)(#) 圃場E: <0.05(21日)(#)		
						0,21日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場F: 0.12(21日)(#) 圃場G: <0.05(21日)(#) 圃場H: <0.05(21日)(#) 圃場I: <0.05(21日)(#) 圃場J: <0.05(21日)(#)		
						0,7,14,21,28日	圃場K: <0.05(21日)(#)		
			~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~450 g ai/ha [~0.99 lb.ai/A])			0,23日	圃場A: <0.05(23日)(#)		
			~250 g ai/A [~0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~750 g ai/ha [~1.65 lb.ai/A])			0,23日	圃場A: 0.13(23日)(#)		
						0,23日	圃場A: <0.05(23日)(#)		
てんさい (根部)	11	ブロビコナゾール 45.1%WP剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A])		3回	0,21日 0,21日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場A: 0.11(#) 圃場B: 0.19(#) 圃場C: 0.26(#) 圃場D: 0.16(#) 圃場E: 0.09(#)		
						0,21日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場B: 0.18(#) 圃場C: 0.21(#) 圃場D: 0.25(#)		
						0,21日	圃場A: <0.05		
						14日	圃場B: 0.16		
						14日	圃場C: 0.07		
						14日	圃場D: 0.15		
						14日	圃場E: <0.05		
						14日	圃場F: 0.11		
						14日	圃場G: 0.23		
						14日	圃場A: <0.05		
てんさい (根部)	4	ブロビコナゾール 45.1%WP剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A])		3回	0,21日 0,21日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場A: 0.11(#) 圃場B: 0.19(#) 圃場C: 0.26(#) 圃場D: 0.16(#) 圃場E: 0.09(#)		
			ブロビコナゾール 11.5%EC剤 (1.04 lb/gal EC)			0,21日 0,21日 0,21日 0,21日 0,21日	圃場B: 0.18(#) 圃場C: 0.21(#) 圃場D: 0.25(#)		
						0,21日	圃場A: <0.05		
						14日	圃場B: 0.16		
						14日	圃場C: 0.07		
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])			14日	圃場D: 0.15		
						14日	圃場E: <0.05		
						14日	圃場F: 0.11		
						14日	圃場G: 0.23		
						14日	圃場A: <0.05		
たまねぎ (鱗茎・生鮮)	7	ブロビコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~400 g ai/ha [~0.88 lb.ai/A])		2回	14日 14日	圃場A: <0.05 圃場G: 0.51		
						14日	圃場A: <0.05		
						14日	圃場B: 0.08		
						13日	圃場C: 0.17		
						14日	圃場D: 0.12		
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~400 g ai/ha [~0.88 lb.ai/A])			14日	圃場E: 0.14		
						14日	圃場F: 0.16		
						14日	圃場G: 0.07		
						14日	圃場A: 0.10		
						14日	圃場D: 0.17		
						14日	圃場F: 0.11		
セロリ (茎葉)	1	ブロビコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A])	4回	14日	圃場A: 0.42			
セロリ (茎葉)	1	ブロビコナゾール 41.8%WP 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A])	4回	14日	圃場A: 0.51(#)			

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <small>注1)、*</small>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
セロリ (茎葉)	6	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤なし (総使用量: ~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A])	4回	0.7.14日	圃場A: 0.71
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A使用 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.55 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場B: 2.61
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤B使用 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.55 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場C: 0.47
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 空中散布、展着剤A使用 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.55 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場D: 4.98
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A使用 (総使用量: ~250 g ai/A [~0.55 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場E: 0.31
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A (総使用量: ~250 g ai/A [~0.55 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場F: 0.59
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤なし (総使用量: ~400 g ai/A [~0.88 lb.ai/A])	4回	0.7.14日	圃場A: 0.81
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A (総使用量: ~400 g ai/A [~0.88 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場D: 0.81
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A使用 (総使用量: ~400 g ai/A [~0.88 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場F: 0.60(#)
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 土壤散布、展着剤A (総使用量: ~400 g ai/A [~0.88 lb.ai/A])		0.7.14日	圃場F: 0.94(#)
バセリ (生鮮)	4	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A)	4回	0.7.14日	圃場A: 0.85(#)
					0.7.14日	圃場B: 2.52(#)
					0.7.14日	圃場C: 0.60(#)
					0.7.14日	圃場E: 0.86(#)
バセリ (乾燥)	3	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A)	4回	13日	圃場A: 6.5
					14日	圃場B: 3.8
					15日	圃場D: 3.7
イチゴ	8	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A)	4回	13日	圃場A: 8.7
					14日	圃場B: 21
					15日	圃場C: 17
					0.3日	圃場A: 0.22
					0日	圃場B: 0.72
					0日	圃場C: 0.91
					0日	圃場D: 0.76
					0日	圃場E: 0.28
クランベリー	2	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A)	4回	43日	圃場A: 0.59
					43日	圃場B: 0.22
クランベリー	1	ア'ロビ'コナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A)	4回	44日	圃場A: 0.23

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請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量。（参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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量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量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

*: 残留物は代謝物として測定し、1.79の換算係数で終プロビコナゾールとして算出

(別紙1-3)

プロピコナゾール作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注) 【プロピコナゾール】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
リーキ	4	プロピコナゾール 25.0%EC剤	250 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 750 g ai/ha) 再処理期間20-29日	3回	20,37日	圃場A: <0.01 (20日)
					20,37日	圃場B: 0.04 (37日)
					20,37日	圃場C: 0.03 (20日)
					20,41日	圃場D: 0.03 (20日)
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC剤	250 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 750 g ai/ha) 再処理期間9-18日	3回	35日	圃場A: 0.04
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC剤	250 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 750 g ai/ha) 再処理期間14日	3回	35日	圃場A: 0.07
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC剤	250 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 750 g ai/ha) 再処理期間12-15日	3回	35日	圃場A: <0.02
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC剤	250 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 750 g ai/ha) 再処理期間12-15日	3回	35日	圃場A: 0.02

(注) 最大残留量: 当該農薬の申請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量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

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量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量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.1				
小麦	1	1	○	0.02	0.3	米国 0.3, 0.4
大麦	1	1	○	0.2		0.5, 0.5
ライ麦	0.3	0.05	IT	0.02	0.3	米国 【<0.05-0.20(n=42)(米国・小麦)】
とうもろこし	1	1	○	0.05		<0.01, <0.01(とうもろこしおよび未成熟とうもろこし)
そば	1	1				
その他の穀類	4	0.05	IT	0.02	3.5	米国 【0.52-2.3(n=24)(ソルガム)(米国)】
大豆	2	0.05	IT		2	米国 【0.17-1.40(n=16)(米国)】
小豆類	0.05	0.05				
えんどう	0.05	0.05				
そら豆	0.05	0.05				
らっかせい	0.2	0.05	IT		0.2	米国 【<0.05-0.13(n=8)(米国)】
その他の豆類	0.05	0.05				
ぼれいしょ	0.05	0.05				
さといも類(やつがしらを含む)		0.05				
かんしょ	0.05	0.05				
やまいも(長いもをいう)		0.05				
こんにゃくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい	0.3	0.05	IT	0.02	0.3	米国 【0.05-0.23(n=8)(米国)】
さとうきび	0.05	0.05		0.02		
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05	0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		0.05				
かぶ類の根	0.05	0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋ワサビ	0.05	0.05				
クレソン		0.05				
はくさい	0.05	0.05				
キャベツ	0.05	0.05				
芽キャベツ	0.05	0.05				
ケール	0.05	0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ	0.05	0.05				
カリフラワー	0.05	0.05				
ブロッコリー	0.05	0.05				
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーディチョーク		0.05				
チコリ	0.05	0.05				
エンダイブ	0.05	0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)		0.05				
その他のきく科野菜	5	0.05			5	米国 【米国セロリ参照】
たまねぎ	0.2	0.05	IT		0.2	米国 【<0.05-0.18(n=28)(米国)】
ねぎ(リーキを含む)	0.1	0.05	IT		0.1	EU 【<0.01-0.05(n=8)(EU)】
にんにく	0.05	0.05				
にら		0.05				
アスパラガス	0.05	0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜	0.2	0.05			0.2	米国 【米国たまねぎ参照】
にんじん	0.3	0.05	IT		0.25	米国 【<0.05-0.17(n=14)(米国)】
パースニップ		0.05				
パセリ	13	0.05	IT		13	米国 【1.2-6.5(n=8)(米国)】
セロリ	5	5			5	米国 【0.27-4.98(n=20)(米国)】
みつば		0.05				
その他のせり科野菜	5	0.05			5	米国 【米国セロリ参照】

農薬名

プロピコナゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物殘留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト	0.05	0.05				
ピーマン	0.1	0.1				
なす	0.05	0.05				
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む)	0.05	0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む)	0.05	0.05				
しろうり		0.05				
すいか	0.05	0.05				
メロン類果実	0.05	0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜	0.05	0.05				
ほうれんそう	0.05	0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう	0.05	0.05				
未成熟いんげん	0.05	0.05				
えだまめ	0.07	0.05		0.07		
マッシュルーム	0.1	0.1				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜	5	0.05			5	米国 【米国セロリ参照】
みかん	0.05	0.05				
なつみかんの果実全体	0.05	0.05				
レモン	0.05	0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.05	0.05				
グレープフルーツ	0.05	0.05				
ライム	0.05	0.05				
その他のかんきつ類果実	0.05	0.05				
りんご	0.05	0.05				
日本なし	0.05	0.05				
西洋なし	0.05	0.05				
マルメロ	0.05	0.05				
ひわ		0.05				
もも	1	1				
ネクタリン	1	1				
あんず(アブリコットを含む)	1	1				
すもも(ブルーーンを含む)	1	1				
うめ	1	1				
はうどう(チェリーを含む)	1	1				
いちご	1	0.05	IT		1.3	米国 【0.07-0.69(n=16)(米国)】
ラズベリー	0.05	0.05				
ブラックベリー	0.05	0.05				
ブルーベリー	1	0.05				
クランベリー	1	0.05	IT	0.3	1.3	米国 【米国いちご参照】
ハックルベリー		0.05				
その他のベリー類果実	1	0.05			1.3	米国 【0.18-0.59(n=6)(米国)】
ぶどう	0.5	0.5				
かき		0.1				
バナナ	0.1	0.1		0.1		
キウイ	0.05	0.05				
アボカド	0.05	0.05				
パイナップル	0.1	0.1		0.02		
グアバ		0.05				
マンゴー	0.05	0.05				
バッショングルーツ	0.05	0.05				
なつめやし	0.05	0.05				

農薬名 プロピコナゾール

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子	0.05	0.05				
ごまの種子	0.05	0.05				
べにばなの種子	0.05	0.05				
綿実	0.05	0.05				
なたね	0.07	0.05		0.07		
その他のオイルシード	0.05	0.05				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン	0.05	0.05		0.02		
アーモンド	0.05	0.05				
くるみ	0.05	0.05				
その他のナッツ類	0.05	0.05				
茶	0.1	0.1				
コーヒー豆	0.1	0.1		0.02		
ホップ	0.1	0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.05				
牛の筋肉	0.01	0.05		0.01		【推:<0.016】 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
豚の筋肉	0.01	0.05		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.05		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.08		0.01		【推:<0.016】 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
豚の脂肪	0.01	0.08		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.08		0.01		
牛の肝臓	0.01	0.05		0.01		【推:0.044】 【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】
豚の肝臓	0.01	0.05		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.05		0.01		
牛の腎臓	0.01	0.05		0.01		【推:<0.016】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
豚の腎臓	0.01	0.05		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.05		0.01		
牛の食用部分	0.01	0.05		0.01		【牛の肝臓及び腎臓参照】 【牛の肝臓及び腎臓参照】 【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.01	0.05		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.05		0.01		
乳	0.01	0.01		0.01		【推:<0.003】
鶏の筋肉	0.01	0.05		0.01		【推:<0.013】 【鶏の筋肉参照】
その他の家きんの筋肉	0.01	0.05		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.08		0.01		【推:<0.013】 【鶏の脂肪参照】
その他の家きんの脂肪	0.01	0.08		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.1		0.01		【推:<0.013】 【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの肝臓	0.01	0.1		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.1		0.01		【推:<0.013】 【鶏の腎臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.01	0.1		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.08		0.01		【鶏の肝臓及び腎臓参照】 【鶏の肝臓及び腎臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.01	0.08		0.01		
鶏の卵	0.01	0.05		0.01		【推:<0.013】 【鶏の卵参照】
その他の家きんの卵	0.01	0.05		0.01		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

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。

(注)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

プロピコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 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
米(玄米をいう。)	0.1	0.1	16.4	16.4	8.6	8.6	10.5	10.5	18.0	18.0
小麦	1	0.35	59.8	20.9	44.3	15.5	69.0	24.2	49.9	17.5
大麦	1	0.5	5.3	2.7	4.4	2.2	8.8	4.4	4.4	2.2
ライ麦	0.3	0.095	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	1	0.01	4.7	0.6	5.4	0.1	6.0	0.1	4.3	0.0
そば	1	1	1.1	0.5	0.5	1.8	1.8	1.1	1.1	1.1
その他の穀類	4	1.884	0.8	0.4	0.4	0.2	0.4	0.2	1.2	0.6
大豆	2	0.327	78.0	12.8	40.8	6.7	62.6	10.2	92.2	15.1
小豆類	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
えんどう	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.2	0.078	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
その他の豆類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ほれいしょ	0.05	0.05	1.9	1.9	1.7	1.7	2.1	2.1	1.8	1.8
かんしょ	0.05	0.05	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	0.6	0.5	0.5
てんさい	0.3	0.116	9.8	3.8	8.3	3.2	12.3	4.8	10.0	3.9
さとうきび	0.05	0.05	4.9	4.9	4.2	4.2	6.2	6.2	5.0	5.0
たいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.05	0.05	1.7	1.7	0.6	0.6	1.0	1.0	2.3	2.3
かぶ類の根	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3
西洋ワサビ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ほくさい	0.05	0.05	0.9	0.9	0.3	0.3	0.8	0.8	1.1	1.1
キャベツ	0.05	0.05	1.2	1.2	0.6	0.6	1.0	1.0	1.2	1.2
芽キャベツ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
グーレ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
カリフラワー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.05	0.05	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
チヨリ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のきく科野菜	5	1.162	7.5	1.7	0.5	0.1	3.0	0.7	13.0	3.0
たまねぎ	0.2	0.153	6.2	4.8	4.5	3.5	7.1	5.4	5.6	4.3
ねぎ(リーキを含む)	0.1	0.033	0.9	0.3	0.4	0.1	0.7	0.2	1.1	0.4
にんにく	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
アスパラガス	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のゆり科野菜	0.2	0.153	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
にんじん	0.3	0.117	5.6	2.2	4.2	1.6	6.8	2.6	5.6	2.2
バセリ	13	8.929	1.3	0.9	1.3	0.9	1.3	0.9	2.6	1.8
セロリ	5	1.162	6.0	1.4	3.0	0.7	1.5	0.3	6.0	1.4
その他のせり科野菜	5	1.162	1.0	0.2	0.5	0.1	1.5	0.3	1.5	0.3
トマト	0.05	0.05	1.6	1.6	1.0	1.0	1.6	1.6	1.8	1.8
ピーマン	0.1	0.1	0.5	0.5	0.2	0.2	0.8	0.8	0.5	0.5
なす	0.05	0.05	0.6	0.6	0.1	0.1	0.5	0.5	0.9	0.9
きゅうり(ガーキンを含む)	0.05	0.05	1.0	1.0	0.5	0.5	0.7	0.7	1.3	1.3
かぼちゃ(スカッシュを含む)	0.05	0.05	0.5	0.5	0.2	0.2	0.4	0.4	0.7	0.7
すいか	0.05	0.05	0.4	0.4	0.3	0.3	0.7	0.7	0.6	0.6
メロン類果実	0.05	0.05	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のうり科野菜	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2
ほうれんそう	0.05	0.05	0.6	0.6	0.3	0.3	0.7	0.7	0.9	0.9
未成熟えんどう	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
未成熟いんげん	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2
えだまめ	0.07	0.03	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
ツシジルーム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
その他の野菜	5	1.162	67.0	15.6	31.5	7.3	50.5	11.7	70.5	16.4
みかん	0.05	0.05	0.9	0.9	0.8	0.8	0.0	0.0	1.3	1.3
なつみかんの果実全体	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2	0.1	0.1
レモン	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.05	0.05	0.4	0.4	0.7	0.7	0.6	0.6	0.2	0.2
グレープフルーツ	0.05	0.05	0.2	0.2	0.1	0.1	0.4	0.4	0.2	0.2
ライム	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.05	0.05	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5
りんご	0.05	0.05	1.2	1.2	1.5	1.5	0.9	0.9	1.6	1.6
日本なし	0.05	0.05	0.3	0.3	0.2	0.2	0.5	0.5	0.4	0.4
西洋なし	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マルメロー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
もし	1	1	3.4	3.4	3.7	3.7	5.3	5.3	4.4	4.4
ネクタリン	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず(アブリコットを含む)	1	1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4	0.4
すもも(ブルーを含む)	1	1	1.1	1.1	0.7	0.7	0.6	0.6	1.1	1.1
うめ	1	1	1.4	1.4	0.3	0.3	0.6	0.6	1.8	1.8
おうとう(チェリーを含む)	1	1	0.4	0.4	0.7	0.7	0.1	0.1	0.3	0.3
いちご	1	0.504	5.4	2.7	7.8	3.9	5.2	2.6	5.9	3.0
ラズベリー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	1	0.504	1.1	0.6	0.7	0.4	0.5	0.3	1.4	0.7
グラントベリー	1	0.347	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のベリー類果実	1	0.504	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
ぶどう	0.5	0.5	4.4	4.4	4.1	4.1	10.1	10.1	4.5	4.5
バナナ	0.1	0.06	1.3	0.8	1.5	0.9	1.6	1.0	1.9	1.1
キウイ	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アボカド	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2
マンゴー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
バッシュンフルーツ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまの種子	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
練実	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.07	0.06	0.4	0.4	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3
その他のオイルシード	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用 いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊娠 TMDI	妊娠 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
その他のナッツ類	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	0.1	● 0.1	0.7	0.7	0.1	0.1	0.4	0.4	0.9	0.9
コーヒー豆	0.1	● 0.1	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
ホップ	0.1	● 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	筋肉 0.05 脂肪 0.05	0.6	2.9	0.4	2.2	0.6	3.2	0.4	2.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.01	2.6	2.6	3.3	3.3	3.6	3.6	2.2	2.2
家禽の肉類	0.01	0.05	0.2	1.1	0.2	0.8	0.2	1.1	0.2	0.8
家禽の卵類	0.01	0.05	0.4	2.1	0.3	1.7	0.5	2.4	0.4	1.9
計			317.8	132.9	198.2	89.9	295.9	134.8	339.4	140.0
ADI比 (%)			30.4	12.7	63.2	28.7	26.6	12.1	31.8	13.1

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI:推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

● : 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

注) JMPR及び米国の中華人民共和国を採用するものは、代謝物質に変換される物質の合計量を総プロビコナゾールに換算したものを、摂取量の推定に用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 2年11月 7日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年11月10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23年 4月12日 インポートトレランス設定の要請（ライ麦、らっかせい等）
平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全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追加要請
平成26年 4月 8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26年 9月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 9月30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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
齊藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鶴渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
(○ : 部会長)

答申(案)

プロピコナゾール

食品名	残留基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	※みつばについては、現行基準が削除される。
小麦	1	
大麦	1	
ライ麦	0.3	
とうもろこし	1	
そば	1	
その他の穀類 ^{注1)}	4	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、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。
大豆	2	
小豆類 ^{注2)}	0.05	注2)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を含む。
えんどう	0.05	
そら豆	0.05	
らっかせい	0.2	
その他の豆類 ^{注3)}	0.05	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、らっかせい及びスペイス以外のものをいう。
ばれいしょ	0.05	
かんしょ	0.05	
てんさい	0.3	
さとうきび	0.05	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05	
かぶ類の根	0.05	
西洋わさび	0.05	
はくさい	0.05	
キャベツ	0.05	
芽キャベツ	0.05	
ケール	0.05	
チンゲンサイ	0.05	
カリフラワー	0.05	
ブロッコリー	0.05	
その他のあぶらな科野菜 ^{注4)}	0.05	注4)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
チコリ	0.05	
エンダイプ	0.05	
その他のきく科野菜 ^{注5)}	5	注5)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイプ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
たまねぎ	0.2	
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	
にんにく	0.05	
アスパラガス	0.05	
その他のゆり科野菜 ^{注6)}	0.2	注6)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
にんじん	0.3	
パセリ	13	
セロリ	5	
その他のせり科野菜 ^{注7)}	5	注7)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スペイス及びハーブ以外のものをいう。
トマト	0.05	
ピーマン	0.1	
なす	0.05	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.05	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	
すいか	0.05	

食品名	ppm	残留基準値
メロン類果実	0.05	
その他のうり科野菜 ^{注8)}	0.05	注8)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろとう、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
ほうれんそう	0.05	
未成熟えんどう	0.05	
未成熟いんげん	0.05	
えだまめ	0.07	
マッシュルーム	0.1	
その他の野菜 ^{注9)}	5	注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
みかん	0.05	
なつみかんの果実全体	0.05	
レモン	0.05	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	
グレープフルーツ	0.05	
ライム	0.05	
その他のかんきつ類果実 ^{注10)}	0.05	注10)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
りんご	0.05	
日本なし	0.05	
西洋なし	0.05	
マルメロ	0.05	
もも	1	
ネクタリン	1	
あんず(アプリコットを含む。)	1	
すもも(ブルーーンを含む。)	1	
うめ	1	
おうとう(チェリーを含む。)	1	
いちご	1	
ラズベリー	0.05	
ブラックベリー	0.05	
ブルーベリー	1	
クランベリー	1	
その他のベリー類果実 ^{注11)}	1	注11)「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。
ぶどう	0.5	
バナナ	0.1	
キウイ	0.05	
アボカド	0.05	
パインアップル	0.1	
マンゴー	0.05	
パッションフルーツ	0.05	
なつめやし	0.05	
ひまわりの種子	0.05	
ごまの種子	0.05	
綿実	0.05	
なたね	0.07	
その他のオイルシード ^{注12)}	0.05	注12)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。
ペカン	0.05	
アーモンド	0.05	
くるみ	0.05	
その他のナッツ類 ^{注13)}	0.05	注13)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
茶	0.1
コーヒー豆	0.1
ホップ	0.1
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14)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注15)}	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注16)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

注14)「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15)「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。

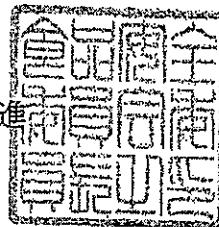
注16)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第289号
平成26年4月8日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年11月10日付け厚生労働省発食安1110第17号及び平成23年6月8日付け厚生労働省発食安0608第6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ピ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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

プロピコナゾールの一日摂取許容量を0.019 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロピコナゾール

2014年4月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	9
 I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
 II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット①	12
(2) ラット②	12
(3) ラット③	14
(4) ラット④	15
(5) 畜産動物（ヤギ）	16
(6) 畜産動物（ニワトリ）	18
2. 植物体体内運命試験.....	20
(1) 小麦①	20
(2) 小麦②	21
(3) 水稻	21
(4) らっかせい①	22
(5) らっかせい②	24
(6) らっかせい③	25
(7) にんじん	25
(8) ぶどう	26
(9) セロリ	26
(10) 後作物	27
(11) トマト(代謝物W)	28
(12) 小麦(代謝物W)	29
3. 土壤中運命試験.....	29

(1) 好氣的土壤中及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験	29
(2) 好氣的土壤中及び好氣的/好氣的湛水土壤中運命試験	30
(3) 好氣的土壤中運命試験（ほ場）	31
(4) 土壤吸着試験	31
4. 水中運命試験.....	32
(1) 加水分解試験（緩衝液）	32
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	32
(3) 水中光分解試験（自然水）	32
5. 土壤残留試験.....	33
6. 作物等残留試験.....	33
(1) 作物残留試験（国内）	33
(2) 作物残留試験（海外）	33
(3) 後作物残留試験（海外）	33
(4) 畜産物残留試験	34
7. 一般薬理試験.....	34
8. 急性毒性試験.....	36
(1) 急性毒性試験	36
(2) 急性神經毒性試験	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	37
10. 亜急性毒性試験.....	38
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	38
(2) 17週間亜急性毒性試験（マウス）	38
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	39
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	40
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	40
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	41
(3) 2年間発がん性試験（マウス）	42
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	43
12. 生殖発生毒性試験.....	44
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	44
(2) 発生毒性試験（ラット）①	45
(3) 発生毒性試験（ラット）②	46
(4) 発生毒性試験（ラット）③	47
(5) 発生毒性試験（ウサギ）①	47
(6) 発生毒性試験（ウサギ）②	47
13. 遺伝毒性試験.....	48
14. その他の試験.....	50

(1) マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験.....	50
(2) 肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討	50
(3) 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験	51
(4) 肝薬物代謝酵素誘導試験（雄ラット及び雄マウスでの比較）.....	52
(5) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討①	53
(6) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②	53
(7) ラット中期肝発がん性試験	54
(8) エストロゲン受容体 (ER) への結合活性試験	54
(9) 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験.....	55
 III. 食品健康影響評価.....	57
・別紙 1：代謝物/分解物略称	64
・別紙 2：検査値等略称	66
・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	68
・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	70
・別紙 5：畜産物残留試験	91
・参照.....	93

<審議の経緯>

－清涼飲料水関連－

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照16）
2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年 10月 8日 追加資料受理（参照17）
（プロピコナゾールを含む要請対象93農薬を特定）
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照18）
2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明）

－ポジティブリスト制度及びインポートトレランス設定関連－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2010年 11月 10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1110第17号）
2010年 11月 12日 関係書類の接受（参照2～10）
2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 4月 12日 インポートトレランス設定の要請（ライ麦、らっかせい等）
2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安0608第6号）
2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照11、12）
2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 1月 17日 関係書類の接受（参照13、14）
2014年 1月 28日 第34回農薬専門調査会評価第一部会
2014年 2月 14日 第102回農薬専門調査会幹事会
2014年 2月 24日 第504回食品安全委員会（報告）
2014年 2月 25日 から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 3月 28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
2014年 4月 8日 第510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>

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

小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

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

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄(座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄(座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貢寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

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

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友惠
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）
林 真（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

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

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

* : 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）
林 真（座長代理）
相磯成敏

佐々木有
代田眞理子
高木篤也

平塚 明
福井義浩
藤本成明

赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第34回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

<第 102 回 農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

トリアゾール系殺菌剤「プロピコナゾール」(CAS No.60207-90-1)について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、空胞化及び壊死：ラット及びマウス）及び消化管（十二指腸粘膜うつ血等：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に口蓋裂等が認められた。

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ピコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.9 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロピコナゾール

英名：propiconazole

3. 化学名

IUPAC

和名：(2RS,4RS;2RS,4SR)-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール

英名：(2RS,4RS;2RS,4SR)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazole

CAS (No. 60207-90-1)

和名：1-[[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル]メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazole

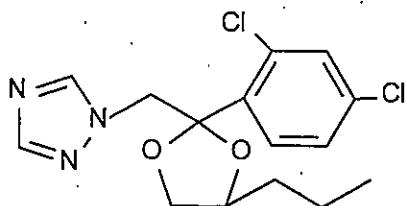
4. 分子式

C₁₅H₁₇Cl₂N₃O₂

5. 分子量

342.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

国内では1990年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う

暫定基準が設定されている。

今回、インポートトレランス設定（ライ麦、らっかせい等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録、JMPR (1987、2004 及び 2007 年)、米国資料 (2006 年)、EU 資料 (2003 年) 及び豪州資料 (2011 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~15)

各種運命試験 [II. 1~4] は、プロピコナゾールのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C] プロピコナゾール」という。）、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C] プロピコナゾール」という。）及びジオキソラン環を ^{14}C で標識したもの（以下「[dio- ^{14}C] プロピコナゾール」という。）を用いて実施された。また、代謝物 W を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -W」という。）も用いられた。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）からプロピコナゾールに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物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. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に [tri- ^{14}C] プロピコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 25 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、体内分布、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

投与 144 時間後の組織中残留放射能濃度は、低用量群では肝臓及び血液で 0.010~0.015 $\mu\text{g/g}$ 認められたほかは、いずれの組織も 0.005 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。高用量群では肝臓、腎臓及び卵巣で残留放射能が 0.114~0.498 $\mu\text{g/g}$ 認められたほかは、いずれの組織も 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

投与後 24 時間の尿中の主な成分は高極性の化合物であり、未変化のプロピコナゾールは認められなかった。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は、92.5~96.7%TAR で、尿中への排泄が雄で 53.9~59.1%TAR、雌で 61.0~62.6%TAR であった。投与後 144 時間の呼気中への排泄率は 0.05~0.14%TAR と僅かであった。（参照 3、13）

(2) ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C] プロピコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1. (2)~(4)] において「低用量」という。）で単回静脈内投与若しくは単回経口投与、50 mg/kg 体重（以下 [1. (2)~(4)] において「高用量」という。）で単回経口投与、又はプロピコナゾールの非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe- ^{14}C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与（以下 [1. (2)] において「反復投与」という。）し、動物体内運命試験が実

施された。

①分布

最終投与 120 又は 168 時間後の組織中放射能濃度は、低用量を投与した動物の肝臓で $0.007\sim0.022 \mu\text{g/g}$ の放射能の分布が認められたほかは、ほとんどの組織で検出限界未満であった。高用量を投与した動物では低用量を投与した動物よりも組織への高い残留放射能が認められた。（参照 3、13）

②代謝

投与後 120 又は 168 時間の尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。尿及び糞中の主要代謝物は表 1 に示されている。（参照 3、13）

表 1 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	試料	性別	プロピコ ナゾール	代謝物
単回静脈	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	5.3	X(12.1)、I(1.7)、J(0.4)
			雌	9.0	I(17.5)、X(0.7)、B(1.1)
		糞	雄	n.d.	X(0.9)、K(0.7)
			雌	n.d.	X(0.9)、K(0.5)
単回経口	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	X(2.7)、J(1.6)
			雌	n.d.	X(3.9)、J(4.0)
		糞	雄	0.9	X(1.1)、K(1.1)
			雌	1.4	K(0.8)
反復経口	0.5 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	J(4.4)、B(0.6)、I(0.5)
			雌	n.d.	n.d.
		糞	雄	1.3	K(0.7)、X(0.5)
			雌	1.2	n.d.
単回経口	50 mg/kg 体重	尿	雄	n.d.	n.d.
			雌	n.d.	X(7.9)
		糞	雄	0.7	n.d.
			雌	1.9	X(1.2)、K(0.8)、H(0.1)、Z(0.1)

注) 試料採取時間は投与後 168 時間、反復投与群では投与後 120 時間

n.d. : 検出されず

③排泄

単回及び反復投与群の投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 48 時間で $80.5\sim87.1\%$ TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中の排泄率は同程度であったが、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄の方が高い傾向が認められた。なお、呼気中への排泄は認められなかった。（参照 3、13）

表2 投与後168時間の尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与方法	単回静脈		単回経口		反復経口		単回経口	
投与量	0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	42.9	46.3	38.7	43.8	40.6	45.6	39.2	48.7
糞	41.8	39.0	50.2	37.9	48.4	39.9	47.9	37.0
ケージ洗浄液	4.9	8.5	7.0	12.5	6.5	9.8	5.6	8.4
ケージ内固形物	0.1	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.7	n.d.
呼気	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
合計	89.7	93.9	95.9	94.2	95.5	95.3	93.4	94.1

n.d. : 検出されず

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 3~4 匹) に [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。なお、吸収、分布及び排泄に雌雄差が認められていないことから、[1. (3) ~ (4)] においては雄のみが用いられた。

①吸収

a. 血中濃度推移

血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表3に示されている。
(参照 3、13)

表3 薬物動態学的パラメータ

T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr · μ g/g)
1	0.0838	約 9	0.917

b. 吸收率

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④] における尿、胆汁及びカーカス¹中の残留放射能から推定された吸收率は、雄で約 86% であった。(参照 3、13)

②分布

組織中放射能濃度は、血漿中放射能の T_{max} である投与 1 時間後に高値を示し、肝臓 (0.684 μ g/g)、腎臓 (0.253 μ g/g)、副腎 (0.137 μ g/g)、肺 (0.113 μ g/g)、血漿 (0.083 μ g/g) の順で高い分布が認められたが、投与 20 時間後には、いずれの組織も 0.15 μ g/g 未満であった。(参照 3、13)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)。

③代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (3)④] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中には代謝物 K 及び J が尿で 1.7%TAR、胆汁で 4.8%TAR 同定されたほか、G と推定された代謝物が尿で 5.5%TAR、胆汁で 3.3%TAR 認められた。 (参照 3、13)

④排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 3~4 匹) に [$phe\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

放射能は主に胆汁中に排泄され、排泄試験 [1. (2)③] の結果から、主に胆汁を介して糞中に排泄され、腸肝循環していると考えられた。 (参照 3、13)

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
尿	20.0
糞	5.94
胆汁	64.6
消化管	1.63
カーカス	1.60
ケージ洗浄液	2.72
合計	96.5

(4) ラット④

SD ラット (一群雄 3 又は 20 匹²⁾) に [$tri\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾールを 31.4 mg/kg 体重又は [$phe\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾールを 32.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は 95.6~99.6%TAR で、標識体の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。

[$tri\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾール投与群の投与後 24 時間の尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。尿中には未変化体であるプロピコナゾールは認められず、抱合体を含む多数の代謝物が認められた。糞中にはプロピコナゾールが認められ、主要代謝物 G 及び K のほか、抱合体を含む微量な代謝物が多数検出された。

プロピコナゾールはジオキソラン環のプロピル基が酸化されカルボン酸とな

²⁾ [$tri\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾール投与群では 20 匹、 [$phe\text{-}^{14}\text{C}$] プロピコナゾール投与群では 3 匹が用いられた。

り、さらにジオキソラン環が開裂及び酸化された後、フェニル環が酸化され、抱合化され排泄されると考えられた。(参照3、13)

表5 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	プロピコナゾール	主要代謝物
尿	n.d.	G(11)、F(3)、Q*(3)、R*(3)、H(2)、I(2)、J(2)、P*(2)、W(2)、M*(1)
糞	3	G(2)、K(2)、B(1)

n.d. : 検出されず

* : グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として存在

プロピコナゾールのラットにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応(代謝物B、X、D、E、F、G、H及びI)、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応(代謝物J及びK)及び抱合体の生成、フェニル環の酸化反応(代謝物M、P及びQ)及び抱合体の生成、フェニル環とトリアゾール環を結ぶアルキル鎖の開裂反応(代謝物Z)並びにグルタチオン抱合体からの硫黄化合物の生成であると考えられた。

(5) 畜産動物(ヤギ)

①ヤギ①

泌乳期ヤギ(品種不明、雌1頭)に[tri-¹⁴C]プロピコナゾールを5.0 mg ai/動物/日(飼料中濃度4.4 mg/kgに相当)で10日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約24時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表6に示されている。

乳汁及び肝臓中の残留放射能中には代謝物W、J及びCGA-104284がそれぞれ最大で39.0、16.0及び5.6%TRR認められた。

最終投与後約24時間で69%TARが尿、21%TARが糞中へ排泄された。(参考4、5)

表6 最終投与約24時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度		プロピコナゾール μg/g	代謝物* (%TRR)
	μg/g	%TAR		
脂肪	大網	<0.008	<0.01	
	骨格	<0.008	<0.01	
筋肉	大腰筋	0.011	0.01	
	脚	0.009	0.01	
腎臓	0.029	0.01		
肝臓	0.096	0.014	n.d.	J(16.0)、CGA-104284(3.0)
脳	<0.009	<0.01		
心臓	0.014	<0.01		

血液		0.12		
乳汁*	0.015	0.18	n.d.	W(39.0)、J(12.8)、CGA-104284(5.6)

n.d. : 検出されず / : 分析されず - : 詳細不明

* : 総残留放射能濃度は投与 6 日後試料、代謝物は投与 3、6 及び 10 日後の試料を混合して分析された。

* : 酸加水分解後に同定された

②ヤギ②

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 2 頭）に [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 125 mg ai/動物/日（飼料中濃度 67 又は 92 ppm に相当）で 4 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中にはプロピコナゾール並びに代謝物 B 及び K が認められたが、乳汁中ではプロピコナゾールは検出されなかった。代謝物 B 及び K の最高値は、代謝物 B が脂肪中の 33.4%TRR、代謝物 K は筋肉中の 35.5%TRR であった。

最終投与後約 6 時間で 48~56%TAR が尿、38~39%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5）

表 7 最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 μg/g	プロピコナゾール %TRR	代謝物(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
			有機抽出画分	水溶性画分	
脂肪	大網	0.08	19.9	B(33.4)、K(30.7)	7.9
	腎周囲	0.08			
筋肉	大腰筋	0.08	2.0	K(35.5)、B(15.7)	23.3
	脚	0.08			
腎臓	2.53	4.4	K(17.3)、B(8.8)	17.4	1.3
肝臓	3.83	12.4	B(18.6)、K(14.1)	17.8	4.8
胆嚢	2.98				
心臓	0.15				
血液	0.30				
乳汁	1 日後	0.12			
	2 日後	0.13			
	3 日後	0.14			
	4 日後	0.22	n.d.	K(24.4)、B(23.8)	n.d.

n.d. : 検出されず / : 分析されず

注：総残留放射能は平均値、プロピコナゾール及び代謝物の%TRR は、高値を示した一個体の結果を記載した。

③ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 2 四）に [tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 32.2 又は

35.4 mg ai/動物/日³（飼料中理論濃度 30 ppm に相当）で 7 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与約 20 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 8 に示されている。

10%TRR 以上検出された代謝物は K 及び W であり、代謝物 K の最高値は腎臓中の 16.6%TRR、代謝物 W の最高値は乳汁中の 65.8%TRR であった。

最終投与後約 6 時間で 65.6~67.3%TAR が尿、20.8~21.1%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5）

表 8 最終投与約 20 時間後の試料中残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能濃度	プロピコナゾール	代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
	μg/g	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分	
脂肪（大網及び腎周囲）	0.022	17.9	W(17.2)、K(16.4)、J(1.4)	n.d.	21.4
筋肉（大腰筋及び脚）	0.088	n.d.	W(58.6)、K(6.7)	n.d.	2.9
腎臓	0.282	4.8	W(22.6)、K(16.6)、G(3.9) [†] 、J(1.2)、B(1.1)、X(0.6)	15.9	3.4
肝臓	0.645	3.2	K(16.1)、W(3.5)、J(2.4)、B(1.9)、X(1.0)	9.0	34.1
乳汁*	0.151	0.12	W(65.8)、K(2.4)、X(0.38)、J(0.18)	14.0	n.d.

n.d. : 検出されず

/ : 分析されず

* : 投与後 3~4 日に採取

[†] : 抱合体のみ

注：プロピコナゾール及び代謝物濃度は抱合体も含んだ値

プロピコナゾールのヤギにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応（代謝物 B、X、F 及び G）、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応（代謝物 J 及び K）及びフェニル環とトリアゾール環を結ぶアルキル鎖の開裂反応（代謝物 W）であると考えられた。

(6) 畜産動物（ニワトリ）

①ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ（雌 2 羽）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 5 mg ai/動物/日（飼料中濃度 53.6 又は 47.4 mg/kg に相当）で 16 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度は表 9 に示されている。卵黄及び卵白中の残留放射能は、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 11~15 日

³ 検体摂取量は、平均摂餌量を用いて食品安全委員会にて算出した。

後、[phe-¹⁴C]プロピコナゾール投与群では投与 13~15 日後に最高値に達し、その後、減少した。

また、最終投与後約 24 時間で 94.1~103%TAR が排泄物中から回収された。
(参照 4、5)

表 9 最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度

試料	[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール
	総残留放射能濃度 (μg/g)	
卵*	卵黄	1.18
	卵白	0.985
肝臓	1.59	1.82
腎臓	1.44	2.03
皮膚	0.278	0.18
筋肉	0.405	0.072
脂肪	0.142	0.191
血液	0.666	0.187

* : [phe-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 11 日後、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール投与群では投与 15 日後に採取した。

②ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ（雌 4 羽）に[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 10 mg ai/動物/日（飼料中濃度 63~77 mg/kg に相当）で 8 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

肝臓、腎臓、筋肉（大腿部）、皮膚及び脂肪中並びに卵（卵黄及び卵白）にはプロピコナゾール、代謝物 B 及び K が認められ、それぞれの最高値は代謝物 B が卵白中の 52.5%TRR、代謝物 K が筋肉（大腿部）中の 85.0%TRR であった。
(参照 4、5)

表 10 最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度	プロピコナゾール	代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
	μg/g	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分	
肝臓	3.24(3.94)	1.5	K(59.2)、B(2.9)	12.6	17.8
腎臓	3.33(4.19)	1.9	K(44.3)、B(1.9)	11.1	17.9
筋肉	大腿部	0.32(0.40)	7.4	K(85.0)、B(2.1)	2.5
	胸	0.28(0.33)			2.3
脂肪（腎周囲）	1.11(0.98)				
皮膚及び脂肪	0.56(0.59)	40.1	K(43.1)、B(4.0)	0.5	1.8
卵*	卵黄	1.74	K(51.3)、B(9.1)	-	-
	卵白	1.50	B(52.5)、K(18.5)	-	-

/ : 分析されず - : 詳細不明 * : 投与 6 日後に採取

注：代謝物の同定が行われた一個体の結果を記載した。なお、各組織の総残留放射能の平均値は()に記載した。

プロピコナゾールのニワトリにおける主な代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の酸化反応（代謝物 B）、ジオキソラン環の脱離とそれに続く酸化反応（代謝物 J 及び K）であると考えられた。

2. 植物体内部運命試験

(1) 小麦①

小麦（品種：Svenno）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 125 g ai/ha で散布し、処理 5 時間、11、25 及び 49 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布は表 11、処理 49 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

未変化のプロピコナゾールは経時的に減少し、水溶性の代謝物が増加したが、種子中には、11 日後 (0.20 mg/kg)、25 日後 (0.29 mg/kg) そして 49 日後 (0.39 mg/kg) と経時的に増加した。

処理 49 日後の麦わらには遊離の代謝物 B が 22.7% (0.322 mg/kg) 及び代謝物 K が 10.6% (0.151 mg/kg)、種子中には代謝物 Y が 53.8%TRR (0.210 mg/kg) 認められた。（参照 3、5、13）

表 11 処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布

試料採取 (処理後時間/日)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		総残留放射能 (%TRR)		
		mg/kg	%TRR	有機抽出 画分	水溶性画分	抽出残渣
5 時間	3.7	3.43	92.6	3.7	3.3	0.4
11 日	1.4	0.392	28.0	13.2	49.8	9.0
25 日	0.9	0.088	9.8	8.1	70.1	12.0

表 12 処理 49 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物 (%TRR)		総残留 放射能 (%TRR)
		mg/kg	%TRR	有機抽出	水溶性画分	
麦わら	1.42	0.180	12.7	B(22.7)、K(10.6)	B*(9.6)	19.0
もみ殻	2.67	0.248	9.3	B*(22.6)、K(5.3)	B*(13.3)	22.8
種子	0.39	0.002	0.5	B*(1.2)、K(0.6)	Y(53.8)	13.0

* : B 以外の代謝物との混合物の合計

: 配糖体

(2) 小麦②

小麦（品種：Butte86）に[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 113 g ai/ha (1 倍処理区) 及び 544 g ai/ha (5 倍処理区) で 1 回茎葉散布し、播種 46 及び 111 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各処理区の各部位における総残留放射能濃度は表 13 に示されている。

5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。未変化のプロピコナゾールは 0.8~17.2%TRR であり、水溶性画分中の主要成分は代謝物 B 及び X のグルコース配糖体及びマロニルグルコース配糖体として検出された。播種 46 日後の地上部及び播種 111 日後の麦わらの水溶性画分の酸加水分解後にアグリコンとして代謝物 B が 25.7 及び 10.4%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 3、5、13）

表 13 各処理区の各部位における総残留放射能濃度 (mg/kg)

処理区	播種 46 日後		播種 111 日後		
	地上部	麦わら	もみ殻	穀粒	
1 倍区	0.844	3.45	0.156	0.119	
5 倍区	3.78	16.9	0.280	0.154	

表 14 5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取 (播種 後日)	試 料	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	代謝物(%TRR)			抽出 残渣 (%TRR)	
			mg/kg	%TRR	有機抽出画分		
46	地上部	3.78	0.651	17.2	B(0.4)、J(0.3)、K(0.3)、A'(0.3)、X(0.1)、C(0.1)	B(25.7)、X(3.6)、J+K(2.4)、C(1.4)、A'(0.3)	
111	麦 わ ら	16.9	1.52	9.0	J(1.5)、B(1.1)、C(0.8)、X(0.3)、K(0.1)、A'(0.1)	B(10.4)、X(2.7)、C(2.2)、J+K(1.6)、A'(0.9)	36.3
	も み 殻	0.28	0.011	3.9	B(1.0)、J(0.8)、K(0.8)、X(0.2)	X(5.3)、B(4.8)	64.4
	穀 粒	0.15	0.001	0.8	J(0.3)、B(0.2)、X(0.1)	B+X(2.6)	86.5

* : 酸加水分解後に得られたアグリコン

(3) 水稲

水稲（品種：Labelle）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 250 g ai/ha で播種 67 及び 83 日後の 2 回茎葉散布し、1 回目処理 1 時間後、2 回目処理直前（1 回目処理 16 日後）及び最終処理 42 日後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されてい

る。

残留放射能中の未変化のプロピコナゾールは、根、茎及び玄米でそれぞれ 72.6%TRR、27.6%TRR 及び 27.7%TRR であった。玄米では代謝物 V が 35.3%TRR、茎では代謝物 B の配糖体が 12.2%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。(参照 5)

表 15 最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
			有機抽出画分	水溶性画分	
茎	5.24	27.6	B(4.4)	B*(12.2)、K*(1.8)	26.5
もみ殻	2.83	46.8	B(3.7)	B*(9.7)、K*(1.3)	19.2
玄米	0.285	27.7	B(2.2)	V(35.3)、Y(1.5)、B*(0.2)	17.9
根	0.060	72.6	n.d.	n.d.	9.1

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(4) らっかせい①

らっかせい (品種: Florigiant) を砂壌土を入れたポットに移植し、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールを移植 5、12 及び 17 週間後の計 3 回 (1 及び 3 回目: 350 g ai/ha、2 回目: 315 g ai/ha) 敷設し、移植 5、10、12、17 及び 19 週間後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 16、茎葉中の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

残留放射能は主に茎葉から検出された。子実中での残留放射能は[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区で[phe-¹⁴C] プロピコナゾール処理区よりも高かったことから、トリアゾール環とフェニル環のアルキル結合が切れた後、トリアゾール由来の代謝物が子実に移行したと考えられた。茎葉中には代謝物 K の配糖体が 12%TRR 検出されたが、そのほかに単独で 10%TRR を超える化合物は認められなかった。

また、ポットの土壤については残留放射能は低く、最大値は移植 17 週間後の 0~7.6 cm 層で 21 mg/kg であった。(参照 3、13)

表 16 各試料中の残留放射能分布

標識化合物	処理回数	試料採取(処理後週)	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	有機抽出画分 (%TRR)		
					水溶性画分	抽出残渣	
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	1	5	茎葉	13	86	3	9
		10	茎葉	1	21	46	8

		12	茎葉	1	21	52	10
[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	2	12	茎葉	5	69	16	9
		17	茎葉 殻 子実	2 0.07 0.18	16 28 4	78 48 103	11 20 7
		17	茎葉 殻 子実	3.3 0.06 0.17	59 20 3	32 60 85	10 18 5
[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	3	19	茎葉 殻 子実	2.9 0.09 0.33	27 15 2	55 51 89	8 15 5
		5	茎葉	19	83	1	9
		10	茎葉	1	21	57	12
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	1	12	茎葉	1	23	52	13
		12	茎葉	6	68	13	8
		17	茎葉 殻 子実	2 0.05 0.04	20 31 30	66 39 50	13 26 19
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	3	17	茎葉 殻 子実	6.5 0.03 0.03	63 51 20	25 34 43	11 28 21
		19	茎葉部 殻 子実	4.4 0.09 0.05	25 31 24	54 36 61	14 19 14

表 17 茎葉中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	処理回数	試料採取(処理後週)	総残留放射能	有機抽出画分		水溶性画分		
				プロピコナゾール	K、[B]、[C]及び[X]	K	K*	[B]*、[C]*及び[X]*
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	1	5	%TRR	72	2	—	—	—
			mg/kg	9.36	0.26	—	—	—
		10	%TRR	11	4	1	5	28
			mg/kg	0.11	0.04	0.01	0.05	0.28
	2	12	%TRR	11	3	1	4	29
			mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.04	0.29
		17	%TRR	56	2	5	2	8
			mg/kg	2.8	0.1	0.25	0.1	0.4
[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	3	17	%TRR	8	5	1	10	52
			mg/kg	0.16	0.1	0.02	0.2	1.04
		17	%TRR	44	6	1	5	19
			mg/kg	1.45	0.198	0.033	0.165	0.627
		19	%TRR	18	8	0.2	12	41
			mg/kg	0.522	0.232	0.006	0.348	1.19
	1	5	%TRR	89	1	—	—	—
			mg/kg	16.9	0.19	—	—	—
		10	%TRR	9	5	2	12	27

ナゾール	12	mg/kg	0.09	0.05	0.02	0.12	0.27
		%TRR	11	3	1	5	36
		mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.05	0.36
	2	12	%TRR	57	4	1	10.8
			mg/kg	3.42	0.24	0.06	0.648
		17	%TRR	8	4	1	32
	3	17	mg/kg	0.16	0.08	0.02	0.14
			%TRR	45	3	1	13
		19	mg/kg	2.93	0.195	0.065	0.195
		19	%TRR	17	6	0.5	7
			mg/kg	0.748	0.264	0.022	0.308
							2.02

[]: 推定化合物 *: 配糖体 -: 分析せず

(5) らっかせい②

らっかせい（品種不明）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 170 g ai/ha で葉面に散布（14 日間隔で計 8 回）し、1、2、4 及び 8 回目処理後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 18、茎中の総残留放射能及び代謝物は表 19 に示されている。

残留放射能は葉から子実へ移行し、成熟期（8 回処理 16 日後）の試料中では水溶性画分に大部分の残留放射能（61～95%TRR）の分布が認められた。茎中には未変化のプロピコナゾール、10%TRR を超える代謝物として B 及び K が存在し、代謝物は大部分が配糖体として存在していることが示された。また、成熟期子実中の水溶性画分の酸加水分解後には代謝物 W（82%TRR）が検出された。（参照 5）

表 18 各試料中の残留放射能分布

処理回数	試料採取 (処理後日数又は処理後時間)	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	有機抽出画分 (%TRR)		
				水溶性画分	抽出残渣	
1	5 日	茎	5.59	45	28	29
	14 日	茎	0.96	14	46	12
2	1 時間	茎	6.48	76	11	9
4	14 日	茎	2.05	18	72	12
8	1 時間	茎	6.29	31	63	11
		さや	1.26	25	71	19
		子実	8.91	1	103	2
	16 日	茎	11.7	14	69	14
		さや	2.37	18	61	16
		子実	14.3	<1	95	2

表 19 茎中の総残留放射能及び代謝物

処理回数	試料採取 (処理後日数又 は処理後時間)	総残留放 射能濃度 (mg/kg)	プロピコナ ゾール (%TRR)	代謝物(%TRR)
1	5 日	5.59	30	B*(14)、F(5)、K+B(3)、G(2)、K*(2)、J(2)
	14 日	0.96	n.d.	B*(24)、K*(10)、F(8.1)、J(3.1)
2	1 時間	6.48	54	B*(3)、K+B(1)、F(0.9)、G(0.7)、J(0.4)
4	14 日	2.05	7.4	K*(25)、B*(21)、F(6)、J(5)、G(3)、K+B(3)
8	1 時間	6.29	20	K*(27)、B*(22)、F(6)、J(5)、G(3)、K+B(2)
	16 日	11.7	5	B*(31)、K*(17)、J(9)、F(4)、G(2)、K+B(2)

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(6) らっかせい③

らっかせい (品種: Florigiant) を砂壌土を入れたポットに移植し、 [tri^{14}C] プロピコナゾールを 170 g ai/ha で葉面に散布 (7~14 日間隔で計 8 回) し、 最終処理 14 日後の試料を採取して、 植物体体内運命試験が実施された。

残留放射能は葉から子実 (2.29 mg/kg) へ移行し、 子実中の主要代謝物は代謝物 Y の配糖体であった。 (参照 5)

(7) にんじん

にんじん (品種: Danvers Half-Long) に [phe^{14}C] プロピコナゾール乳剤を 124 g ai/ha (標準処理区) 又は 1,240 g ai/ha (10 倍処理区) で散布 (1 週間隔で収穫 14 日前まで計 4 回) し、 最終処理 14 日後の根茎部及び葉部を採取して、 植物体体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 20 に示されている。

全処理区において残留放射能の主要成分は、 未変化のプロピコナゾールであった。 代謝物 B が葉で 12.1%TRR (0.714 mg/kg) 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。 (参照 3、 5、 13)

表 20 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
標準	根 茎	0.076	0.043	56.0	B の配糖体*(2.8)、B(2.5)、K(1.3)、C(0.6)	25.8
10倍		0.826	0.620	75.0	B(1.9)、B の配糖体*(1.5)、K(0.6)	29.0
標準	葉	5.90	3.64	61.7	B(12.1)、B の配糖体*(4.4)、K(2.4)、C(0.6)	4.2
10倍		57.8	52.7	91.2	B(2.2)、B の配糖体*(2.2)、K(1.2)、C(0.4)	3.7

* : B の配糖体と複数の未同定代謝物の合計

(8) ぶどう

ぶどう（品種：Riesling 及び Sylvaner）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 14~18 日間隔で計 4 回散布（0.025 g ai/L、処理量不明）し、最終処理 30 及び 63 日後の葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 63 日後に未変化のプロピコナゾールは 16.0%TRR 認められたほか、水溶性画分に代謝物 K 及び B の配糖体が 10%TRR 以上認められた。また、有機抽出画分及び水溶性画分の加水分解後に代謝物 J がそれぞれ 20.4%TRR 及び 29.2%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

（参照 5）

(9) セロリ

セロリ（品種：Tall Utah 52/70）を砂壌土を入れたポットに移植し、[phe-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 560 g ai/ha（標準処理区）又は 1,400 g ai/ha（5 倍処理区）で葉面散布（標準処理区：50%成熟した時期、5 倍処理区：50%成熟した時期及びその 16 日後）し、成熟期の植物体（標準処理区：処理 7 日後、5 倍処理区：処理 61 日後）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 21 に示されている。

残留放射能の主要成分は、未変化のプロピコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 5）

表 21 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	総残留放射能濃度(mg/kg)	有機抽出画分(%TRR)		水溶性画分(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
		合計	プロピコナゾール	合計	代謝物	
標準	0.854	94.9	94.6	2.7	n.d.	2.4
5倍	3.12	89.3	88.6	4.8	K*(1.9)、B*(1.4)、J*(1.1)	5.9

n.d. : 検出せず * : 配糖体

(10) 後作物

[tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は[phe-¹⁴C] プロピコナゾールのエタノール溶液を 168 g ai/ha の用量で厚さ 20 cm 砂壌土の上部 5 cm に混和し、らっかせい（品種：Florunner）を播種し、試料を採取した。その直後に後作物として、いずれも播種約 10 週間後の小麦（品種：Florida 301）又はとうもろこし（品種：G-4444）が移植され、試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料及び採取時期は表 22、各作物における試料中の総残留放射能及び代謝物画分は表 23 に示されている。

いずれの作物でも放射能が土壤から植物体へ移行し、[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区は[phe-¹⁴C] プロピコナゾール処理区と比較して残留放射能がいずれの作物の試料においても高く、特に子実及び種子で顕著であった。小麦の茎葉部の抽出画分中には、プロピコナゾール並びに代謝物 B 及び K が認められた。水溶性画分の総残留放射能が高かったことから、代謝物は配糖体を形成していると考えられた。各作物茎葉部の抽出画分を酸加水分解し、代謝物の性質を検討したところ、オレフィン体及びケトン体と推定される化合物が 2~19%TRR 及び 13~35%TRR 検出され、オレフィン体は代謝物 K に、ケトン体は代謝物 B に由来すると考えられた。

土壤中の残留放射能は、大部分が表面から 7.6 cm の層に検出され、経時的な減少が認められた。残留放射能中の主な成分は、未変化のプロピコナゾールであり、処理 290 日後に約 50%TRR 認められた。（参照 3、5、13）

表 22 試料及び採取時期

作物	採取時期 (処理後日数/播種又は移植後日数)	試料
らっかせい	処理 151 日後 /播種 137 日後	茎葉
		殻
		子実
とうもろこし	処理 252 日後 /移植 101 日後	茎葉
		穂軸
		子実
小麦	処理 290 日後 /移植 139 日後	茎葉
		もみ殻
		種子

表 23 各作物における試料中の残留放射能分布

作物	試料	[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール			[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール		
		総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	%TRR		総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	%TRR	
			抽出画 分	水溶性 画分		抽出画 分	水溶性 画分
らっかせい	茎葉	1.07	6.8	56.6	14.2	0.431	13.7
	殻	0.761	18.3	52.6	22.5	0.287	22.8
	子実	2.50	1.6	96.6	3.2	0.064	15.8
小麦	茎葉	1.01	16.5	54.8	15.1	0.400	17.5
	もみ殻	1.93	8.1	53.7	13.8	0.261	35.2
	種子	1.58	1.3	68.3	6.9	0.090	18.7
とうもろこし	茎葉部	0.893	14.2	63.9	21.4	0.541	16.5
	穂軸	0.097	42.3	44.3	18.9	0.067	45.1
	子実	0.338	1.4	96.4	7.9	0.012	—

— : 分析せず

プロピコナゾールの植物体内における代謝経路は、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による代謝物 B、C 及び X の生成、ジオキソラン環の開裂による代謝物 K の生成、トリアゾール環とフェニル環間結合の開裂を経て代謝物 W 及び Y が生成すると推定され、代謝物 B、C、X 及び K は植物体中で大部分は配糖体を形成すると考えられた。

(11) トマト(代謝物W)

トマト(品種不明)に¹⁴C-Wを20~30 mg ai/kgで表面に塗布又は注入し、処理2週間後の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は19.4 mg/kgであり、主な残留成分は代謝物Yの配糖体(80%TRR)であった。残留放射能中にWは認められなかった。(参照5)

(12) 小麦 (代謝物W)

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 3.7 mg ai/kg 又は ¹⁴C-W を 0.75 mg ai/kg で土壤に混和した後に小麦 (品種: Calanda) を播種し、播種 25 日後まで経時的に植物体 (地上部) 及び土壤を試料として採取して、植物体内運命試験が実施された。

植物体 (地上部) 及び土壤の残留放射能分布は表 24 に示されている。

[tri-¹⁴C] プロピコナゾール処理区では根からの吸収は僅かであり、植物体 (地上部) で認められた残留放射能中の主な成分は、未変化のプロピコナゾールであった。一方、¹⁴C-W 処理区では植物体 (地上部) で認められた残留放射能中の W は僅かであり、代謝物 Y 及び配糖体 (いずれも量は不明) が認められたことから、W は速やかに代謝物 Y に代謝され配糖体として地上部に移行すると考えられた。(参照 5)

表 24 植物体 (地上部) 及び土壤の残留放射能分布

処理区	試料採取 (処理 後日)	試料	総残留放 射能濃度	抽出画分	プロピコナ ゾール 又は W	抽出残渣
			(mg/kg)		(%TRR)	
[tri- ¹⁴ C] プロピコ ナゾール	3	植物体 (地上部)	2.7	97.6	32.6	2.4
		土壤	4.1	-	-	-
	7	植物体 (地上部)	0.9	96.1	17.9	3.9
		土壤	3.9	-	-	-
	25	植物体 (地上部)	2.2	94.3	13.9	5.7
		土壤	4.4	-	-	-
¹⁴ C-W	3	植物体 (地上部)	5.5	99.1	5.1	0.9
		土壤	0.7	-	-	-
	7	植物体 (地上部)	9.0	97.3	-	2.7
		土壤	0.7	-	-	-
	25	植物体 (地上部)	27.1	99.4	6.3	0.6
		土壤	0.3	-	-	-

- : 分析せず

3. 土壤中運命試験

(1) 好気的土壤中及び好気的/嫌気的湛水土壤中運命試験

微砂質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C] プロピコナゾールを 0.15 mg/kg 乾土 (125

g ai/ha) で処理後混和し、19.4±0.5°Cの暗所で 120 日間インキュベートする好気的土壤中運命試験、又は 29 日間の好気的条件の後、湛水した嫌気的条件下で 90 日間インキュベートする好気的/嫌気的湛水土壤中運命試験が実施された。

好気的条件下において、プロピコナゾールは、処理 119 日後に 43.2%TAR であった。分解物は I、K 及び W が 2.2%、5.2%及び 27.0%TAR 認められた。プロピコナゾール及び分解物の好気条件下での推定半減期は、表 25 に示されている。分解物 W は、非抽出性化合物のため算出できなかった。

好気的/嫌気的湛水条件下においては分解が緩慢で、W、I 及び K 以外の分解物は認められなかった。(参照 3、13)

表 25 好気的土壤におけるプロピコナゾール及び分解物の推定半減期

化合物	推定半減期(日)
プロピコナゾール	29.1
I	1.5
K	2.4
W	-

W: 算出されず (試験期間中に W は継続的に増加したことから、半減期は求められず)

(2) 好気的土壤中及び好気的/好気的湛水土壤中運命試験

微砂質壤土 (スイス) に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール、[phe-¹⁴C] プロピコナゾール又は[dio-¹⁴C] プロピコナゾールを 1 mg/kg 乾土で土壤処理し、25°Cの暗所で好気的土壤中運命試験及び好気的/好気的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理方法及び試験条件は表 26、好気的条件下非滅菌土壤中のプロピコナゾールの推定半減期は表 27 に示されている。

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを処理した土壤において、好気的条件下でプロピコナゾールは処理 364 日後に 4.8% TAR であり、分解物 X 及び W は 5.4 及び 23.6%TAR、CO₂は 3.1%TAR 検出された。好気的湛水条件下では、好気的条件下比べて分解は緩やかで、プロピコナゾールは、処理 84 日後に 68.3% TAR であり、分解物 X 及び W はそれぞれ 10.1 及び 1.9%TAR、CO₂が 0.1%TAR であった。滅菌土壤を用いた好気的条件下では、処理 12 週間後のプロピコナゾール量は試験開始時から変化が認められず、分解物はほとんど検出されなかったことから、土壤中におけるプロピコナゾールの分解は好気的微生物によるものと考えられた。

[phe-¹⁴C] プロピコナゾール又は[dio-¹⁴C] プロピコナゾールを処理した土壤においては、プロピコナゾールのほかに推定分解物 C が最大で 13.8~16.9%TAR 検出されたほか、さらに分解が進み、CO₂が 42.0~45.8%TAR 検出された。(参照 3、13)

表 26 処理方法及び試験条件

標識化合物	[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール		[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	[dio- ¹⁴ C] プロピコナゾール
培養条件	好気的	好気的湛水*	好気的	好気的
土壤	非滅菌	非滅菌	滅菌	非滅菌
期間	52 週間	12 週間	12 週間	24 週間

* : 30 日間の好気的条件の後、湛水条件に変換した

表 27 好気的条件下非滅菌土壤中のプロピコナゾールの推定半減期

標識化合物	推定半減期 (日)
[tri- ¹⁴ C] プロピコナゾール	70
[dio- ¹⁴ C] プロピコナゾール	43
[phe- ¹⁴ C] プロピコナゾール	47

(3) 好気的土壤中運命試験（ほ場）

微砂質壤土（スイス）に[tri-¹⁴C] プロピコナゾール乳剤を 373 g ai/ha で処理し、処理 379 日後まで経時的に試料を採取し、好気的土壤中運命試験が実施された。

試験終了時まで土壤中の残留放射能の 75%TAR 以上が表層から深度 30 cm に分布していたことから、垂直方向への移動性は小さいと考えられた。

土壤深度 0~7.5 cm までに検出されたプロピコナゾールは処理 379 日後に 6.1% TAR であった。主要分解物 C、X 及び W は処理後 379 日までにそれぞれ最大で 3.1、17.3 及び 14.2%TRR 認められ、ほ場におけるプロピコナゾールの推定半減期は約 2 週間であった。

プロピコナゾールのほ場及び好気的条件下での容器内における代謝経路は同様と考えられ、ジオキソラン環側鎖の n-プロピル側鎖の水酸化による分解物 C 及び X 並びにジオキソラン環及びフェニル環が開裂したトリアゾール W が主要分解物であった。（参照 3、13）

(4) 土壤吸着試験

プロピコナゾールを用いて、3 種類の土壤 [砂質埴壤土（福島及び高知）、埴壤土（和歌山）及び壤質砂土（宮崎）] における土壤吸着試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。Freundlich の吸着係数 K_{Fads} は 7.57~66.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{Fads}^{corr} は 505~3,810 で、移動性は低いと考えられた。（参照 3、13）

表 28 プロピコナゾールの土壤吸着試験概要

土性	砂質埴壤土		埴壤土	壤質砂土
採取場所	福島	高知	和歌山	宮崎
$K_{F^{ads}}$	19.6	18.1	66.7	7.57
$K_{F^{ads}OC}$	1,820	1,570	3,810	505

$K_{F^{ads}}$: Freundlich の吸着係数

$K_{F^{ads}OC}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

[tri-¹⁴C] プロピコナゾールを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (マレイン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように褐色容器に加えた後、50±1°Cで最長 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においても分解はほとんど認められなかつたことから（回収率：97.7~99.9%）、プロピコナゾールは緩衝液中で安定であり、25°Cでの推定半減期は 1 年以上と算出された。（参照 3、13）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸）に [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 10.8 mg/L となるように添加し、25±1°Cで最長 30 日間、キセノン光（平均 506 W/m²、波長 300~800 nm、12 時間毎に明暗のサイクル）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 30 日後の回収率は、照射区で 96.3~104% TAR であり、主要成分はプロピコナゾール（照射区：88.4% TRR）で、その他に 4 種の未同定分解物（1.0~3.4% TAR）が認められた。

光照射区の推定半減期は 249 日、太陽光換算（東京、春）では 637 日であった。暗所対照区では加水分解は認められなかつた。（参照 3、13）

(3) 水中光分解試験（自然水）

pH 7.02 の滅菌自然水（池水、英國）に [tri-¹⁴C] プロピコナゾール又は [phe-¹⁴C] プロピコナゾールを 0.96 mg/L となるように添加し、24.7~25.3°Cで最長 23 日間、キセノン光（0~7 日：28.4 W/m²、10~23 日：32.8 W/m²、波長 300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 23 日後の回収率は、照射区で 97.3~100.6% TAR であった。主要成分はプロピコナゾール（照射区：25.8% TAR）であり、10% TAR 以上の分解物として V 及び W がそれぞれ最大で 16.4 及び 16.5% TAR 認められ、CO₂ の生成は、最大で 9.3% TAR であった。そのほかに 5% TAR 未満の分解物が多数認められた。

主要な分解経路は、分解物 V 及び W を経由した CO₂ の生成と考えられた。光照射区の推定半減期は 13.8 日、太陽光換算（東京、春）では 58.1 日であった。暗所対照区では分解は認められなかった。（参照 3、13）

5. 土壌残留試験

沖積埴壤土（北海道）及び火山灰輕埴土（茨城）を用いて、プロピコナゾールを分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 3、13）

表 29 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.5 mg/kg ¹⁾	沖積埴壤土	約 115
		火山灰輕埴土	約 188
ほ場試験	500 g ai/ha ²⁾	沖積埴壤土	約 181
		火山灰輕埴土	約 120

1) 純品、2) 乳剤

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験（国内）

国内において、小麦等を用いてプロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は散布 21 日後に収穫された大麦の種子で認められた 0.5 mg/kg であった。（参照 3、13）

（2）作物残留試験（海外）

海外において、水稻等を用いて、プロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫されたパセリ（乾燥）の 21 mg/kg であった。（参照 12）

（3）後作物残留試験（海外）

プロピコナゾール乳剤を処理した大豆及び水稻のほ場で小麦、とうもろこし、さつまいも、テンサイ、レタス並びにキャベツ又はプロピコナゾールを処理した水稻の水田で小麦、ソルガム、キャベツ及びさつまいもが栽培され、プロピコナゾール及び代謝物 Z の骨格を含む化合物を分析対象とした後作物残留試験が実施された。プロピコナゾールはいずれの後作物においても検出限界未満 (<0.05 mg/kg) であった。Z の骨格を含む化合物は、後作 1 作目の小麦の葉 (0.06~0.72 mg/kg)、麦わら (0.24 mg/kg)、ソルガムの牧草 (0.05~0.14

mg/kg) 及びソルガム穀粒 (0.06~0.07 mg/kg) で検出された。 (参照 5)

(4) 畜産物残留試験

ホルステイン種泌乳牛 (一群雌 4 頭) にプロピコナゾールを 28 日間カプセル経口 (原体 : 15、75 及び 150 mg/kg 飼料、0.33、1.65 及び 3.30 g/頭/日に相当) 投与し、最終投与日まで経時的に採取した乳汁、投与 14、21 及び 28 日後に採取したテンダーロイン、ラウンド肉、腎臓、肝臓及び脂肪並びに投与 27 日後の血液を用いて畜産物残留試験が実施された。プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物の合計が分析対象とされた。

結果は別紙 5 に示されている。

プロピコナゾールは乳汁中には検出されず、代謝物を含む最大総残留量は 150 mg/kg 飼料投与群の投与 14 日後の 0.11 µg/g であった。

組織中のプロピコナゾールの最大残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の投与 28 日後の肝臓における 0.66 µg/g であった。代謝物を含む最大総残留量は、150 mg/kg 飼料投与群の投与 14 日後の腎臓における 6.5 µg/g であった。 (参照 13)

7. 一般薬理試験

プロピコナゾールを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 30 に示されている。 (参照 3、13)

表 30 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神經 系	一般症状 Irwin 法	ICR マウス	雌雄各 5	0、12、20、 30、45、70 (静脈内) ¹⁾	12	20	認知力、運動性、筋緊張及び反射性の低下並びに姿勢異常 70 mg/kg 体重投与群で雄 3 例及び雌 1 例が死亡
	筋弛緩 及び 運動協調性 Rota-rod 法	ICR マウス	雄 8~ 12	0、30、100、 300 (経口) ²⁾	100	300	300 mg/kg 体重投与群で落下例の有意な増加
	一般症状	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	10	25	行動、筋緊張及び瞳孔反射の抑制並びに散瞳、体性神経症状等
	脳波 麻酔下	日本 白色種 ウサギ	雄 3	5、10、20、30 (静脈内) ¹⁾	—	5	皮膚及び深部脳波の高振幅、徐波化傾向

	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	60	—	影響なし
	ヘキパルビタル睡眠	ICRマウス	雄 40	0、2、8 (静脈内) ¹⁾	2	8	睡眠時間の延長 12時間で影響消失
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 5	0、10、25 (静脈内) ¹⁾	—	10	呼吸抑制、血圧、血流量及び心拍数の低下 25mg/kg 体重投与群で全例が死亡
		雑種イヌ	性別不明、4	0、600 (腹腔内) ²⁾	—	600	600 mg/kg 体重投与群で呼吸数、心拍数及び血流量の減少傾向、血圧低下、心電図でQT時間の延長傾向 4例中2例が死亡
自律神経系	瞳孔	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) ¹⁾	10	25	散瞳
	瞬膜収縮、血圧、心拍数	雑種ネコ	性別不明 4	0、1,000 (腹腔内) ²⁾	—	1,000	上頸交感神経刺激及びノルアドレナリン投与による瞬膜収縮の抑制、迷走神経刺激及びアセチルコリン投与による降圧反応の抑制
	摘出回腸	Hartleyモルモット	雄 3	$1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/mL) (in vitro)	1×10^{-8} g/mL	1×10^{-7} g/mL	単独作用なし ヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮を抑制
消化器系	摘出輸精管	SDラット	雄 3	$1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/mL) (in vitro)	1×10^{-8} g/mL	1×10^{-7} g/mL	単独作用なし アドレナリンによる収縮を抑制
	小腸輸送能	SDラット	雄 6	0、2、4、8、16 (静脈内) ¹⁾	—	2	輸送能抑制
		ICRマウス	雄 12	0、30、100、300 (経口) ²⁾	300	—	影響なし
	肝機能	SDラット	雄 16	0、16、32 (静脈内) ¹⁾	16	32	ICG排泄に影響なし AST及びALTの上昇
	骨格筋	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10、25 (静脈内) ¹⁾	25	—	影響なし
	血液凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、10、25 (静脈内) ¹⁾	25	—	影響なし

溶媒は、¹⁾:PEG、²⁾:コーン油

—:設定できず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロピコナゾール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。（参照 3、13）

表 31 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	783	509	体重減少又は体重増加抑制、下痢、流涙、歩行異常、横臥、腹臥及び自発運動の低下又は鎮静 雄 : 720 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,520	1,520	1,000 mg/kg 体重で横臥及び腹臥 全ての投与群で鎮静化、呼吸困難、粗毛及び円背位 雌雄 : 1,000 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	548	576	横臥、腹臥、腹ばい歩行、よろめき歩行、自発運動の低下及び鎮静化 雌雄 : 417 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,490	1,490	鎮静化、呼吸困難、粗毛及び横臥 雄 : 1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 800 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	毒性所見なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	呼吸困難、粗毛及び円背位 死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 3 匹	>6,000	>6,000	毒性所見なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		立毛、下痢、異常姿勢及び自発運動の低下 死亡例なし
		>5,840	>5,840	

プロピコナゾールの代謝物 B 及び K を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 3、13）

表 32 急性毒性試験概要（代謝物 B 及び K）

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	439	立毛、うずくまり、呼吸困難 雌で自発運動の減少 雄 : 死亡例なし 雌 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例
		SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000～ 2,000	>1,000	うずくまり、自発運動の減少、呼吸困難、雄で出血様の鼻汁
K					

代謝物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
					雄: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重）投与による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 33 に示されている。

300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与 5~6 時間後に歩行異常等が認められた。100 mg/kg 体重以上投与群で認められた立毛、下痢及び歩行異常は一般毒性の症状と考えられた。脳重量及び神経病理学的検査で変化は認められなかった。

本試験における神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重、一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3、13）

表 33 急性神経毒性試験（原体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重	・歩行異常、活動性低下、活動性亢進、円背位、呼吸数の増加/不整、下痢及び爪先歩行（投与 5~6 時間後）	・切迫と殺（2 例、投与当日） ・活動性低下、低体温、蒼白、呼吸数の増加/不整、立毛、鼻周囲の汚れ、尿による汚れと湿润及び鎮静化（投与 5~6 時間後） ・掉尾反射延長（投与当日）
100 mg/kg 体重以上	・立毛（投与 5~6 時間後）	・下痢及び爪先歩行（投与 5~6 時間後）
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Himalayan ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽微な刺激性が認められたが洗眼で症状は軽減した。皮膚に対しては軽度の刺激性が認められた。

Pirbright white モルモットを用いた皮膚感作性試験（Optimization 法）が実施され、感作性は陰性であった。また、Himalayan Spotted モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は中等度であった。（参照 3、7、13）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、240、1,200 及び 6,000 ppm; 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		240 ppm	1,200 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.9	76.1	462
	雌	16.8	77.6	481

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与による一般状態、病理組織学的検査、脳重量、眼科学的検査及び聴覚検査では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,200 ppm (76.1 mg/kg 体重/日)、雌で 240 ppm (16.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7、13)

表 35 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Hb 減少 ・TP、Alb、α_1-Glob、α_2-Glob、β-Glob 及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP、α_1-Glob、α_2-Glob、β-Glob 及び GGT 増加 ・A/G 比減少 ・脾臓のヘモジデリン沈着の程度の増強[§]
1,200 ppm 以上	1,200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
240 ppm		毒性所見なし

[§] : 有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 17 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 雄 ; 0、20、500、850、1,450 及び 2,500 ppm、雌 ; 0、20、500 及び 2,500 ppm; 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 17 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 17 週間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	850 ppm	1,450 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	65	112	194	352
	雌	3.4	85	—	—	434

- : 投与群なし

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、500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴增加等、2,500 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大及び壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (2.7 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、9、13)

表 37 17 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化（脂肪化）	・ALT 及び AST 増加 ・肝絶対及び比重量增加 ・肝細胞肥大及び壊死
1,450 ppm 以上	・肝細胞壊死	
850 ppm 以上	・Chol 減少	
500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量增加 ・肝細胞肥大 ⁵	500 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

/ : 投与群なし

⁵ : 500 ppm では有意差はないが、投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 40 匹）を用いた混餌（原体：0、20、500、850、1,450 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された⁶。

表 38 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	500 ppm	850 ppm	1,450 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2.8	71	121	199	360

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 20 ppm (2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、13)

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁵ 2 年間発がん性試験（マウス）[11. (3)] で認められた肝臓への影響を確認するために本試験が実施された。

表 39 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
2,500 ppm	・体重増加抑制
1,450 ppm 以上	・ALT 増加 ・肝細胞空胞化（脂肪化）
850 ppm 以上	・SDH 増加 ・肝細胞壊死
500 ppm 以上	・Chol 減少 ・肝絶対及び比重增加 ・肝細胞肥大
20 ppm	毒性所見なし

(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（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 1.34	6.89	35.3
	雌 1.65	7.56	35.7

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄で胃幽門部の粘膜面リンパ球増加が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 250 ppm (6.89 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,250 ppm (35.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3、6、7、13）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹、回復群⁶は雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	50 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.17	1.9	8.4
	雌 0.19	1.9	8.9

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

⁶ 対照群及び 250 ppm 投与群について回復試験群が設定された。

本試験において、250 ppm 投与群の雄で胃粘膜うつ血等が、雌雄で十二指腸粘膜うつ血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 1.9 mg/kg 体重/日、雌 : 1.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6、7、13)

表 42 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
250 ppm	・胃粘膜うつ血 ・十二指腸粘膜うつ血 ・空腸粘膜うつ血 ・回腸粘膜うつ血	・十二指腸粘膜うつ血及び出血
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：いずれの所見についても有意差はないが投与の影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(慢性毒性試験群:一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群:一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 43 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 43 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.60	18.1	96.5
	雌	4.57	23.3	131

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

対照群、投与群ともに生存率は低かった⁷が、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂質沈着、同群の雌で Glu 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.60 mg/kg 体重/日、雌 : 4.57 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 3、6、7、9、13)

⁷ 死亡率は対照群の雄が 43% 及び雌が 60%、投与群で 36~51%

表 44 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・TP 増加、Glu 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・BUN 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・臍外分泌部萎縮 ・子宮内腔拡張 ・肺泡沫状マクロファージ
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞脂質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Glu 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した

(3) 2年間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 64 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 45 参照)投与による 2年間発がん性試験が実施された。

表 45 2年間発がん性試験(マウス)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 10.0	49.4	344
	雌 10.8	55.6	340

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 46 に、肝腫瘍の発生頻度は表 47 に示されている。

腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄の肝臓において肝細胞腺腫(多発性)及び肝細胞癌(多発性)の発生頻度が統計学的に有意に増加した。一方、同群の雌では、対照群との間に有意差は認められず、雌では発がん性は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (10.0 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (55.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、6、7、9、13)

(肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14.(1)~(9)]を参照。)

表 46 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡数増加、生存率低下 体重増加抑制 Hb 及び MCHC 減少 AST、ALT 及び ALP 増加 肝細胞脂肪沈着、空胞化、類洞の拡張/うつ血、慢性炎症細胞浸潤[§]、肝細胞壊死[§]及びクッパー細胞色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿 pH 低下 Ht 減少 肝比重增加 肝細胞肥大、空胞化、肝細胞脂肪沈着、類洞の拡張/うつ血
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 尿 pH 低下 肝比重增加 肝細胞肥大[§] 好酸性変異細胞巣[§] 	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した

注：病理ピアーレビューを反映

表 47 2年間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	500	2,500	0	100	500
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
肝細胞腺腫	14	5*	10	17	4	0	2	4
肝細胞腺腫（多発性）	4	6	3	17**	0	0	0	3
肝細胞癌	13	7	13	15	1	1	0	2
肝細胞癌（多発性）	2	0	1	11*	0	0	0	1
血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher 検定：*:p<0.05、**:p<0.01

注：病理ピアーレビューを反映

(4) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（雄、9 及び 53 週間中間と殺群並びに血液生化学検査群：いずれも一群 10 匹、発がん性試験群：一群 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 850 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 18 か月間発がん性試験⁸が実施された。

⁸ 2年間発がん性試験（マウス）[11.(3)] の高用量投与群の雄で肝腫瘍が認められたことから、試験実施施設での対照群における背景データの収集及び投与群での肝臓の病理組織学的検査を目的とした追加試験として実施された。

表 48 18か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	500 ppm	850 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	11.0	59.0	108

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 49 に、肝腫瘍の発生頻度は表 50 に示されている。

腫瘍性病変として、850 ppm 投与群で肝細胞腺腫が試験実施施設の背景データ（3/50～9/50）を超えて発生し、また統計学的に有意な増加であった。肝細胞癌の発生頻度は背景データ（4/50～8/50）の範囲内であった。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝細胞肥大が認められたので、雄の無毒性量は 100 ppm (11.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3, 6, 13）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(9)]を参照。）

表 49 18か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
850 ppm	・体重増加抑制 ・Chol 減少、SDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝変異細胞巣、肝細胞単細胞壊死 [§] 及びクッパー細胞色素沈着
500 ppm 以上	・肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 50 18か月間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	500	850
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	1	0	3	10**
肝細胞癌	1	3	2	2
肝細胞腫瘍 [#] （腺腫+癌）	2	3	5	12**

Fisher 検定：**p<0.01

[#]：肝細胞腺腫及び肝細胞癌の両方を有する個体は認められなかった。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0, 100, 500 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量：表 51 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 51 2 世代繁殖試験（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	P	8.01	41.8	194
		F ₁	9.20	45.7	238
	雌	P	9.36	46.8	224
		F ₁	10.1	51.7	264

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄、児動物では 2,500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 8.01 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.36 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 9.20 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 10.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄 : 41.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 46.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 45.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 51.7 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 3、6、7、9、13)

表 52 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・肝細胞明細胞性変化	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝細胞肥大		・肝細胞明細胞性変化 ・摂餌量減少
	500 ppm 以上	・肝細胞肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞肥大及び明細胞性変化	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大		・出産児数減少 ・生存児数減少 ・体重増加抑制 ・哺育 7、14 及び 21 日生存率低下 ・矮小児增加 ・肝細胞肥大	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、30、90 及び 360/300⁹ mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Tween80-3% コーンスターーチ溶液）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 53 に示されている。

母動物に著しい毒性（運動失調、嗜眠、流涎及び体重増加抑制）が認められ

⁹ 360 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 日目（妊娠 11 日）に重度の毒性症状（嗜眠、運動失調、低体温等）が認められたため、投与量が 300 mg/kg 体重/日に減じられた。

た 360/300 mg/kg 体重/日投与群で、胎児の内臓異常（腎乳頭短小・欠損及び尿管拡張）が有意に増加した。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で口蓋裂及び胸骨の未骨化が認められたので、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 3、6、7、9、13）

表 53 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
360/300 mg/kg 体重/日	・運動失調、嗜眠及び流涎	・腎乳頭短小 ・腎乳頭欠損 ・尿管拡張
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下	・口蓋裂 [§] ・胸骨の未骨化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 90 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、360/300 mg/kg 体重/日投与群で 2 例認められた。有意差は認められなかった。

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（雌、対照群：178 匹、投与群：189 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Tween80-3% コーンスターーチ溶液）投与して発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（ラット）[12. (2)] の 90 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂が認められたことから、再現性を確認することを目的に実施された。

投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

投与群の母動物では、先の試験 [12. (2)] と同様に著しい毒性（死亡、運動失調、昏睡状態、体重増加抑制等）がみられ、同群の胎児では低体重及び生存胎児数の有意な減少が認められた。

投与群においては、観察された胎児 2,064 例のうち異なる母動物由来の胎児 2 例に口蓋裂が認められたが、本試験における口蓋裂の発現頻度（0.1%）は、同一系統のラットの背景データの範囲（0～0.35%）内であった。（参照 3、6、7、13）

表 54 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・死亡 [§] （2 例） ・運動失調、昏睡状態、惰眠、活動性低下、あえぎ呼吸、呼吸困難及び流涎 ・体重増加抑制及び摂餌量低下	・低体重 ・生存胎児数減少

[§] : 有意差は認められなかった。

(4) 発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）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 55 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の胎児で水頭症（1 例）が認められたが、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、同群の胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 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 3、7、13）

表 55 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制及び摂餌量低下	・骨化遅延（指節骨及び踵骨）
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：統計処理は実施されていない

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、250 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターーチ溶液）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 56 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等がみられ、400 mg/kg 体重/日投与群胎児で骨格変異（第 13 肋骨の完全形成）の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 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 3、6、7、13）

表 56 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・糞量減少、無糞及び軟便 ・流産又は早産 ・総死胚数增加	・骨格変異（第 13 肋骨完全形成）
250 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下	250 mg/kg 体重/日以下
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 発生毒性試験（ウサギ）②

チンチラ非近交系ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）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 57 に示されている。

本試験において、180 mg/kg 体重/日投与群母動物で鎮静、同群の胎児で口蓋裂（1 例）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、7、13）

表 57 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	・鎮静 [#]	・口蓋裂（1 例） [§]
90 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：統計処理の有無は不明であるが検体投与の影響と判断した。

[§]：有意差は認められなかった。

1.3. 遺伝毒性試験

プロピコナゾールの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、マウスリンゴーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験、宿主經由試験、チャイニーズハムスターを用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験及び核異常試験、チャイニーズハムスター及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験並びにマウスを用いた染色体異常試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 58 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロピコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、7、13）

表 58 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	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	25~400 µg/テイスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 株)	25~2,030 µg/0.1 mL in DMSO (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	20~5,120 µg/0.1 mL in DMSO (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	62.5~1,000 µg/7° ネト (-S9) 62.5~2,000 µg/7° ネト (+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	20~5,120 µg/7° ネト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	313~5,000 µg/テイスク (+/-S9)	陰性

		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D7)	10~270 µg/mL in DMSO (+/-S9)	陰性
UDS 試験	SD ラット (雄、1匹) (初代培養肝細胞)		0.67~83.5 µg/mL	陰性
	ヒト線維芽細胞		0.077~9.6 nL/mL in DMSO	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/})		7.81~125 µg/mL	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健常者、例数不明)		11.3~180 µg/mL (+/-S9)	陰性
細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)		1.16~18.5 µg/mL (72 時間暴露)	陰性
宿主經由 復帰突然変異試験	NMRI マウス (性別及び匹数不明) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 株)		0、350、700、1,400 mg/kg 体重	陰性
	DBA マウス (性別及び匹数不明) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)		0、496 mg/kg 体重	陰性
SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)		0、255、510、1,020 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)		0、251、502、1,000 mg/kg 体重 (2回経口投与)	陰性
in vivo 小核試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)		0、308、615、1,230 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)		0、80、160、320 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
染色体異常試験	マウス (精原細胞) (系統及び匹数不明)		0、166、498 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	マウス (精母細胞) (系統及び匹数不明)		0、166、498 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
優性致死試験	ICR マウス (一群雄 20 匹)		0、165、495 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物及び植物由来の代謝物 B 及び K 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 59 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であった。(参照 3、13)

表 59 遺伝毒性試験概要（代謝物 B 及び K）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	313~5,000 µg/µl ネト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/µl ネト (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	313~5,000 µg/µl ネト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/µl ネト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)]において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、プロピコナゾールのマウス、ラット及びヒト CAR3 への結合性を検討するために、COS-1 細胞（サル腎臓由来）を用いたラット、マウス及びヒト CAR3 のレポーター遺伝子試験が実施された。

ラット及びマウスの CAR3 は、プロピコナゾール 3~30 µM の添加により、用量依存的な転写活性の上昇が認められ、30 µM では対照群の 40~60 倍であった。ヒト CAR3 は、プロピコナゾール 30 µM の添加により対照群の 3 倍程度の転写活性の上昇が認められた。（参照 13）

(2) 肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討

①マウス初代培養肝細胞

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)]において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、ICR マウスの初代培養肝細胞にプロピコナゾール 0.2~500 µM を添加後、96 時間後の細胞増殖活性及び P450 活性等が検討された。プロピコナゾール 125 及び 500 µM 処理した肝細胞には顕著な細胞毒性が認められたため、処理濃度 0.2~25 µM について解析が実施された。CAR の核内移行を促進する PB 10~1,000 µM についても検討された。（参照 13）

a. 細胞増殖活性

プロピコナゾール処理 72 時間後に BrdU を添加し、24 時間後の BrdU 標識細胞数が検討された。

プロピコナゾール 25 μM 処理によって BrdU 標識細胞指数に増加が認められた。PB 処理では、100 μM 添加では BrdU 標識細胞数は増加、1,000 μM 添加では減少が認められた。

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

プロピコナゾール処理 96 時間後の *Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の発現量が定量 PCR により測定され、対照に比べて mRNA は、最大で 1.5 及び 2.1 倍の増加が認められた。処理 96 時間後のタンパクレベルの発現に変化は認められなかった。

PB 処理では、*Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の発現量は最大で 2 倍程度の増加が認められた。

②ヒト培養肝細胞

2 年間発がん性試験（マウス）[11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス）[11. (4)]において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、ヒト肝細胞（73 歳男性から単離）の初代培養系にプロピコナゾール 0.2~500 μM を添加後、96 時間後の細胞増殖活性及び P450 活性等が検討された。プロピコナゾール 125 及び 500 μM 処理した肝細胞には顕著な細胞毒性が認められたため、処理濃度 0.2~25 μM について解析が実施された。CAR の核内移行を促進する PB 10~1,000 μM についても検討された。（参照 13）

a. 細胞増殖活性

プロピコナゾール処理 72 時間後に BrdU を添加し、24 時間後の BrdU 標識細胞数が検討された。

プロピコナゾール又は PB 処理のいずれにおいても BrdU 標識細胞指数に変化は認められなかった。

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

プロピコナゾール処理 96 時間後の *CYP2B6* 及び *CYP3A4* の発現量が定量 PCR により測定され、対照に比べて mRNA は、最大で 1.9 及び 3.4 倍の増加が認められた。処理 96 時間後のタンパクレベルの発現に変化は認められなかった。

PB 処理では、*CYP2B6* 及び *CYP3A4* の発現量は最大で 4.0 及び 8.6 倍の増加が認められた。

(3) 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験

2 年間発がん性試験（マウス）[11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス）[11. (4)]において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝薬物代謝酵素誘導について検討が実施された。ICR マウス（一群雄 6 匹）に 14 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 60 参照）投与を行い、

採取した肝臓中の肝薬物代謝酵素の測定、代謝産物の測定及びチトクローム P450 分子種の同定が実施された。なお、陽性対照として PB を同様に混餌 (850 ppm) 投与し比較された。

表 60 雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群	850 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	149	578

試験結果概要は、表 61 に示されている。

本試験において、プロピコナゾール 850 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加、P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 等の誘導が認められ、PB を投与した陽性対照群と類似した変化が認められた。LOH 誘導は認められたが、対照に対して 1.5~3 倍程度であり、ペルオキシゾーム増生物質とは異なると考えられた。したがって、プロピコナゾール投与によっては PB と類似の肝薬物代謝酵素の誘導が生じると考えられた。(参照 3、13)

表 61 試験結果概要

投与量\投与群	プロピコナゾール	PB
2,500 ppm		・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 誘導 ・EROD、PROD、LOH、 UDP-GT、GST 及び EH 誘導 ・TESH 増加
850 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・P450 (Cyp2b 及び Cyp3a) 誘導 ・EROD、PROD、LOH、 UDP-GT、GST 及び EH 誘導 ・TESH 増加	

(4) 肝薬物代謝酵素誘導試験（雄ラット及び雄マウスでの比較）

SD ラット（対照群：雄 8 匹、投与群：一群雄 6 匹）及び B6C3F1 マウス（対照群：雄 8 匹、投与群：一群雄 6 匹）に 14 日間強制経口（原体：0、20、80、160 及び 320 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 溶液）投与して、最終投与後に肝臓を採取して薬物代謝酵素系への影響等が検討された。

試験結果概要は、表 62 に示されている。

本試験において、雄ラット及び雄マウスでプロピコナゾール投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導された。雄ラットの肝臓を用いた *in vitro* での ECOD の酵素阻害試験が検討され、PB 投与で誘導される P450 アイソザイム阻害剤のメチラポンによって阻害が認められた。(参照 3、13)

表 62 試験結果概要

投与量\動物種	ラット	マウス
320 mg/kg 体重/日	・DNA 含量増加 [#] ・GGT 増加	・DNA 含量増加 [#]
160 mg/kg 体重/日以上	・GST 増加	・肝ミクロソーム画分タンパク及びリン脂質増加 ・ECOD、EH 及び UDP-GT 増加
80 mg/kg 体重/日以上	・肝ミクロソーム画分タンパク及びリン脂質増加 ・P450、ECOD、EH 及び UDP-GT 増加	・P450 及び GST 増加
20 mg/kg 体重/日以上	・肝比重量増加 ・滑面小胞体増殖 ^{\$} 、自己貪食液胞数増加 ^{\$} 、ライソゾーム増加 ^{\$}	・肝比重量増加 ・滑面小胞体増殖 ^{\$} 、自己貪食液胞数増加 ^{\$} 、脂肪滴 ^{\$}

* : 対照群及び 320 mg/kg 体重/日投与群のみ測定された。

\$: 統計処理の有無は不明

(5) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討①

雄マウスにおける肝臓の細胞増殖能に対するプロピコナゾールの影響を検討する目的で、18か月間発がん性試験（マウス）[11.(4)]における投与 9 週後の対照群及び 850 ppm 投与群（一群 10 匹）の肝臓を用いて増殖性細胞核抗原（PCNA）の免疫組織学的検索等による肝臓の細胞増殖能が検討された。

PCNA 陽性肝細胞標識率¹⁰は、対照群及び 850 ppm 投与群の間で差は認められなかった。（参照 3、13）

(6) 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②

雄マウスの肝細胞増殖能に対するプロピコナゾールの影響を検討する目的で、ICR マウス（一群雄 5 匹）に最大 60 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与を実施し、経時的に肝細胞増殖への影響等を検討した。なお、陽性対照として PB を混餌（850 ppm）投与し比較した。

表 63 雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②の平均検体摂取量

投与群	850 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	127	353

試験結果概要は、表 64 に示されている。

肝細胞肥大はプロピコナゾール投与群では小葉中心部において顕著であった

¹⁰ 単位面積当たりの肝細胞核数に対する PCNA 陽性細胞核数

が、PB 投与群では小葉中心部から中間帯で認められた。肝細胞分裂像は、プロピコナゾール投与群及び PB 投与群で投与開始後の早い時期に主に小葉中心部及び中間帯に認められ、BrdU 標識率増加が観察され、肝細胞の増殖活性亢進が示唆された。これらの変化は時間の経過とともに対照群と同等までに減少した。

本試験において、プロピコナゾール投与によって PB に類似した肝臓への影響が認められた。（参照 3、13）

表 64 試験結果概要

プロピコナゾール		PB
850 ppm	2,500 ppm	
<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 (投与 2~60 日後) ・BrdU 標識率増加 (投与 1~4 日後) ・肝細胞肥大 (投与 1~60 日後) ・肝細胞壊死（軽度） (投与 1~60 日後の合計) ・肝細胞有糸分裂増加 (投与 2~3 日後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 (投与 2~60 日後) ・BrdU 標識率増加 (投与 1~7 日後) ・肝細胞肥大 (投与 1~60 日後) ・肝細胞壊死（中等度） (投与 3~28 日後及び投与 1~60 日後の合計) ・肝細胞有糸分裂増加 (投与 2 日後) ・小葉中心性肝細胞空胞化 (投与 7~60 日後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 (投与 1~60 日後) ・BrdU 標識率増加 (投与 1~7 日後) ・肝細胞肥大 (投与 1~60 日後) ・肝細胞壊死（中等度） (投与 4~60 日後及び投与 1~60 日後の合計) ・肝細胞有糸分裂増加 (投与 2~4 日後)

(7) ラット中期肝発がん性試験

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用い、N-ニトロソジエチルアミン (DEN) 15 mg/kg 体重を腹腔内投与し、投与 22 日後からプロピコナゾールの混餌（原体：0 及び 2,000 ppm）又は PB の混餌（500 ppm）投与を 36、50 又は 78 日間実施し、肝臓切片の GGT 陽性病巣数の発生等を検討する中期肝発がん性試験が検討された。なお、陰性対照では DEN の代わりに生理食塩液が腹腔内投与された。

DEN 投与の有無にかかわらず、プロピコナゾール又は PB の投与によって肝絶対及び比重量増加（有意差あり）並びに肝臓切片の単位面積当たり及び個体当たりの GGT 陽性病巣数増加（いずれも統計解析は実施されず）が認められた。プロピコナゾールの GGT 陽性病巣誘発能は PB よりも顕著であり、プロピコナゾールはプロモーション活性を有すると考えられた。（参照 3、13）

(8) エストロゲン受容体 (ER) への結合活性試験

2 年間発がん性試験（マウス） [11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝発がんメ

カニズムを検討する目的で ER への結合活性が検討された。

①ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性

SD ラット（雌、匹数不明）の子宮の細胞質画分を調製し、³H 標識 17 β -エストラジオール、プロピコナゾール $10^{-10} \sim 10^{-3}$ M を添加し、4°Cで最長 20 時間競合反応させ、プロピコナゾールの ER への結合活性が検討された。

その結果、プロピコナゾールは 10^{-3} M の添加で 17 β -エストラジオールと競合する可能性が示された。本試験条件下では陰性対照として用いたオクチルトリエトキシシラン 10^{-3} M の添加によっても 17 β -エストラジオールと競合が認められたこともあり、プロピコナゾールの ER との結合活性の有無については、明確な結果が得られなかった。（参照 13）

②ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性（再評価）

SD ラット（雌、匹数不明）の子宮の細胞質画分を調製し、³H 標識 17 β -エストラジオール、プロピコナゾール 6×10^{-4} 、 1.2×10^{-3} 及び 2.4×10^{-3} M を添加し、4°Cで最長 20 時間競合反応させ、プロピコナゾールの ER への結合活性が再検討された。

1.2×10^{-3} M 以上では、検体の沈殿、浸透圧及び pH 変化並びにタンパクの凝集や受容体の不溶化等によって ER の性質が変化し、ER への結合性を評価できていないと考えられた。（参照 13）

ER への結合活性試験 [14. (8) ①②] より、プロピコナゾールの ER との結合については、明確な結果が得られなかった。

(9) 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

2 年間発がん性試験（マウス）[11. (3)] 及び 18 か月間発がん性試験（マウス）[11. (4)]において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝発がんメカニズムを検討する目的で内分泌系への影響が検討された。卵巣摘出 SD ラット（一群雌 6 匹）を用い、3 日間連続経口（原体：0、175 及び 500 mg/kg 体重/日並びに 0 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：いずれも 0.5%Tween80-3%コーンスターーチ溶液）投与して *in vivo* でのエストロゲン様作用の有無が検討された。陽性対照では 17 α -エチニルエストラジオール 0.3 mg/kg 体重/日が投与された。

陽性対照では、子宮重量（湿重量及び正味重量）に増加が認められたが、プロピコナゾールを投与したラットには検体投与による影響は認められず、*in vivo* でエストロゲン様の作用は示さないと考えられた。（参照 13）

プロピコナゾールは、レポーター遺伝子試験により、ラット、マウス及びヒト CAR 結合能が示され、マウス及びヒトの初代培養肝細胞において、CAR で

制御される *Cyp2b10*、*Cyp3a11*、*CYP2B6* 及び *CYP3A4* の転写レベルでの発現上昇が認められた。プロピコナゾールは、雄のラット及びマウスにおいて PB で誘導される肝薬物代謝酵素の誘導作用が認められた。雄マウスの肝細胞増殖能については、PCNA 標識率は対照と投与群の間で差は認められなかつたが、BrdU 標識率、肝細胞の有糸分裂の増加等が認められ、プロピコナゾール投与により肝細胞増殖能が亢進していると考えられた。ラットを用いた中期肝発がん性試験では、ラット肝に対してプロモーション活性を有することが示された一方で、遺伝毒性は陰性であった。これらを総合的に考えると、雄マウスで観察された肝腫瘍は、肝薬物代謝酵素の誘導及び細胞増殖能の亢進に関連していることが示唆された。

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて、農薬「プロピコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識されたプロピコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験において、尿及び胆汁排泄率並びにカーカス中の残留放射能から推定された経口からの吸収率は、雄で約86%であった。投与後48時間で80%TAR以上が尿及び糞中に速やかに排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。¹⁴Cで標識したプロピコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、組織中ではプロピコナゾールのほかに、代謝物B、J、K及びWが10%TRRを超えて認められ、それぞれ最大値は、Bが52.5%TRR（ニワトリ、卵白）、Jが16.0%TRR（ヤギ、肝臓）、Kが85.0%TRR（ニワトリ、筋肉）及びWが65.8%TRR（ヤギ、乳汁）であった。代謝物CGA-104284はヤギのみで検出され、乳汁中で5.6%TRR及び肝臓で3.0%TRR認められた。

¹⁴Cで標識されたプロピコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はプロピコナゾールであり、そのほか10%TRRを超える代謝物としてB、Bの配糖体、J、K、Kの配糖体、V、W及びYが認められた。代謝物V及びYはラットの動物体内運命試験では生成せず、Vは水稻の玄米中で35.3%TRR、Yは小麦の種子中で53.8%TRR(0.210 mg/kg)認められた。後作物の残留放射能中にはB及びKに由来すると考えられる未同定代謝物が10%TRR以上認められた。

プロピコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施され、プロピコナゾールの国内ほ場の最大残留値は大麦の種子の0.5 mg/kg、海外ほ場の最大残留値はパセリ（乾燥）の21 mg/kgであった。

プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は、プロピコナゾールではホルスタイン種泌乳牛の肝臓の0.66 µg/g、プロピコナゾール及び代謝物の合計では腎臓の6.5 µg/gであった。

各種毒性試験結果から、プロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、空胞化及び壊死：ラット及びマウス）及び消化管（十二指腸粘膜うつ血等：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に口蓋裂等が認められた。

植物体内運命試験（後作物を含む。）の結果、植物固有の代謝物V及びYが10%TRRを超えて認められ、これらはラットを用いた動物体内運命試験において

認められなかつたが、代謝物 V 及び Y の急性毒性は弱い（参照 15）と考えられた。

家畜を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、J、K 及び W が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であった。

以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 65 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.9 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 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.019 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 65 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験	0、240、1,200、 6,000 ppm 雄: 0、15.9、 76.1、462 雌: 0、16.8、 77.6、481	雌雄: 76 雌雄: 体重增加抑 制等			雄: 76.1 雌: 16.8 雌雄: 体重增加抑 制等	雄: 76.1 雌: 16.8 雌雄: 体重增加抑 制等	
		0、100、500、 2,500 ppm 雄: 0、3.60、 18.1、96.5 雌: 0、4.57、 23.3、131	雌雄: 18 雌雄: 体重增加抑 制等	雌雄: 3.6 雌雄: 詳細不明		雄: 3.60 雌: 4.57 雄: 肝細胞脂質沈 着 雌: Glu 減少等	雄: 3.60 雌: 4.57 雌雄: 体重增加抑 制等	
2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験		(発がん性は認め られない)	0、100、500、 2,500 ppm 雄: 0、3.60、 18.1、96.5 雌: 0、4.57、 23.3、131			(発がん性は認め られない)	(発がん性は認め られない)	
2 世代繁 殖試験		0、100、500、 2,500 ppm P 雄: 0、8.01、 41.8、194 P 雌: 0、9.36、 46.8、224 F ₁ 雄: 0、9.20、 45.7、238 F ₁ 雌: 0、10.1、 51.7、264	親動物及び児動物 雌雄: 7 児動物: 親動物に 影響のある用量で 体重増加抑制 繁殖性: 35 繁殖性: 生存率低 下	親動物及び児動物 雌雄: 8 児動物: 親動物に 影響のある用量で 体重増加抑制等	親動物 P 雄: 8.01 P 雌: 9.36 F ₁ 雄: 9.20 F ₁ 雌: 10.1	親動物 P 雄: 8.01 P 雌: 9.36 F ₁ 雄: 9.20 F ₁ 雌: 10.1	児動物 P 雄: 41.8 P 雌: 46.8 F ₁ 雄: 45.7 F ₁ 雌: 51.7	児動物 P 雄: 8.01 P 雌: 9.36 F ₁ 雄: 9.20 F ₁ 雌: 10.1

動物種 試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹¹⁾				農薬抄録 (参考)
		JMPR	米国	EU	豪州	
発生毒性 試験①	0、30、90、 360/300	母動物：90 胎兒：30	母動物及び胎兒： 30	母動物及び胎兒： 30	母動物及び胎兒： 30	母動物及び胎兒： 10
		母動物：体重增加 抑制等 胎兒：骨格変異	母動物：詳細不明 胎兒：骨化遅延	母動物：詳細不明 胎兒：骨化遅延	母動物：体重增加 抑制等 胎兒：胸骨の未骨化等	母動物：体重增加 抑制 胎兒：胸骨の未骨化等
発生毒性 試験②	0、300		(口蓋裂が認められた)	(口蓋裂が認められた)	(口蓋裂が認められた)	(口蓋裂が認められない)

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	EU	豪州	食品安全委員会	農業抄録 (参考)
マウス	発生毒性試験③	0、30、100、300					母動物及び胎児： 100 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児： 100 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)
マウス	17週間亜急性毒性試験	雄：0、20、500、 850、1,450、 2,500 ppm 雌：0、20、500、 2,500 ppm 雄：0、2.7、65、 112、194、352 雌：0、3.4、85、 434			雌雄：2.7 雌雄：詳細不明		雄：2.7 雌：85 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：2.7 雌：85 雌雄：肝絶対及び 比重量增加等
	90日間亜急性毒性試験	0、20、500、 850、1,450、 2,500 ppm 雄：0、2.8、71、 121、199、360					雄：2.8 雄：肝細胞肥大等	雄：2.8 雄：肝細胞肥大等
	2年間がん性試験	0、100、500、 2,500 ppm 雄：0、10.0、 49.4、344 雌：0、10.8、	雌雄：11 雌雄：体重増加抑 制	雄：肝臓の腫脹等 雌雄：詳細不明 (雄の肝臓で良性			雄：10.0 雌：55.6 雌雄：肝細胞肥大 等	雄：10.0 雌：55.6 雄：肝腫大等 雌：肝細胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				農薬抄録 (参考)
			JMPR	米国	EU	豪州	
18か月間発がん性試験	55.6、340	発がん性 雌雄：59 (雄で肝細胞癌が増加)			及び悪性腫瘍増加)		(雄の肝で多発性肝細胞腫及び多発性肝細胞癌が増加) 雄：49.4 雌：340
	0、100、500、850 ppm 雄：0、11.0、59.0、108					雄：肝細胞肥大 (肝細胞腺腫が増加) 雄：肝細胞肥大等	雄：肝細胞肥大 (肝細胞腺腫が増加) 雄：肝細胞肥大等
ウサギ	発生毒性試験①	0、100、250、400	母動物：100 胎児：250 母動物：体重增加抑制等 胎児：過剰肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：250 母動物：体重增加抑制等 胎児：第13肋骨完全形成 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：250 母動物：体重增加抑制等 胎児：口唇裂等	母動物：100 胎児：250 母動物：体重增加抑制等 胎児：口唇裂等	(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、30、90、180				母動物及び胎児： 90 母動物：鎮静 胎児：口蓋裂	母動物：30 胎児：180 母動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				農業抄録 (参考)
			JMPR	米国	EU	豪州	
イヌ	90 日間 亜急性毒 性試験	0、50、250、 1,250 ppm 雄: 0、1.34、 6.89、35.3 雌: 0、1.65、 7.56、35.7	雌雄: 6.9 雌雄: 胃腸管への 刺激				(口蓋裂が認めら れた)
		0、5、50、250 ppm 雄: 0、0.17、 1.9、8.4 雌: 0、0.19、 1.9、8.9					雄: 6.89 雌: 35.7 雄: 胃幽門部の粘 膜面リンパ濾胞増 加 雌: 毒性所見なし
ADI (cRID)	ADI (cRID) 設定根拠資料	NOAEL: 7 SF: 100 ADI: 0.07	NOAEL: 10 UF: 100 cRID: 0.1	NOAEL: 4 SF: 100 ADI: 0.04	NOAEL: 1.9 SF: 100 ADI: 0.019	NOAEL: 1.9 SF: 100 ADI: 0.019	雄: 6.89 雌: 7.56 雄: 胃幽門部粘膜面顆粒状変化等 雌: 授餌量減少 雌雄: 1.9 雌雄: 十二指腸粘膜うつ血等 雌雄: 胃粘膜うつ 血等
		ラット 2 世代繁殖 試験	マウス 2 年間癌が ん性試験	ラット 2 年間慢性 毒性猪がん性併合試験	詳細不明	イヌ 1 年間慢性毒 性試験	イヌ 1 年間慢性 毒性試験

ADI: 一日摂取許容量 cRID: 慢性参照用量 UF: 不確実係数 SF: 安全係数
NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 / : 記載なし
1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
A'	1-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
B	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
C	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(1-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
D	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
E	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(1,2-ジヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
F	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-カルボキシエタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
G	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(2-カルボキシ-2-ヒドロキシエタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
H	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(カルボキシメタン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
I	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-カルボキシ-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール
J	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアルデヒド
K	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
M	1-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
P	1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
Q	1-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
R	1-(モノクロロ,モノヒドロキシ-5-メチルチオフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
V	1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
W	1,2,4-トリアゾール
X	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロパン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール

記号	化学名
Y	1,2,4-トリアゾール-3-アラニン
Z	2,4-ジクロロ安息香酸
CGA- 104284	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチレン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DEN	N-ニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドロラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
ER	エストロゲン受容体
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン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 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ラウリン酸 11-水酸化酵素及びラウリン酸 12-水酸化酵素
MCHC	平均赤血球血色素濃度
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数

PROD	ペントキシレゾルフィン O-デベンチラーゼ
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TESH	テストステロン水酸化
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDP-GT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 [分析部位] 年 度	試 験 場 数	使 用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロピコナゾール			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 [玄麦] 昭和 62 年度	1	333EC	2	260	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	375EC	2	204	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	333EC2回+250EC3回	5*	13	0.04	0.04	0.05	0.04
			5*	20	0.02	0.02	0.02	0.02
			5*	27	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	375EC5回	5*	14	0.01	0.01	0.02	0.02
			5*	21	0.01	0.01	0.02	0.02
			5*	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 [種子] 平成 3 年度	1	250~300EC	1	45	<0.02	<0.02	0.01	0.01
			1	60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	1	375EC	1	44	<0.02	<0.02	0.02	0.02
			1	60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
小麦 [玄麦] 平成 11 年度	1	333EC	2	272	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	375EC	5*	14	0.02	0.02	0.02	0.02
			5*	21	0.11	0.11	0.11	0.11
			5*	28	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	333EC2回+375EC3回	5*	3	0.30	0.29	0.3	0.3
			5*	7	0.18	0.18	0.2	0.2
			5*	14	0.08	0.08	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成 15 年度	1	500EC2回+375EC3回	5*	3	0.31	0.30	0.4	0.4
			5*	7	0.20	0.20	0.2	0.2
			5*	14	0.14	0.14	0.1	0.1
	1	256~313EC	5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成 15 年度	1	250EC	5*	22	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	0.1	0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	375EC	1	14*	0.4	0.4	0.6	0.6
			1	21	0.4	0.4	0.5	0.5
大麦 [種子] 平成 15 年度	1	375EC	1	28	0.2	0.2	0.3	0.3
			1	14*	1.9	1.9	1.9	1.8
			1	21	0.5	0.4	0.5	0.5
	1	375EC	1	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	14*	0.1	0.1	<0.1	<0.1
			1	20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	29	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
大麦 [種子] 平成 16 年度	1	250EC	1	14*	0.2	0.2	0.2	0.2
			1	20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	29	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	250EC	1	14*	0.2	0.2	0.2	0.2
			1	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			1	30	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

小麦 [玄麦] 平成 15 年度	1	333EC2 回 + 250EC3 回	5*	3	0.09	0.08	<0.1	<0.1
			5*	7	0.07	0.07	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成 17 年度	1	417EC2 回 + 250EC3 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
小麦 [玄麦] 平成 17 年度	1	417EC2 回 + 250EC3 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

注) EC : 乳剤・粉剤及びくん煙剤は登録製剤ではない。

・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、

回数又は PHI に*を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>
米国

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
水稻 (玄米)	16	アピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 127 g ai/A [0.28 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	14	ほ場 A: 1.8, 2.1
				21	ほ場 A: 1.4, 1.4
				27	ほ場 A: 1.7, 2.1
				34	ほ場 A: 1.1, 1.7
				42	ほ場 A: 1.8, 2.1
				36	ほ場 B: 3.9, 3.3
				35	ほ場 C: 2.6, 1.5
				14	ほ場 D: 1.1, 0.78
				21	ほ場 D: 0.17, 0.76
				28	ほ場 D: 0.57, 0.086
				35	ほ場 D: 0.90, 0.85
				45	ほ場 D: 0.35, 0.62
				35	ほ場 E: 0.11, 0.77
				34	ほ場 F: 5.0, 5.0
				35	ほ場 G: 6.1, 6.5
				35	ほ場 H: 0.14, 0.13
				40	ほ場 I: 0.31, 0.64
				37	ほ場 J: 0.13, 0.15
				35	ほ場 K: 0.68, 0.81
				35	ほ場 L: 1.0, 0.88
				35	ほ場 M: 1.0, 1.0
				49	ほ場 N: 0.13, <0.05
				35	ほ場 O: 3.5, 4.3
				35	ほ場 P: 1.5, 0.8
			総使用量 635 g ai/A [1.4 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	35	ほ場 K: 3.9, 3.5
				36	ほ場 B: 2.4, 2.5
		アピコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	~70 g ai/A [~0.154 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~140 g ai/ha [~0.31 lb.ai/A])	35	ほ場 H: 0.13, 0.093
				40	ほ場 I: 0.53, 0.36
				35	ほ場 P: 0.85, 2.5

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
とうもろこ し (子実)	24	アピコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	<p>~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])</p> <p>23~25 g ai/A [~0.05 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: 92~100 g ai/ha [0.20~0.22 lb.ai/A])</p> <p>~250 g ai/A [~0.56 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~ 1000 g ai/ha [~2.24 lb.ai/A])</p>	29	ほ場 A:<0.05, <0.05
				28	ほ場 B:<0.05, <0.05
				34	ほ場 C:0.057, 0.052
				32	ほ場 D:0.17, 0.061
				29	ほ場 E:<0.05, <0.05
				30	ほ場 F:<0.05, <0.05
				30	ほ場 G:0.066, 0.092
				30	ほ場 H:<0.05, <0.05
				9	ほ場 I:<0.05, <0.05
				16	ほ場 I:<0.05, <0.05
				23	ほ場 I:<0.05, <0.05
				30	ほ場 I:0.10, 0.078
				36	ほ場 I:<0.05, <0.05
				29	ほ場 J:<0.05, <0.05
				30	ほ場 K:0.068, <0.05
				30	ほ場 L:<0.05, <0.05
				30	ほ場 M:<0.05, 0.05
				30	ほ場 N:<0.05, <0.05
				9	ほ場 O:<0.05, <0.05
				16	ほ場 O:<0.05, <0.05
				23	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 O:<0.05, <0.05
				37	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 P:<0.05, <0.05
				30	ほ場 Q:<0.05, <0.05
				30	ほ場 R:<0.05, <0.05
				30	ほ場 S:<0.05, <0.05
				30	ほ場 T:0.06, <0.05
				30	ほ場 U:<0.05, 0.076
とうもろこ し	2	アピコナゾール 11.5%EC 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A]	29	ほ場 V:<0.05, <0.05
				29	ほ場 W:<0.05, 0.058
				30	ほ場 X:<0.05, <0.05
				29	ほ場 A:0.069, 0.062
				30	ほ場 F:0.061, 0.079

(子実)		(1.04 lb/gal EC)	茎葉散布 4 回 (総使用量 : ~ 200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	29	ほ場 B:<0.05, <0.05
------	--	---------------------	--	----	-------------------

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
とうもろこ し (子実)	2	アピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A]	85	ほ場 A:<0.05, <0.05
				60	ほ場 B:<0.05, <0.05
			~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量: ~ 150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A])	85	ほ場 A:<0.05
				60	ほ場 B:<0.05, <0.05
			~75 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 5 回 (総使用量: ~ 250 g ai/ha [~0.56 lb.ai/A])	85	ほ場 A:<0.05
				60	ほ場 B:0.07, 0.08
				22	ほ場 A:1.0, 1.0
				20	ほ場 B:0.63, 0.79
				22	ほ場 C:1.0, 1.9
ソルガム (穀粒)	12	アピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 200-225g ai/A [0.44 - 0.495lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	21	ほ場 D:1.8, 2.3
				21	ほ場 E:1.2, 1.1
				21	ほ場 F:1.1, 0.91
				21	ほ場 G:0.91, 0.84
				21	ほ場 H:1.0, 0.86
				0	ほ場 I:2.3, 2.0
				7	ほ場 I:3.4, 2.4
				14	ほ場 I:2.8, 3.2
				21	ほ場 I:2.0, 2.1
				28	ほ場 I:2.0, 2.3
				0	ほ場 J:4.9, 4.2
				7	ほ場 J:3.3, 2.1
				14	ほ場 J:2.0, 1.3
				21	ほ場 J:1.6, 1.5
				28	ほ場 J:2.5, 2.0
				20	ほ場 K:0.56, 0.58
				18	ほ場 L:1.3, 1.3
			~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 5 回 (総使用量: ~ 1000 g ai/ha [~2.2 lb.ai/A])	20	ほ場 K:2.4, 2.1
				18	ほ場 L:7.0, 7.1

* 代謝物を含む総残留値 EC:乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	アピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	21 28 63 70 40 43 34 34 38 44 51 47 27 32 36 43 57 44 40 31 53 43 49 36 35 38 33	ほ場 A: 0.07, 0.08 ほ場 A: 0.06, 0.06 ほ場 A: <0.05, <0.05 ほ場 A: 0.05, 0.05 ほ場 B: <0.05, 0.07 ほ場 C: 0.06, 0.07 ほ場 D: 0.09, 0.10 ほ場 E: 0.12, 0.14 ほ場 E: 0.07, 0.10 ほ場 E: <0.05, <0.05 ほ場 E: <0.05, 0.05 ほ場 F: <0.05, 0.12 ほ場 G: <0.05, <0.05 ほ場 H: <0.05, <0.05 ほ場 I: <0.05, <0.05 ほ場 J: 0.06, 0.084 ほ場 K: <0.05, <0.05 ほ場 L: <0.05, <0.05 ほ場 M: 0.05, 0.17 ほ場 N: 0.05, 0.10 ほ場 O: <0.05, <0.05 ほ場 P: <0.05, <0.05 ほ場 Q: <0.05, <0.05 ほ場 R: <0.05, <0.05 ほ場 S: <0.05, 0.07 ほ場 T: <0.05, <0.05 ほ場 U: <0.05, <0.05

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	フロビコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	総使用量 50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 1 回	21 28 63 70 40 43 34 34 38 44 51 47 27 32 36 43 57 44 40 31 53 43 49 36 35 38 33	ほ場 A:<0.05, <0.05 ほ場 A:<0.05, <0.05 ほ場 A:<0.05, <0.05 ほ場 A:<0.05, <0.05 ほ場 B:<0.05, <0.05 ほ場 C:<0.05, <0.05 ほ場 D:<0.05, <0.05 ほ場 E:<0.05, <0.05 ほ場 E:<0.05, <0.05 ほ場 E:<0.05, <0.05 ほ場 F:<0.05, <0.05 ほ場 G:<0.05, <0.05 ほ場 H:<0.05, <0.05 ほ場 I:<0.05, <0.05 ほ場 J:<0.05, <0.05 ほ場 K:<0.05, <0.05 ほ場 L:<0.05, <0.05 ほ場 M:<0.05, <0.05 ほ場 N:<0.05, <0.05 ほ場 O:<0.05, <0.05 ほ場 P:<0.05, <0.05 ほ場 Q:<0.05, <0.05 ほ場 R:<0.05, <0.05 ほ場 S:<0.05, <0.05 ほ場 T:<0.05, <0.05 ほ場 U:<0.05, <0.05

* 親化合物の残留値 EC：乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	プロビコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	21 28 63 70 40 43 34 34 38 44 51 47 27 32 36 43 57 44 40 31 53 43 49 36 35 38 33	ほ場 A:0.06, 0.12 ほ場 A:0.07, 0.08 ほ場 A:0.06, 0.07 ほ場 A:<0.05, 0.05 ほ場 B:0.07, 0.08 ほ場 C:0.07, 0.07 ほ場 D:0.19, 0.23 ほ場 E:0.09, 0.10 ほ場 E:0.29, 0.30 ほ場 E:0.10, 0.15 ほ場 E:0.10, 0.11 ほ場 F:0.07, 0.07 ほ場 G:0.13, 0.13 ほ場 H:<0.05, <0.05 ほ場 I:0.08, 0.13 ほ場 J:0.16, 0.24 ほ場 K:<0.05, <0.05 ほ場 L:<0.05, <0.05 ほ場 M:<0.05, 0.07 ほ場 N:0.06, 0.07 ほ場 O:<0.05, 0.06 ほ場 P:<0.05, <0.05 ほ場 Q:0.05, 0.07 ほ場 R:0.10, 0.15 ほ場 S:0.09, 0.14 ほ場 T:<0.05, 0.06 ほ場 U:<0.05, <0.05

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	21	フロビコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布2回 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	21 28 63 70 40 43 34 34 38 44 51 47 27 32 36 43 57 44 40 31 53 43 49 36 35 38 33	ほ場 A: 0.08, 0.08 ほ場 A: <0.05, <0.05 ほ場 A: <0.05, <0.05 ほ場 A: <0.05, <0.05 ほ場 B: <0.05, <0.05 ほ場 C: <0.05, <0.05 ほ場 D: <0.05, <0.05 ほ場 E: <0.05, <0.05 ほ場 E: <0.05, <0.05 ほ場 E: <0.05, <0.05 ほ場 F: <0.05, <0.05 ほ場 G: <0.05, <0.05 ほ場 H: <0.05, <0.05 ほ場 I: <0.05, <0.05 ほ場 J: <0.05, <0.05 ほ場 K: <0.05, <0.05 ほ場 L: <0.05, <0.05 ほ場 M: <0.05, <0.05 ほ場 N: <0.05, <0.05 ほ場 O: <0.05, <0.05 ほ場 P: <0.05, <0.05 ほ場 Q: <0.05, <0.05 ほ場 R: <0.05, <0.05 ほ場 S: <0.05, <0.05 ほ場 T: <0.05, <0.05 ほ場 U: <0.05, <0.05

* 親化合物の残留値 EC: 乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
小麦 (玄麦)	13	アピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 2回 (総使用量: ~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A])	91	ほ場 A:0.07, 0.08
				81	ほ場 B: 0.08, <0.05, <0.05, <0.05
				75	ほ場 C:<0.05, <0.05
				78	ほ場 D:<0.05, <0.05
				86	ほ場 E:<0.05, <0.05
				82	ほ場 F:<0.05, <0.05
				74	ほ場 G:<0.05, <0.05
				64	ほ場 H:<0.05, <0.05
				74	ほ場 I:<0.05, <0.05
				69	ほ場 J:<0.05, <0.05
				54	ほ場 K:<0.05, <0.05
				78	ほ場 L:<0.05, <0.05
				85	ほ場 M:0.06, 0.07
				75	ほ場 C:<0.05
				64	ほ場 H:<0.05
				54	ほ場 K:<0.05, <0.05
				85	ほ場 M:0.18, 0.08
			~100 g ai/A [0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 2回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A])	54	ほ場 K:0.06, <0.05, 0.13, <0.05
				85	ほ場 M:0.19, 0.26
				70	ほ場 B:0.11, 0.11, 0.10, 0.13
				74	ほ場 G:<0.05, <0.05
			~250 g ai/A [0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 1回 (総使用量: ~500 g ai/ha [~1.1 lb.ai/A])	54	ほ場 K:0.10, 0.05
				85	ほ場 M:0.55, 0.32

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
だいず (子実)	14	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	<p>~75 g ai/A [~0.17 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A])</p> <p>~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~300 g ai/A [~0.66 lb.ai/A])</p> <p>~225 g ai/A [~0.51 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~450 g ai/A [~1.02 lb.ai/A])</p>	56	ほ場 A:0.37, 0.23
				52	ほ場 B:0.11, 0.13
				67	ほ場 C:0.10, 0.14
				59	ほ場 D:0.18, 0.34
				60	ほ場 E:0.16, 0.19
				73	ほ場 F:0.31, 0.32
				69	ほ場 G:0.14, 0.21
				50	ほ場 H:0.25, 0.20
				51	ほ場 I:0.13, 0.11
				41	ほ場 J:0.31, 0.28
だいず (子実)	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	<p>~75 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~104 g ai/A [~0.23 lb.ai/A])</p>	99	ほ場 K:0.12, 0.06
				56	ほ場 A:0.36
				67	ほ場 C:0.25
				73	ほ場 F:0.25, 0.24
				69	ほ場 G:0.34
				99	ほ場 K:0.14
だいず (子実)	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	<p>~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~104 g ai/A [~0.23 lb.ai/A])</p> <p>~78 g ai/A [~0.172 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量 : ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])</p>	45	ほ場 A:0.27, 0.28
				56	ほ場 B:0.20, 0.19
				30	ほ場 A:0.15, 0.14 ほ場 B:0.12, 0.10 ほ場 C:0.59, 0.67 ほ場 D:0.17, 0.18
				30	ほ場 A:0.19, 0.21 ほ場 B:0.17, 0.23 ほ場 C:0.86, 0.94 ほ場 D:0.23, 0.26

			~52 g ai/A [~0.115 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量: ~156 g ai/A [~0.345 lb.ai/A])	30	ほ場 A:0.75, 0.78
					ほ場 B:0.64, 0.68
					ほ場 C:1.4, 1.4
					ほ場 D:0.64, 0.56

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国 (続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
ラッカセイ (仁)	8	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	<p>~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 14 日</p> <p>~100 g ai/A [~0.23 lb.ai/A] 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~400 g ai/ha [~0.92 lb.ai/A]) 再処理期間 14 日</p> <p>総使用量: ~563 g ai/A [~ 1.30 lb.ai/A] 茎葉散布</p>	7	ほ場 A: 0.06, 0.07
				13	ほ場 A: 0.05, 0.10
				20	ほ場 A: 0.06, 0.08
				7	ほ場 B: <0.05, <0.05
				14	ほ場 B: <0.05, <0.05
				22	ほ場 B: 0.07, <0.05
				5	ほ場 C: <0.05, 0.06
				13	ほ場 C: 0.05, <0.05
				21	ほ場 C: <0.05, 0.06
				7	ほ場 D: <0.05, <0.05
				14	ほ場 D: <0.05, <0.05
				21	ほ場 D: <0.05, <0.05
				7	ほ場 E: 0.05, 0.06
				14	ほ場 E: 0.07, 0.06
				21	ほ場 E: 0.07, 0.08
				7	ほ場 F: <0.05, 0.06
				14	ほ場 F: 0.06, <0.05
				21	ほ場 F: 0.06, 0.07
				7	ほ場 G: <0.05, <0.05
				15	ほ場 G: <0.05, <0.05
				21	ほ場 G: <0.05, <0.05
				7	ほ場 A: 0.15
				13	ほ場 A: 0.10
				20	ほ場 A: 0.12
				7	ほ場 B: 0.05
				14	ほ場 B: 0.08
				22	ほ場 B: 0.07
				5	ほ場 C: 0.05
				13	ほ場 C: 0.06
				20	ほ場 C: <0.05
				7	ほ場 F: 0.08
				14	ほ場 F: 0.08
				21	ほ場 F: 0.12
				7	ほ場 G: 0.07
				14	ほ場 G: 0.10
				21	ほ場 G: 0.06

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
てんさい (根部)	11	アピコナゾール 45.1%WP 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:<0.05, 0.22
				23	ほ場 A:<0.05, 0.09
				0	ほ場 B:<0.11, <0.05
				7	ほ場 B:<0.05, 0.09
				14	ほ場 B:<0.05, <0.05
				21	ほ場 B:<0.07, <0.05
				28	ほ場 B:<0.05, 0.17
				0	ほ場 C:<0.05, <0.05
				21	ほ場 C:<0.08, <0.05
				0	ほ場 D:<0.05, <0.05
				21	ほ場 D:<0.05, <0.05
				0	ほ場 E:<0.05, <0.05
				21	ほ場 E:<0.05, <0.05
				0	ほ場 F:<0.75, 0.88
				21	ほ場 F:<0.05, 0.12
				0	ほ場 G:<0.05, <0.05
				21	ほ場 G:<0.05, <0.05
				0	ほ場 H:<0.05, <0.05
				21	ほ場 H:<0.05, <0.05
				0	ほ場 I:<0.05, <0.05
				21	ほ場 I:<0.05, <0.05
				0	ほ場 J:<0.05, <0.05
				21	ほ場 J:<0.05, <0.05
				0	ほ場 K:<0.05, 0.09
				7	ほ場 K:<0.05, <0.05
				14	ほ場 K:<0.11, 0.13
				21	ほ場 K:<0.05, <0.05
				28	ほ場 K:<0.05, <0.05
			~150 g ai/A [~0.33 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~ 450 g ai/ha [~0.99 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:0.15
				23	ほ場 A:<0.05
				0	ほ場 A:0.53
			~250 g ai/A [~0.55 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量 : ~ 750 g ai/ha [~1.65 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	23	ほ場 A:0.13
				0	ほ場 A:0.13

* 代謝物を含む総残留値 WP : 水和剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
てんさい (根部)	8	ブロビコナゾール 45.1%WP 剤	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量: ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:<0.05, <0.05
				21	ほ場 A:<0.05, 0.11
				0	ほ場 B:0.27, 0.46
				21	ほ場 B:0.10, 0.19
				0	ほ場 C:0.18, 0.13
				21	ほ場 C:0.12, 0.26
				0	ほ場 D:0.11, 0.10
				21	ほ場 D:0.16, 0.12
				0	ほ場 A:0.09, 0.05
				21	ほ場 A:0.06, 0.09
たまねぎ (鱗茎・生 鮮)	7	ブロビコナゾール 11.5%EC 剤 (1.04 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布 3 回 (総使用量: ~150 g ai/ha [~0.33 lb.ai/A]) 再処理期間 10 日	0	ほ場 B:0.40, 0.60
				21	ほ場 B:0.18, 0.15
				0	ほ場 C:0.13, 0.24
				21	ほ場 C:0.20, 0.21
				0	ほ場 D:0.09, 0.11
				21	ほ場 D:0.25, 0.10
				14	ほ場 A:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 B:<0.05, <0.05, 0.16, 0.06
					ほ場 C:0.07, <0.05, <0.05, 0.06
					ほ場 D:0.06, <0.05, 0.15, 0.07
					ほ場 E:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 F:0.11, <0.05, 0.06, 0.07
					ほ場 G: 0.14, 0.13, 0.23, 0.22
			~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 2 回 (総使用量: ~ 400 g ai/ha [~0.88 lb.ai/A]) 再処理期間 7 日	14	ほ場 A:<0.05
					ほ場 G: 0.51

* 代謝物を含む総残留値 WP: 水和剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
にんじん	7	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量: ~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 7日	14	ほ場 A:<0.05, <0.05
				14	ほ場 B: 0.06, 0.08
				13	ほ場 C: 0.14, 0.17
				14	ほ場 D: 0.12, 0.12
				14	ほ場 E: 0.10, 0.14
				14	ほ場 F: 0.10, 0.16
				14	ほ場 G:<0.05, 0.07
			~100 g ai/A [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量: ~ 400 g ai/ha [~0.88 lb.ai/A]) 再処理期間 7日	14	ほ場 B: 0.10
					ほ場 D: 0.17
					ほ場 G: 0.11
パセリ (生鮮)	4	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布4 回 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A) 再処理期間 7日	13	ほ場 A: 6.1, 6.5
				14	ほ場 B: 3.8, 3.0
				13	ほ場 C: 1.8, 1.2
				15	ほ場 D: 3.1, 3.7 0.08, 0.09
パセリ (乾燥)	3	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.115 lb.ai/A 茎葉散布4 回 (総使用量: ~0.46 lbs ai/A) 再処理期間 7日	13	ほ場 A: 8.7, 7.5
				14	ほ場 B: 21
				15	ほ場 C: 16, 17
イチゴ	8	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~50 g ai/A [~0.11 lb.ai/A] 茎葉散布4回 (総使用量: ~200 g ai/A [~0.44 lb.ai/A]) 再処理期間 7日	0	ほ場 A: 0.22, 0.20
				3	ほ場 A: 0.15, 0.19
				0	ほ場 B: 0.49, 0.72
				0	ほ場 C: 0.50, 0.91
				0	ほ場 D: 0.73, 0.76
				0	ほ場 E: 0.28, 0.26
				0	ほ場 F: 0.10, 0.31
				0	ほ場 G: 0.27, 0.28
				0	ほ場 H: 0.53, 0.55
				8	ほ場 H: 0.13, 0.13
クランベリー	2	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布4 回 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A)	43	ほ場 A: 0.59, 0.46

			再処理期間 14-56 日	43	ほ場 B:0.18, 0.22
クランベリー	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	~0.17 lb.ai/A 茎葉散布 4 回 (総使用量: ~0.68 lbs ai/A) 再処理期間 14-56 日	44	ほ場 A: 0.23, 0.23

* 代謝物を含む総残留値 EC: 乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
バナナ (果肉)	1	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布1回(空中)	0	ほ場 A:<0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04
バナナ (果肉)	1	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal) EC)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布6回(空中)(総使 用量: ~600 g ai/ha [~1.32 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21日	0	ほ場 A:0.042, 0.042, 0.045
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042, 0.046
				9	ほ場 A:0.043, 0.043, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042
バナナ (果肉)	4	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal) EC)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布8回(空中)(総使 用量: ~800 g ai/ha [~1.76 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:<0.02
				12	ほ場 B**:<0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:<0.02
				12	ほ場 D**:0.02
バナナ (果肉)	8	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal) EC)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布13回(土壤)(総 使用量: ~1300 g ai/ha [~ 2.86 lb.ai/A])再処理期間 6-14日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.029
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.025
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				3	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				9	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 C:<0.042
				9	ほ場 C:<0.042
				0	ほ場 D:0.06
				9	ほ場 D:0.18
				0	ほ場 E**:<0.02
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.044
				9	ほ場 F:0.042

* 代謝物を含む総残留値

** プロピコナゾール本体の残留値

EC: 乳剤

米国（続き）

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
バナナ (果肉)	2	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 7回（土壤）（総使 用量：～1400 g ai/ha [～ 3.52 lb.ai/A]) 再処理期間 12-21日	0	ほ場 A:0.052
				9	ほ場 A:<0.042
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:<0.042
バナナ (果肉)	4	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha [～0.44 lb.ai/A] 茎葉散布 8回（土壤）（総使 用量：～1600 g ai/ha [～ 3.52 lb.ai/A]) 再処理期間 12-21日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.027
				12	ほ場 B**:0.026
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:0.034
				12	ほ場 D**:0.026
バナナ (外皮：果 肉 1 : 1)	2	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 1回（空中）	0	ほ場 A:<0.04, <0.04,
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04,
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, <0.04
				1	ほ場 B:<0.04
バナナ (外皮：果 肉 1 : 1)	1	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 9回（空中）（総使 用量：～900 g ai/ha [～1.98 lb.ai/A]) 再処理期間 7-15日	0	ほ場 A:<0.04, <0.04, <0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, 0.04
バナナ (外皮)	1	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 1回（空中）	0	ほ場 A:<0.04, 0.04
				3	ほ場 A:0.04
バナナ (外皮)	1	プロピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha [～0.22 lb.ai/A] 茎葉散布 6回（空中）（総使 用量：～600 g ai/ha [～1.32 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21日	0	ほ場 A:<0.042, <0.042, <0.042
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042
				9	ほ場 A:<0.042, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042

* 代謝物を含む総残留値

** プロピコナゾール本体の残留値

EC：乳剤

米国(続き)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過 日数	
バナナ (外皮)	4	アピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布8回(空中)(総使 用量: ~800 g ai/ha [~1.76 lb.ai/A]) 再処理期間 14-21日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.02
				12	ほ場 B**:0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:0.021
				12	ほ場 D**:0.02
バナナ (外皮)	6	アピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~100 g ai/ha [~0.22 lb.ai/A] 茎葉散布13回(土壤)(総 使用量: ~1300 g ai/ha [~ 2.86 lb.ai/A]) 再処理期間 6-14日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.026, 0.07
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.046, <0.02
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.075, 0.026
				0	ほ場 B**:0.02, <0.02, 0.044, 0.044
				3	ほ場 B**:<0.02, 0.072, 0.082, 0.02
				9	ほ場 B**:0.03, <0.02, 0.021, <0.02
				0	ほ場 C:0.043
				9	ほ場 C:0.19
				0	ほ場 D:0.044
				9	ほ場 D:0.12
				0	ほ場 E**:0.046
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.21
				9	ほ場 F:0.10
バナナ (外皮)	2	アピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布7回(土壤)(総使 用量: ~1400 g ai/ha [~ 3.08 lb.ai/A]) 再処理期間 21日	0	ほ場 A:0.12
				9	ほ場 A:0.13
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:0.21
バナナ (外皮)	4	アピコナゾール 41.8%EC剤 (3.6 lb/gal EC)	~200 g ai/ha [~0.44 lb.ai/A] 茎葉散布8回(土壤)(総使 用量: ~1600 g ai/ha [~ 3.52 lb.ai/A]) 再処理期間 12-21日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.071
				12	ほ場 B**:0.092
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:0.02

				5	ほ場 D**:0.14
				12	ほ場 D**:0.16

* 代謝物を含む総残留値

** プロピコナゾール本体の残留値

EC: 乳剤

英國 (EU)

農作物	試験 ほ 場 数	試験条件			最大残留値(ppm)*
		剤型	使用量・使用方法・使用回数	経過日数	
リーキ	4	プロピコナゾール 25.0%EC 剂	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 20-29 日	20	ほ場 A:<0.01, <0.01
				37	ほ場 A:<0.01, <0.01
				20	ほ場 B:<0.01, <0.01
				37	ほ場 B:<0.01, 0.04
				20	ほ場 C:0.03, 0.02
				37	ほ場 C:0.03, 0.03
				20	ほ場 D:0.03, 0.03
				41	ほ場 D:0.02, 0.03
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剂	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 9-18 日	35	ほ場 A:0.04, 0.03
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剂	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 14 日	35	ほ場 A:0.04, 0.03, 0.07, 0.04
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剂	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 12-15 日	35	ほ場 A:<0.02, <0.02
リーキ	1	プロピコナゾール 25.0%EC 剂	250 g ai/ha 茎葉散布 3 回 (総使用量 : 750 g ai/ha) 再処理期間 12-15 日	35	ほ場 A:0.02, 0.02

* プロピコナゾール本体の残留値 EC: 乳剤

<別紙5：畜産物残留試験>

乳汁中及び組織中残留量

(3連の最高値)

試料	投与後日数	15 mg/kg 飼料		75 mg/kg 飼料		150 mg/kg 飼料	
		アロビコナゾール(µg/g)	総残留量*(µg/g)	アロビコナゾール(µg/g)	総残留量*(µg/g)	アロビコナゾール(µg/g)	総残留量*(µg/g)
乳汁**	0	— — <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	— — <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	— — —	— — —	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.03 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.04 0.10
	7	— — —	— — —	<0.01 <0.01 <0.01	0.07 0.08 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	0.09 0.09 0.07
	14	— — —	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.05 0.04 0.04	<0.01 <0.01 <0.01	0.11 0.10 0.10
	21	— <0.01 <0.01	— <0.01 <0.01	— <0.01 <0.01	0.05 0.04	<0.01 <0.01	0.08 0.08 0.10
	28	— — <0.01	— — <0.01	— — <0.01	— — 0.03	— — <0.01	— — 0.10
	14	—	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
	21	—	<0.05	<0.05	0.06	<0.05	0.09
	28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12
	14	—	<0.05	<0.05	0.11	<0.05	0.18
ラウンド肉	21	—	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.11
	14	<0.05	0.61	<0.05	3.0	<0.05	6.5
腎臓	21	<0.05	0.56	<0.05	4.7	<0.05	5.0
	28	<0.05	0.63	<0.05	3.7	<0.05	5.5
	14	<0.05	0.50	0.34	4.0	0.23	4.6
肝臓	21	0.14	0.81	0.22	4.3	0.36	5.3
	28	<0.05	0.57	0.10	2.7	0.66	5.6
	14	—	<0.05	<0.05	0.17	<0.05	0.20
大網脂肪	21	—	<0.05	<0.05	0.14	0.05	0.15
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.13
	14	—	<0.05	<0.05	0.23	0.08	0.26
脂肪 (腎周囲)	21	—	<0.05	<0.05	0.15	<0.05	0.19
	28	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.17
	13	—	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.44 0.51
血液***	20	—	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.13 0.18

	27	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 0.08
--	----	-------	-------	-------	-------	-------	---------------

—：分析せず

*：代謝物を含む総残留量

**：4、12日後は分析せず

***：150 mg/kg 飼料は2連

<参考>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 17 号）
3. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 22 年 6 月 7 日改訂）：シンジェンタジャパン、未公表
4. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.216-234 (2007)
5. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food- 2007 evaluations. Part I. Residues. p.787-918 (2007)
6. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.180-185 (2004)
7. JMPR: "Propiconazole", Pesticide residues in food-1987 evaluations. Part II. Toxicology. (1987)
8. US EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) for Propiconazole (2006)
9. EFSA: Review Report for the active substance propiconazole (2003)
10. 豪州 : Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. (2011)
11. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 6 号）
12. プロピコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範：シンジェンタジャパン、未公表
13. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 25 年 10 月 8 日改訂）：シンジェンタジャパン、一部公表予定
14. プロピコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン、未公表
15. 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年、未公表
16. 質問書(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
17. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1~6
18. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）

トリアゾール 共通代謝物

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

目 次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで) (2012年7月1日から)

小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畠江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友惠
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第93回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール : C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸 : C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン : C₅H₈N₄O₃

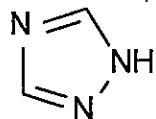
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール : 69.07

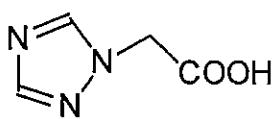
トリアゾール酢酸 : 127.10

トリアゾールアラニン : 172.14

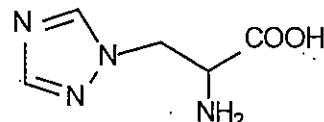
5. 構造式



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、植物及び土壤中で生成される。トリアゾールアラニンは 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないと結論された。

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

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 四) に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

SD ラット (一群雄各 5 四) に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表2 投与後48時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

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

(3) ラット③

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

尿中残留放射能の95.3%は1,2,4-トリアゾールであった。(参照1)

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表3に示されている。(参照1, 2)

表3 急性毒性試験概要（原体）

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表4 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表5 90日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的变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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞^{§1} ・脳絶対重量減少^{§2} ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重增加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・ブルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重增加抑制 ・脳絶対重量減少 ・ブルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0,250, 500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 小動物が十分に得られなかつたため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

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

表 10 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壞死 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壞死 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子増加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・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			

/ : F₁ 児動物が十分に得られなかつたため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかつたので、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つた。（参照 1）

(3) 発生毒性試験（ラット）

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

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

(4) 発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

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

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

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】

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

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

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

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

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

(2) ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。 (参照 1)

表 13 急性毒性試験概要 (トリアゾール酢酸)

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14. 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

4. 遺伝毒性試験

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

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

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

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

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

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要(原体)

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

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

³ 体重比重量を比重量という。

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

(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料⁴>

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均植体摂取量

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

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

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

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

(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料⁵>

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

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

⁵ 本試験は動物数が少ないので、参考資料とした。

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

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

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

5. 遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

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

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° V-T (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/7° V-T (+/-S9)	陰性	
遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性	
遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

参考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、現時点では得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

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

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

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

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

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

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm 雄: 0、7.8、37.9、 212 雌: 0、10.2、 54.2、267	雄: 37.9 雌: 54.2 雌雄: 体重增加抑制等	雌雄: 38 雌雄: 体重增加抑制等	雄: 37.9 雌: 54.2 雌雄: 体重增加抑制等
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm 雄: 0、16、33、 183、210 雌: 0、19、41、 234、276	雄: 33 雌: 41 雌雄: 体重增加抑制等	雌雄: 16 雌雄: TSH 減少等	雄: 33 雌: 41 雌雄: 体重增加抑制等
	2 世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm* 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	親動物 P 雄: — P 雌: — F ₁ 雄: — F ₁ 雌: — 児動物 P 雄: 30.9 P 雌: 36.2 F ₁ 雄: 32.0 F ₁ 雌: 37.5 親動物 雄: 異常精子增加 雌: 黃体数減少 児動物: 毒性所見なし	親動物 雌雄: — 児動物 雌雄: 19 繁殖能: 15 親動物 雌雄: 体重增加抑制、脾臍重量減少等 児動物: 体重減少、脾臍重量減少等 繁殖能: 異常精子	親動物 P 雄: — P 雌: — F ₁ 雄: — F ₁ 雌: — 児動物 P 雄: 30.9 P 雌: 36.2 F ₁ 雄: 32.0 F ₁ 雌: 37.5 親動物 雄: 異常精子增加 雌: 黃体数減少 児動物: 毒性所見なし
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児: 100 母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児: 100 母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

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

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

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

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

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

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

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

—: 無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

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

<参考>

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

トリアゾール 共通代謝物

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

目 次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで) (2012年7月1日から)

小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畠江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第93回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール： $C_2H_3N_3$

トリアゾール酢酸： $C_4H_5N_3O_2$

トリアゾールアラニン： $C_5H_8N_4O_3$

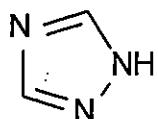
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

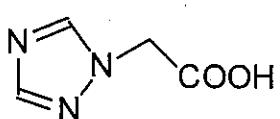
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

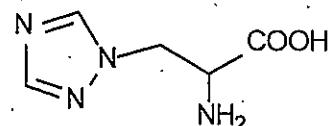
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

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

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

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表2 投与後48時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

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

(3) ラット③

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

尿中残留放射能の95.3%は1,2,4-トリアゾールであった。(参照1)

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表3に示されている。(参照1,2)

表3 急性毒性試験概要（原体）

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表4 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 囚）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表5 90日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的变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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞^{§1} ・脳絶対重量減少^{§2} ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表8 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表9に示されている。

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

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

表9 90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・体重增加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重增加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮 	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

（1）2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0, 250, 500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表10参照）投与による2世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm投与群ではF₁児動物が十分に得られなかつたため、F₁親世代は250及び500 ppm投与群のみ試験が行われた。

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

表 10 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性 / 壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巢重量増加 ・黄体数增加 ・子宮拡張 		
	500 ppm 以上	・異常精子增加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・異常精子增加 ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／: F₁ 児動物が十分に得られなかつたため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験(ラット)

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかつたので、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つた。(参照1)

(3) 発生毒性試験(ラット)

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

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

(4) 発生毒性試験(ラット)

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

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

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

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

(5) 発生毒性試験(ウサギ)

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

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

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

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

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胎児を用いた in vitro 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 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、卵黄嚢の直徑、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 µmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】

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

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

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

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

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

(2) ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

4. 遺伝毒性試験

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

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

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

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

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

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要(原体)

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

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

³ 体重比重量を比重量という。

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

(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料⁴>

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均植体摂取量

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

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

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

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

(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料⁵>

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

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

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

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

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

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

5. 遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁)	62.5~1,000 µg/7' N-T (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/7' N-T (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小綻隔遺残が、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つ歯類の *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

参考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、参考した資料は十分なものとは言えないが、現時点では得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

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

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

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

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

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

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒 性 試 験	0、100、500、 2,500 ppm 雄: 0、7.8、37.9、 212 雌: 0、10.2、 54.2、267	雄: 37.9 雌: 54.2 雌雄: 体重增加抑制等	雌雄: 38 雌雄: 体重增加抑制等	雄: 37.9 雌: 54.2 雌雄: 体重增加抑制等
	90日間 亜急性 神 経 毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm 雄: 0、16、33、 183、210 雌: 0、19、41、 234、276	雄: 33 雌: 41 雌雄: 体重增加抑制等	雌雄: 16 雌雄: TSH 減少等	雄: 33 雌: 41 雌雄: 体重增加抑制等
	2世代 繁 殖 試 験	0、250、500、 3,000 ppm* 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	親動物 P 雄: — P 雌: — F ₁ 雄: — F ₁ 雌: — 児動物 P 雄: 30.9 P 雌: 36.2 F ₁ 雄: 32.0 F ₁ 雌: 37.5 親動物 雄: 異常精子增加 雌: 黃体数減少 児動物: 毒性所見なし	親動物 雌雄: — 児動物 雌雄: 19 繁殖能: 15 親動物 雌雄: 体重增加抑制、脾臓重量減少等 児動物: 体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能: 異常精子	親動物 P 雄: — P 雌: — F ₁ 雄: — F ₁ 雌: — 児動物 P 雄: 30.9 P 雌: 36.2 F ₁ 雄: 32.0 F ₁ 雌: 37.5 親動物 雄: 異常精子增加 雌: 黃体数減少 児動物: 毒性所見なし
	発 生 毒 性 試験	0、25、100	母動物、胎児: 100 母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児: 100 母動物、胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

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

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

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

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

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール アラニ ン	ラット	28日間 亜急性 毒 性 試 験	雌雄: 25、100、 400	雌雄: 400 雌雄: 毒性所見なし	雌雄: 400 雌雄: 毒性所見なし	雌雄: 400 雌雄: 毒性所見なし
		90日間 亜急性 毒 性 試 験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm 雄: 0、90、370、 1,510 雌: 0、160、 400、1,680	雄: 370 雌: 1,680 雄: 体重增加抑制 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: 体重增加抑制 雌: 毒性所見なし
		2世代 繁 殖 試 験	0、500、2,000 10,000 ppm F0 雄: 0、50、 213、1,100 F0 雌: 0、51、 223、1,110 F1 雄: 0、47、 192、929 F1 雌: 0、49、 199、988	親動物: 929 児動物: 192 親動物: 毒性所見なし 児動物: 同腹児重量の減少	親動物 雄: 929 雌: 988 児動物 雄: 192 雌: 199 親動物: 毒性所見なし 児動物: 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄: 929 雌: 988 児動物 雄: 192 雌: 199 親動物: 毒性所見なし 児動物: 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)
		発 生 毒 性 試験	0、100、300、 1,000	母動物: 1,000 胎児: 100 母動物: 毒性所見なし 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物: 1,000 胎児: 100 母動物: 毒性所見なし 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物: 1,000 胎児: 100 母動物: 毒性所見なし 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)
		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: 体重增加抑制	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: 体重增加抑制

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

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

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

<参照>

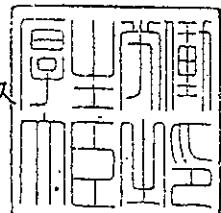
- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food·2008 evaluations, Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative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

厚生労働省発食安0612第2号
平成26年6月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣

田村憲久



諮詢書

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、貴会の意見を求める。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

モキシデクチン

平成26年7月10日

藥事・食品衛生審議会 食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

農事・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

平成 26 年 6 月 12 日付け厚生労働省発食安 0612 第 2 号をもって諮詢された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくモキシデクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）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。

モキシデクチン

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：モキシデクチン [Moxidectin]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

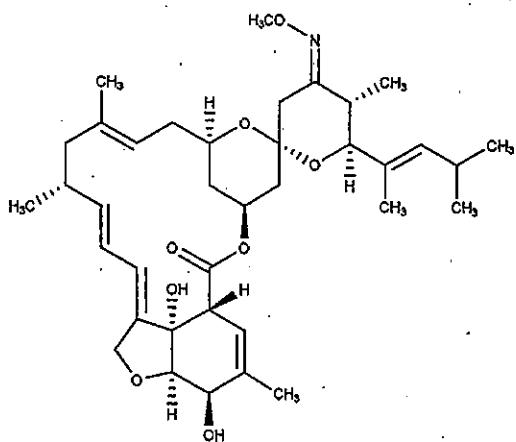
Streptomyces cyaneogriseus subsp. *noncyanogaeus* の自然発酵産物であるネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマクロサイクリックラクトンである。作用機序として、グルタミン酸開口型Cl⁻イオンチャネルに作用して、Cl⁻の膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。

国内では、動物用医薬品として牛（搾乳牛を除く。）へのポアオン投与¹による内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤として承認されている。海外においては、牛及び羊では経口又は皮下投与により、泌乳牛では単回ポアオン投与により、馬では単回経口投与により使用される。ヒト用医薬品としての承認はない。

(3) 化学名：

(6R, 23E, 25S)-5-O-demethyl-28-deoxy-25-[(1E)-1, 3-dimethyl-1-butene]-6, 28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₃₇H₅₃NO₈
分子量 : 639.82

¹pour-on投与：寄生虫駆除剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかけて塗布する方法。

(5) 適用方法及び用量

モキシデクチンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
モキシデクチンを有効成分とする外皮塗布剤	牛	1日量として体重1kg当たり500μg以下の量を背に塗布する。	14日間 168時間(乳)

【海外】

①ポアオン投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.5mgを、牛の背線部のき甲から尾根にかけて毛及び皮膚に直接的に注ぐ。	米国	0日間 0時間(乳)
	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.5mgを、牛の背線部のき甲から尾根にかけて毛及び皮膚に直接的に注ぐ。	英国	14日間 6日間(乳)

②経口投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
羊	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.2mgを経口投与する。	米国	7日間

③皮下投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.2mgを肩の前面か背面に皮下注射する	米国 カナダ	21日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・モキシデクチン

② 分析法の概要

[食用組織]

試料からメタノールで抽出する。シリカゲルカラムで精製した後、無水酢酸、メチルイミダゾール及びジメチルホルムアミドを反応させて蛍光誘導体化した後、高速液体クロマトグラフ (FL) により定量する。

定量限界 : 6 ~ 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$

[乳]

試料に水及びアセトニトリルを加えてタンパク質を除去後、シリカゲルカラムにより精製する。メチルイミダゾール及びトリフルオロ酢酸を反応させて蛍光誘導体化した後、高速液体クロマトグラフ (FL) により定量する。

定量限界 : 1.0 ng/mL

(2) 残留試験結果

① 牛に³H標識モキシデクチンを単回皮下投与 (0.4 mg/kg体重/day) し、最終投与7、14、28及び49日後に筋肉、脂肪（大網脂肪及び背部脂肪）、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表1：牛に³H標識モキシデクチンを単回皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	投与後日数			
	7日	14日	28日	49日
筋肉	29±4.2	39±8.4	<10	<4
脂肪 (大網脂肪)	974±306	778±60.4	350±82.8	181±12.2
脂肪 (背部脂肪)	920±403	685±126	359±84.5	182±14.1
肝臓	148±43.2	97±4.2	47±11.1	17±2.9
腎臓	92±39.5	46±2.3	21±4.4	<10

定量限界 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

検出限界 : 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$

② 牛にモキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg体重/day) し、最終投与14、21、28、

35、42及び49日後に脂肪（背部脂肪）肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表2：牛にモキシデクチンを単回皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	投与後日数					
	14日	21日	28日	35日	42日	49日
脂肪 (背部脂肪)	275	243	225	153	77	141
肝臓	14	15	<10	<10	<10	<10
腎臓	27	29	22	19	<10	11

定量限界： $10 \mu\text{g}/\text{kg}$

③ 牛にモキシデクチン単回及び反復（28日毎4回）皮下投与（いずれも $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/day）し、単回投与群では投与14及び35日後に、反復投与群では最終投与14、21、28及び35日後に、筋肉及び脂肪におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表3：牛にモキシデクチンを単回及び反復皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

投与群	組織	投与後日数			
		14日	21日	28日	35日
単回	筋肉	<10	—	—	<10
	脂肪	171	—	—	20
反復 (28日毎4回)	筋肉	<10-13 注	<10	<10	<10
	脂肪	247	193	85	37

定量限界： $10 \mu\text{g}/\text{kg}$

—：分析せず

注) 6例のうち5例から検出せず

④ 牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与（ $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/day）し、投与7、14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表4：牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	試験	投与後日数					
		7日	14日	21日	28日	35日	42日

筋肉	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10
脂肪	試験 1	21	36	31	10	<10	-
	試験 2	-	92	106	77	65	67
肝臓	試験 1 及び 2	11	<10	<10	<10	<10	<10
腎臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10

定量限界 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- : 分析せず

⑤ 牛にモキシデクチンを反復(21日毎5回)ポアオン投与(0.5 又は1.0 mg/kg体重/day)し、最終投与1、7、14、21、28及び35日後に脂肪及び肝臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表5：牛にモキシデクチンを反復ポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

投与群	組織	投与後日数					
		1日	7日	14日	21日	28日	35日
0.5 mg/kg 体 重/day	脂肪	56	141	163	94	88	41
	肝臓	4	11	8	5	4	2
1.0 mg/kg 体 重/day	脂肪	393	386	337	164	132	92
	肝臓	41	39	34	11	8	7

定量限界 : 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

⑥ 羊にモキシデクチンを経口投与(0.2 mg/kg体重/day)し、最終投与7、14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪(大網脂肪及び背部脂肪)、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6：羊にモキシデクチンを経口投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	試験	投与後日数					
		7日	14日	21日	28日	35日	42日
筋肉	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10
脂肪 (大網脂肪)	試験 1	66	80	44	29	-	-
脂肪 (背部脂肪)	試験 2	-	25-58	<10-23	<10-26	<10	<10
肝臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10

腎臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10
----	-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

定量限界 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- : 分析せず

⑦ 鹿にモキシデクチンをポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重/day) し、最終投与 7、14、21 及び 28 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7: 鹿にモキシデクチンをポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	投与後日数			
	7日	14日	21日	28日
筋肉	<24	<24	<24	<24
脂肪	126	155	57	31
肝臓	<6	<6	<6	<6
腎臓	<11	<11	<11	<11

定量限界 : 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (筋肉)、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (肝臓)、11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (腎臓)

承認申請にあたり実施された試験

⑧ 泌乳牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重/day) し、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144、156、168、180、192、204、216、228 及び 240 時間後に乳中のモキシデクチンの残留濃度について、高速液体クロマトグラフにより測定した。

表8: 泌乳牛にモキシデクチンを投与した後の乳中のモキシデクチン濃度

(ng/mL)

投与後時間	モキシデクチン
12時間	<0.1
24時間	6.0 ± 5.2
36時間	11.4 ± 10.3
48時間	15.3 ± 12.8
60時間	19.1 ± 16.1
72時間	17.4 ± 13.5
84時間	16.7 ± 12.0
96時間	16.5 ± 11.1
108時間	17.2 ± 11.3

120時間	11.7±7.3
132時間	12.1±7.8
144時間	9.7±5.9
156時間	10.4±7.6
168時間	7.8±5.7
180時間	7.7±6.2
192時間	5.6±4.3
204時間	6.4±5.3
216時間	4.9±5.3
228時間	4.8±4.9
240時間	3.9±4.2

定量限界 : 1.0 ng/mL

検出限界 : 0.1ng/mL

残留試験の統計学的解析^{注)}の結果、休薬期間（168時間）経過後において、乳中のモキシデクチンの残留濃度は、現行の基準値（0.04 ppm）以下となることが確認された。

注)「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)の別添8の「14-6 動物用医薬品の休薬期間設定のための統計学的解析」に従い、残留試験結果から、直線回帰分析を行い、乳汁中モキシデクチン濃度の上限（99%上側許容限界に対する95%上側信頼限界）が基準値まで減衰するのに要する期間を算出。

3. ADI 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号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたモキシデクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.3 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 90日間

安全係数 : 100

ADI : 0.003 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

モキシデクチンとする。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までモキシデクチンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するモキシデクチン相当量の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2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注1)}
国民平均	16.0
幼小児（1～6歳）	53.4
妊婦	21.2
高齢者（65歳以上）	11.8

注 1) 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より

注 2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

注 3) 暴露評価に用いたモキシデクチン相当量は、牛及びその他の陸棲哺乳類の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分については JECFA 評価書中の総残留量を、乳については企業より提出された試験結果を基に、基準値×100/71.4（総残留における未変化体の割合）をそれぞれ用いた。

（4）本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

今般の承認事項変更にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	オーストラリア ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02	0.05	1	0.05
羊の筋肉		0.05	0.05	0.05	0.5	0.05
鹿の筋肉		0.02	0.02		1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05				
牛の脂肪	0.5	0.50	0.5	0.9	1	0.5
羊の脂肪		0.50	0.5	0.9	0.5	0.5
鹿の脂肪		0.50	0.5		1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.5				
牛の肝臓	0.1	0.10	0.1	0.2	0.5	0.1
羊の肝臓		0.10	0.1	0.2	0.05	0.1
鹿の肝臓		0.10	0.1		0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.05				
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05		0.5	0.05
羊の腎臓		0.05	0.05		0.05	0.05
鹿の腎臓		0.05	0.05		0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05				
牛の食用部分*	0.1	0.5			0.5	
鹿の食用部分		0.2			0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.1	0.05				
乳	0.04	0.04		0.04	2	0.04

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

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。

*:食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

モキシデクチンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたモキシデクチン相当量 (ppm) ^{*1}	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.05	10.2 ^{*2}	6.5 ^{*2}	13.9 ^{*2}	6.6 ^{*2}
牛の脂肪	0.5	0.665				
牛の肝臓	0.1	0.25	0.0	0.0	0.4	0.0
牛の腎臓	0.05	0.125	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.25	0.1	0.0	0.9	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.125				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.665				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.25	0.3 ^{*3}	0.1 ^{*3}	0.3 ^{*3}	0.3 ^{*3}
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.125				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.25				
乳	0.04	0.06	15.8	19.9	21.9	13.0
計			26.4	26.4	37.2	19.9
ADI 比 (%)			16.0	53.4	21.2	11.8

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1 : モキシデクチン相当量は、牛及びその他の陸棲哺乳類の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分について、JECFA評価書中の総残留量を、乳については企業より提出された試験結果を基に、基準値×100/71.4（総残留における未変化体の割合）をそれぞれ用いた。

*2 : 筋肉又は脂肪のうち、高い基準値のほうを用いた。

*3 : 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成24年 8月21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 6月 3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12月20日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
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26年 3月10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26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐渕 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授
(○:部会長)

答申(案)

モキシデクチン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5
牛の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注2)}	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.04

注1)「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。

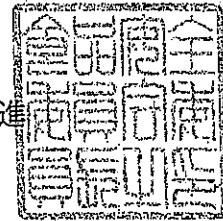
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第206号
平成26年3月10日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年12月20日付け厚生労働省発食安1220第11号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたモキシデクチン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

モキシデクチンの一日摂取許容量を 0.003 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

モキシデクチン

(第2版)

2014年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	5
○要 約	6
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	7
 II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験 (ラット)	9
(2) 薬物動態試験 (牛)	9
(3) 薬物動態試験 (羊)	13
(4) 薬物動態試験 (馬)	14
(5) 血中薬物動態パラメータ (ラット、羊及び牛の比較)	14
(6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較)	15
(7) 肝ミクロソームアッセイ (ラット、牛、山羊、羊、鹿等)	16
2. 残留試験	17
(1) 残留試験 (牛)	17
(2) 残留試験 (牛・乳汁)	20
(3) 残留試験 (羊)	23
(4) 残留試験 (鹿)	25
(5) 残留試験 (馬)	25
3. 遺伝毒性試験	25
4. 急性毒性試験	26
5. 亜急性毒性試験	27
(1) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	27
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(4) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
6. 慢性毒性及び発がん性試験	30

(1) 52週間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
7. 生殖発生毒性試験	31
(1) 1世代生殖毒性試験(ラット)	31
(2) 3世代生殖毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(マウス)	33
(4) 発生毒性試験(ラット)	33
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	34
(6) 発生毒性試験(イヌ)	34
(7) 生殖毒性試験(イヌ) <参考データ>	34
(8) 生殖毒性試験(牛) <参考データ>	34
(9) 発生毒性試験(牛) <参考データ>	35
(10) 発生毒性試験(羊) <参考データ>	35
(11) 発生毒性試験(馬) <参考データ>	35
8. 忍容性試験	35
(1) 1、3及び5倍量投与試験(牛)	35
(2) 5、10及び25倍量投与試験(牛)	35
(3) 2及び5倍量投与試験(羊)	36
9. その他の試験	36
(1) 皮膚一次刺激性試験	36
(2) 眼一次刺激性試験	36
(3) 皮膚感作性試験	37
10. 一般薬理試験	37
11. ヒトにおける知見	37
12. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について	39
(1) CF-1マウス	39
(2) SDラット	40
(3) イヌ	40
(4) ヒト	40
13. P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響について	41
(1) P-糖タンパク質とモキシデクチン動態の関係について	41
(2) モキシデクチンの輸送タンパク質	44
III. 食品健康影響評価	47
1. 國際機関等及び日本における評価	47
(1) JECFAにおける評価	47
(2) EMEAにおける評価	47
(3) 豪州政府における評価	48
(4) FDAにおける評価	48

(5) 日本における評価	48
2. 食品健康影響評価について	48
(1) モキシデクチンの動態におけるP-糖タンパク質の影響について	48
(2) モキシデクチンの毒性について	49
(3) モキシデクチンの乳汁暴露について	50
(4) ADI の設定について	50
表 32 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較	52
別紙：検査値等略称	54
参照	55

〈審議の経緯〉

一第1版一

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照 1）
2012年 8月 21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 0821 第 12 号）、関係資料の接受
2012年 8月 27日 第 444 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 9月 28日 第 143 回動物用医薬品専門調査会
2013年 1月 11日 第 147 回動物用医薬品専門調査会
2013年 3月 1日 第 149 回動物用医薬品専門調査会
2013年 4月 22日 第 472 回食品安全委員会（報告）
2013年 4月 23日 から 5月 22 日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 5月 29日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 6月 3日 第 476 回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

一第2版一

2013年 12月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1220 第 11 号）、関係書類の接受（参照 62、63）
2014年 1月 7日 第 499 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 1月 24日 第 161 回動物用医薬品専門調査会
2014年 3月 3日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年 3月 10日 第 506 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〉

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 利子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

(2013年10月1日から)

山手 丈至 (座長*)

山手 丈至 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

小川 久美子 (座長代理*)

石川 さと子 舞田 正志

青木 博史 能美 健彦

石川 整 松尾 三郎

青山 博昭 舞田 正志

寺本 昭二 山口 成夫

石川 さと子 松尾 三郎

天間 恭介 山崎 浩史

石川 整 宮田 昌明

頭金 正博 吉田 敏則**

川治 聰子 山崎 浩史

能美 健彦 渡邊 敏明

須永 藤子 吉田 和生

福所 秋雄

辻 尚利 吉田 敏則

寺岡 宏樹 渡邊 敏明

* : 2012年8月22日から

* : 2013年10月22日から

** : 2012年10月1日から

〈第149回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

玉井 郁巳

要 約

寄生虫駆除剤である「モキシデクチン」(CAS No. 113507-06-5)について、薬事申請時資料、JECFA 及び EMEA の評価書、豪州政府資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態（乳汁）及び残留（乳汁）の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、牛、羊及び馬）、代謝（ラット、牛、羊及び *in vitro*）、残留（牛、羊、鹿及び馬）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ及び鶏）、亜急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性及び発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、一般薬理の試験成績等である。

モキシデクチンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、食品安全委員会（以下「本委員会」という。）は、モキシデクチンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断した。

モキシデクチンのラットを用いた生殖発生毒性試験の結果から、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による毒性的予想されるが、ヒトではラットと異なり P-糖タンパク質は妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられること及びモキシデクチンの代謝に関するシトクロム P450 3A の分子種は妊娠後期から発現し、出生後もみられていることから、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響はラットほど大きくないと考えた。また、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験（強制経口投与）において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL は、1.5 mg/kg 体重/日であった。

モキシデクチンの神経毒性については、構造的に類似しているイベルメクチンとモキシデクチンの神経毒性を含む毒性発現に差がみられることを考慮しつつ、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候は病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイヌを用いた毒性試験では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性の持続性は弱く、可逆的なものと考え、神経毒性を考慮した追加の安全係数は不要と判断した。

モキシデクチンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験（混餌投与）における用量相関的な体重及び摂餌量の減少であり、NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

本委員会は、この NOAEL に安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.003 mg/kg 体重/日をモキシデクチンの ADI と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：モキシデクチン

英名：Moxidectin

3. 化学名

CAS (No. 113507-06-5)

英名：(6*R*,23*E*,25*S*)-5-*O*-Demethyl-28-deoxy-25-[(1*E*)-1,3-dimethyl-1-butenyl]-6,28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B
(参照 2)

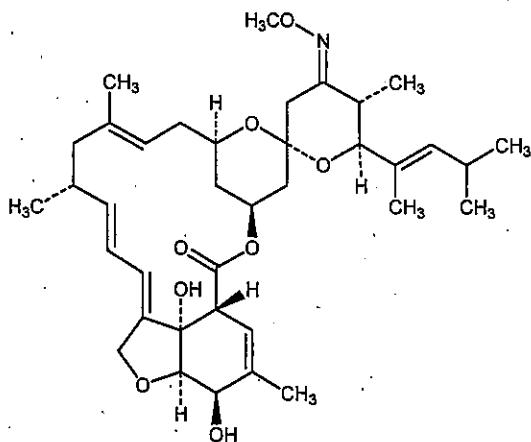
4. 分子式

C₃₇H₅₃NO₈

5. 分子量

639.82

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

モキシデクチンは、牛、羊及び鹿において内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除のために使用される寄生虫駆除剤である。(参照 3) モキシデクチンは、微生物 *Streptomyces cyanogriseus* subsp. *noncyanogriseus* の自然発酵産物であるネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマクロサイクリックラクトンであり、アバメクチン、イベルメクチン及びミルベマイシンと構造的に類似している。(参照 4)

アベルメクチン類は、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作として、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻イオンチャネルに作用して、Cl⁻の膜透過性を増加さ

せ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。また、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 開口型や他のリガンド開口型 Cl^- チャネルとも結合する。(参照 5~8)

海外では、モキシデクチンは、牛及び羊では経口又は皮下投与 (推奨用量 0.2 mg/kg 体重) により、泌乳牛では単回ポアオン投与¹ (推奨用量 0.5 mg/kg 体重) により、馬では単回経口投与 (推奨用量 0.4 mg/kg 体重) により使用される。(参照 9~11)

日本では、動物用医薬品として牛 (搾乳牛を除く。) の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤として承認されている。(参照 13) ヒト用医薬品としての承認はない。

今回、薬事法に基づく動物用医薬品の事項変更承認申請 (搾乳牛への適応拡大) に係る残留基準の設定の評価要請がなされている。

¹ pour-on: 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照 12)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、薬事申請時資料、JECFA 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等をもとに、モキシデクチンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~56)
検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

① 単回経口投与試験 (排泄)

ラット (SD 系、雌雄各 2 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回経口投与 (1.5 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) し、投与後 24、48 及び 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率を調べた。

放射活性は、雌雄それぞれ約 95% 及び 92% が糞中に排泄され、0.7% 未満が尿中に排泄された。呼気中からは放射活性は検出されなかった。(参照 3)

② 単回及び 7 日間経口投与試験 (分布、排泄、代謝)

ラット (雌雄各 5 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回強制経口投与 (1.5 又は 12 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) し、尿、糞及び組織中の放射活性が測定された。また、ラット (雌雄各 15 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを 7 日間経口投与 (1.5 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) し、組織中の放射活性が測定された。

単回経口投与時では、1.5 及び 12 mg/kg 体重/日投与群ともに、投与後 7 日間までに、投与量の 59.7~91.3% の放射活性が糞中に排泄され、2% 未満が尿中に排泄されたことから、主要排泄経路は糞中と考えられた。

モキシデクチンは、脂肪中で他の組織の 20 倍多く残留していたが、7 日間反復投与試験において、蓄積性はみられなかった (no evidence of bioaccumulation)。脂肪、筋肉及び腎臓/肝臓中の消失半減期 ($T_{1/2}$) は、それぞれ 11.5、3.9 及び 2.4 日であった。

(参照 3、14)

放射活性は組織及び糞中から 85~99% が回収され、未変化体であるモキシデクチン (85%) が主要な成分であった。6 種類の微量代謝物 (23-ケト代謝物、いくつかのモノヒドロキシ代謝物、C-14 ヒドロキシメチル代謝物及び C-4 ヒドロキシメチル代謝物) が、肝臓及び糞中でみられた。これらの代謝物は、ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* の代謝試験でも認められた。(参照 3、14)

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 皮下及び静脈内投与試験 (血中動態)

牛に ^{14}C 標識モキシデクチンを皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) したところ、投与 8 時間後に血清中最高濃度 (C_{\max} 、60 $\mu\text{g eq}/\text{kg}$) に達した。 $T_{1/2}$ は未変化体のモキシデクチンに基づくと 56 時間であり、標識放射活性に基づくと 76 時間であった。静脈内投与 (0.2 mg/kg 体重) 時では、 $T_{1/2}$ に差はみられなかった。(参照 3)

② 皮下投与試験（分布、排泄、代謝）

牛（ヘレフォード種、去勢雄、1頭/時点及び対照群）に¹⁴C標識モキシデクチン注射剤を単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、尿、糞及び組織中の放射活性及び代謝物が測定された。

尿、糞、カーカス及びその他の構成物から回収された放射活性並びに総回収率を表1に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪（背部及び腹部）中の総放射活性濃度及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合を表2に示した。

全試料中から回収された総放射活性は、投与7、14及び28日後にそれぞれ投与量の73%、71%及び77%を占めた。排泄の主要経路は糞中であり、各時点でそれぞれ投与量の32%、41%及び58%を占めた。放射活性の最大3%が尿中から回収された。脂肪中の総放射活性濃度は他の主要な組織中（筋肉、腎臓及び肝臓）よりも10~40倍高かった。総放射活性の抽出率は、全組織及び糞中で90%を超え、結合型残留物はないことが示された。モキシデクチン及び7種の代謝物がいずれの時点においても全組織中で検出された。残留物中では未変化体のモキシデクチンが主要な成分で、脂肪中の総放射活性の75~90%を占めた。2種の代謝物（C-29/C-30ヒドロキシメチル代謝物及びC-14ヒドロキシメチル代謝物）のみが、いずれの時点においても全組織中で総放射活性の5%を超えて検出された。残りのわずかな代謝物は、全てモノヒドロキシ代謝物及びジヒドロキシ代謝物であった。（参照14~16）

表1 牛における¹⁴C標識モキシデクチンの皮下投与（0.2 mg/kg 体重）後の投与量に対する放射活性回収率（%）

試料	投与後日数（日）		
	7	14	28
尿	0.8	1.8	3.0
糞	32.2	41.3	58.1
カーカス	29.8	17.6	11.6
その他構成物	9.9	10.0	4.2
計	72.7	70.7	76.9

表2 組織中の総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合（%）

試料	投与後日数（日）			$T_{1/2}$ （日）
	7	14	28	
肝臓	109 (48)	77 (40)	31 (36)	11.4
腎臓	42 (74)	38 (71)	13 (77)	11.8
腰部筋肉	21 (62)	10 (50)	4 (50)	9.0
腹部脂肪	898 (95)	636 (88)	275 (91)	14.3
背部脂肪	495 (83)	424 (76)	186 (86)	12.2
投与部位	1,118	563	127	—

() 内に総放射活性に対するモキシデクチンの割合（%）を示した。

③ 皮下投与試験（分布、代謝）

牛（イングリッシュ交雑種、去勢雄 1頭及び雌 2頭/時点及び対照群）に ^{14}C 標識モキシデクチン注射剤を単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、投与 3、7、14 及び 28 日後の投与部位、大網及び背部脂肪中の総放射活性が放射分析（定量限界 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）により測定された。また、脂肪中の代謝物及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合が高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。

大網及び背部脂肪中の総放射活性の抽出率は全例で 99～100% であり、モキシデクチンが主要な成分として同定された。モキシデクチンは大網脂肪中の総放射活性の 84%（去勢雄）及び 83%（雌）並びに背部脂肪中の総放射活性の 80%（去勢雄）及び 81%（雌）を占めた。全体では、モキシデクチンが脂肪中の総放射活性の 82% を占めた。2 種のモノヒドロキシ代謝物（C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物）は、総放射活性の 10% 未満であった。（参照 14）

④ 皮下投与試験（乳汁中排泄）

牛にモキシデクチンを皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、乳汁中濃度が測定された。

乳汁中のモキシデクチン濃度は、投与翌日の朝及び午後の搾乳時点でそれぞれ 103 及び 132 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。乳汁中濃度は投与 7 日後で 23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、投与 21 日後で 10 未満～12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であったが、投与 22 日後には 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満となつた。（参照 3）

⑤ ポアオン投与試験（排泄）

牛（去勢雄、3 頭/時点）に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、尿及び糞中の総放射活性が測定された。

尿中放射活性濃度を表 3 に示した。尿中排泄は、糞中に比べてかなり低かった。尿中放射活性は投与 2 及び 9 日後では検出限界（2 $\mu\text{g eq/L}$ ）未満であったが、その後、投与 10～14 日後では、3 例中 2 例（#745 及び #737）では検出された。（参照 15）

表 3 牛における ^{14}C 標識モキシデクチンの単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の
尿中放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/L}$ ）

個体識別番号	投与後日数（日）					
	0-9	10	11	12	13	14
#741	<2	<2	<2	<2	<2	<2
#745	<2	18	11	12	7	5
#737	<2	2	2	<2	2	<2

⑥ ポアオン投与試験（分布、代謝）

牛（ヘレフォード種、去勢雄、6 頭/投与群、2 頭/対照群）に ^{14}C 標識モキシデクチン製剤を背線に沿って単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、尿、糞及び組織（肝臓、腎臓、腰部筋肉、背部脂肪及び大網脂肪）中の総放射活性が放射分析（検出限界 2 $\mu\text{g eq/kg}$ ）により測定された。また、組織及び糞中の代謝物が HPLC により測定された。

投与 2 及び 14 日後の各組織中の総放射活性濃度を表 4 に示した。投与 2 日後の総放射活性濃度は、非常に低く、代謝物の同定はできなかった。

総放射活性の抽出率は、糞中 (90%) で組織中 (86%) よりも高かった。

大網及び背部脂肪中の残留物はモキシデクチンが主要な成分で、総放射活性の 75%超を占めた。一つの代謝物で脂肪中の総放射活性の 5%を超えるものはみられなかった。他の組織では 5 種の微量代謝物が検出され、¹⁴C 標識モキシデクチン注射剤を用いた投与試験 [II.1. (2) ②及び③] で同定されたものと同様の 2 種のモノヒドロキシ代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) が多かった。(参照 3, 14)

肝臓、腎臓及び筋肉中ではモキシデクチンはそれぞれ総放射活性の 39%、55%及び 39%を占めた。C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物は、投与 14 日後の肝臓中の総放射活性のそれぞれ 11%及び 17%を占めた。これらの代謝物は腎臓及び筋肉でも同定されたが、濃度は 2 µg eq/kg 以下であった。

糞抽出物 (11 日後) では総放射活性の 51%がモキシデクチンであり、主要代謝物の C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物は 9%であった。他の代謝物はそれぞれ総放射活性の 5%未満であった。尿中では総放射活性の 0.1%がモキシデクチンであった。尿中では代謝物の 25%を占めるジヒドロキシ代謝物が主要な成分であったが、これは糞及び組織中には少量であった。(参照 17)

表 4 牛における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の各組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

試料	投与後日数 (日)	
	2	14
肝臓	2~4	5~26
腎臓	<2	3~18
筋肉	<2	<2~3
大網脂肪	7~10	33~259
背部脂肪	<2~7	12~129

⑦ ポアオン投与試験 (乳汁中排泄、代謝)

泌乳牛 (ホルスタイン種、妊娠初期及び後期各 3 頭) に ¹⁴C 標識モキシデクチン製剤をポアオン投与 (0.75 mg/kg 体重 (1.5 倍量)) し、投与直後から 10 日後まで約 12 時間間隔で 1 日 2 回、乳汁を採取した。総放射活性が直接シンチレーションカウンター (定量限界 4 ppb) により、代謝物が HPLC により測定された。

乳汁中総放射活性の最高濃度は、6 例中 5 例で投与 5~7 日後にみられ (5~31 ppb)、6 例中 1 例では投与 9 日後にみられた。

乳汁中放射活性の最高濃度を示した 6 例中 4 例の乳汁を HPLC により測定したところ、総放射活性の抽出率は、88~99%の範囲であり、モキシデクチンは総放射活性の平均 77%を占めた。2 種の代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) は、総放射活性の 5%未満であった。(参照 18)

(8) ポアオン投与（乳汁中、分布）

泌乳牛（ホルスタイン種、平均体重 705 kg、泌乳中期及び後期、5頭/群、平均乳量 19 L/日）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、試験群1は群飼いし、試験群2は対象動物が畜体表面を舐める行動がないように投与後5日間個別に飼育し、その後群飼いした。投与0.5、1、2、4、5、7、9、11及び15日後の血漿及び乳汁（1日2回搾乳）を採取し、モキシデクチン濃度がHPLCにより測定された。

薬物動態パラメータを表5に示した。試験群1では試験群2に比べて、血漿及び乳汁中の T_{max} の短縮及び AUC_{0-5} の増加並びに乳汁中の $T_{1/2}$ の延長がみられた。これらのことから、他のマクロサイクリックラクトンのポアオン製剤における報告と同様に、牛が畜体表面を舐める日常行動が被験物質の吸収に大きく影響していることが認められた。（参照62、63）

表5 牛におけるモキシデクチン製剤単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の
薬物動態パラメータ

試料	試験群*	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (日)	$T_{1/2}$ (日)	AUC_{0-5} (ng·日/mL)	AUC_{0-15} (ng·日/mL)	回収率 (%)
血漿	1	8.66±5.70	2.80±1.30#	3.86±1.40	25.7±17.6#	44.0±28.5	—
	2	3.93±1.80	7.00±0.01	2.87±0.70	2.90±0.80	19.7±8.30	—
乳汁	1	13.6±7.60	3.20±1.10###	4.01±1.20#	84.0±19.9#	57.1±29.0	0.21±0.09
	2	15.3±7.80	9.00±0.01	2.20±0.80	7.79±1.70	64.5±30.0	0.25±0.09

n=5

*：試験群1 舐める行動の制限なし。試験群2 投与後5日間舐める行動の制限あり。

—：実施せず、 #：p<0.05、 ##：p<0.01、 ###：p<0.001

(3) 薬物動態試験（羊）

① 経口、静脈内及び皮下投与試験（吸収）

羊に ^{14}C 標識モキシデクチンを経口、静脈内又は皮下投与（0.2 mg/kg 体重）したところ、経口投与時では投与9時間後に C_{max} ($9 \mu\text{g eq/kg}$) に達し、 $T_{1/2}$ は、19.5時間であった。静脈投与時では $T_{1/2}$ は26時間であった。経口及び静脈内投与に関する相対的な薬物濃度曲線下面積（AUC）から経口投与の吸収率は約23%と考えられた。皮下投与時では、 C_{max} は $12 \mu\text{g eq/kg}$ 、 $T_{1/2}$ は8時間であり、平均吸収率は76%であった。（参照3）

② 経口投与試験（排泄、代謝）

羊（8頭）に ^{14}C 標識又は放射標識モキシデクチンを単回経口投与（0.2 mg/kg 体重）した結果、投与量に対する総回収率は、糞で52%及び尿で1%未満であった。（参照3）

(4) 薬物動態試験（馬）

① 静脈内投与試験（吸収）

馬（3頭）に¹⁴C標識モキシデクチンを単回静脈内投与（0.4 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

血清中放射活性濃度は投与2分後に3.3 µg eq/g であったが、それ以降は減少し、投与168時間後には0.03 µg eq/g となった。モキシデクチンの全身クリアランスは0.036 L/h · kg 体重であり、その平均分布容積（Vd）は4.14 L/kg 体重であった。これらの二つのパラメータからT_{1/2}が79.09時間と算出された。（参照11）

② 経口投与試験（吸収、代謝）

馬（3頭）に¹⁴C標識モキシデクチンを単回経口投与（0.4 mg/kg 体重）し、組織中の総放射活性及び代謝物が測定された。

平均血清中総放射活性は投与6時間後にC_{max}（0.134 µg eq/g）に達した。吸収率（oral availability）は40.05%であった。T_{1/2}は静脈内投与時にみられたものと同程度であった。

投与168時間以内に総放射活性の77.3%が排泄され、77%が糞中への排泄、0.3%が尿中への排泄であった。糞中では総放射活性の約70%がモキシデクチンであり、その他4種類の微量な水酸化代謝物が糞中にみられた（それぞれの割合は糞中総放射活性の0.28~3.45%）。これらの代謝物は主にC-14、C-24及び/又はC-28位における酸化により生じていた。

放射活性の大部分は組織中から抽出可能であった（96~100%）。投与168時間後の総放射活性濃度は肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においてそれぞれ112、40、10及び690 µg eq/kg であった。この時点における総放射活性に対するモキシデクチンの割合は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中でそれぞれ61%、78%、48%及び87%であった。組織中から最大6種類の代謝物が分離され、そのうち5種類が同定された。主要代謝物は、肝臓、腎臓及び筋肉中ではそれぞれ総放射活性の10%、3%及び14%以下であったが、脂肪中では認められなかった。（参照11）

(5) 血中薬物動態パラメータ（ラット、羊及び牛の比較）

牛、羊及びラットに¹⁴C標識又は³H標識モキシデクチンを経口又は皮下投与し、全血中の放射活性が測定された。

吸収率、C_{max}及び最高濃度到達時間（T_{max}）を算出し表6に示した。皮下投与後、牛では¹⁴C標識モキシデクチンは完全に吸収され、羊ではわずかに吸収率が低かった（投与量の76%）。血中濃度は投与10時間後までにC_{max}に達したが、T_{1/2}は長かった。牛に2倍量の³H標識モキシデクチンを皮下投与したところ、T_{1/2}はより長くなった（140時間）。羊及びラットにおける経口投与後では、吸収率は大幅に低かった。牛の全血、血清及び血餅における総放射活性の比較により、基本的に全ての放射活性は血清画分に結合していることが示された。（参照15）

表 6 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの単回経口又は皮下投与後の全血中モキシデクチンの薬物動態パラメータ（平均±SD）

動物種	ラット	羊*	羊	牛
投与経路	経口	経口	皮下	皮下
投与量(mg/kg 体重)	0.2	0.2	0.2	0.2
被験動物数	9 (雄5、雌4)	2 (去勢雄)	3 (去勢雄)	3 (去勢雄)
吸収率 (%)	18.6±4.6	24.4、21.0	75.9±18.3	103.3±12.0
C _{max} (μg eq/L)	13.1±2.3	8、9	12.3±1.2	47.7±9.3
T _{max} (h)	4.8±1.2	10、8	8.0±2.0	7.3±4.2
T _{1/2} (h)	雄23、雌45	18、21	88	75±19

* : 2頭のそれぞれの値

(6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較)

ラット、牛及び羊に標識モキシデクチンを経口、ドレンチ、皮下又はポアオン投与し、組織中の代謝物の割合が測定された。

結果を表7にまとめた。放射活性は組織及び糞中から有機溶剤 (アセトニトリル、メタノール) 及び水で抽出された。全例で総放射活性の大部分 (86~95%) が抽出されたことから、結合型残留物は微量であることが示された。(参照 15)

表 7 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの投与後の各組織中の総放射活性に対するモキシデクチン及び代謝物の割合 (%)

動物種	ラット		牛	羊	
投与経路	経口	皮下	ポアオン	ドレンチ	
投与量 (mg/kg 体重)	1.5	0.2	0.5	0.2	
投与後時間 (日)	7	14	14	7	
モキシデクチン	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	55.9 37.2 63.9 86.4	40.3 71.1 50.0 76.4	39 55 39 76*、81†	51 52 92 91
C-14 ヒドロキシメチル代謝物	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	7.5 2.6 1.4 1.0	11.7 5.3 7.7 1.7	17 7 11 2*、2†	6 4 <1 1
23-ケト代謝物	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	0.7 <0.1 <0.1 0.15	nd nd nd nd	nd nd nd nd	nd nd nd nd
C-4 ヒドロキシメチル代謝物	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	7.5 2.9 4.2 6.9	nd nd nd nd	nd nd nd nd	nd nd nd nd

C-29/C-30 ヒドロキシ メチル代謝物	肝臓	<0.1	9.1	11	12
	腎臓	<0.1	2.6	5	12
	筋肉	<0.1	4.9	10	<1
	脂肪	<0.1	1.7	2*、3†	2

* : 大網脂肪、 † : 背部脂肪、 nd : 検出限界未満

(7) 肝ミクロソームアッセイ (ラット、牛、山羊、羊、鹿等)

ラット、牛、山羊、羊及び鹿 (各4匹又は頭) の肝臓を用いて ¹⁴C 標識モキシデクチンの肝ミクロソームアッセイを実施し、得られた代謝物を HPLC により測定して、各動物種における代謝プロファイルが比較された。

結果を表8に示した。モキシデクチンが主要成分であった。各動物種間において代謝物の違いは小さかった。ラット、山羊及び鹿では、総放射活性の 10%を超える代謝物はみられなかった。(参照 19、20)

表8 各動物種の肝ミクロソームを用いた ¹⁴C 標識モキシデクチンの
インキュベーション後の代謝プロファイルの比較

ピーク番号	保持時間 (分)	ラット (%)	牛 (%)	山羊 (%)	羊 (%)	鹿 (%)
1	3.52	1.12	1.84	6.11	1.69	9.34
2	4.73	0.73	3.16	2.29	2.65	4.83
3	5.85	0.19	0.24	0.21	0.10	0.38
4	6.18	0.24	0.39	0.07	1.10	0.09
5	7.41	0.12	0.10	0.31	0.72	0.60
6	8.61	3.07	13.12	5.15	21.25	1.77
7	9.92	1.19	0.61	2.70	0.21	1.61
8	10.72	0.80	2.11	1.01	2.84	0.85
9	11.51	0.06	3.72	—	1.61	1.08
10	12.70	0.51	1.09	0.85	0.22	1.53
11	14.00	0.18	0.48	0.74	0.21	2.12
12	24.62	0.94	2.01	0.90	2.78	1.24
13 (モキシデクチン)	32.42	90.87	70.25	78.63	65.06	69.18
14	40.50	0.48	0.86	1.04	—	5.41

山羊及び鹿では、*in vivo*でのモキシデクチンの薬物動態試験は実施されなかった。*in vitro*試験 (肝ミクロソームアッセイ) において、得られた代謝物が全ての反する動物種において同様であることが確認された。(参照 21)

ラット、ウサギ、牛、山羊、羊、鹿及び豚の肝臓を用いて、¹⁴C 標識モキシデクチンの肝ミクロソームアッセイを実施し、得られた代謝物を HPLC により測定して、各動物種における代謝プロファイルが比較された。

羊で最も広範な代謝がみられ、豚ではあまり代謝されなかった。C-29 ヒドロキシメチ

ル代謝物が検出され、豚では総残留物の 0.4%、羊では 19.3% を占めた。(参照 22)

フェノバルビタールを投与した羊 (Lacaune 種、雌雄各 2 頭/群) 及びリファンピシンを投与したウサギ (NZW 種、3 四/群) 並びにそれぞれの対照の動物の肝ミクロソームを用いて、種々のシトクロム P450 阻害剤 (ピペロニルブトキシド、メチラポン、クロトリマゾール又は α -ナフトフラボン) による ^{14}C 標識モキシデクチンの代謝物の生成量に対する影響を比較し、モキシデクチンの代謝に係るシトクロム P450 の分子種について検討したところ、 ^{14}C 標識モキシデクチンの代謝ではシトクロム P450 3A が重要であることが確認された。(参照 22)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 皮下投与試験

- a. 牛 12 頭 (去勢雄、3 頭/時点) に ^3H 標識モキシデクチンを単回皮下投与 (約 0.4 mg/kg 体重 (2 倍量)) し、投与 7、14、28 及び 49 日後の組織中の総残留濃度が測定された。
結果を表 9 に示した。(参照 15、16)

表 9 牛における ^3H 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (約 0.4 mg/kg 体重) 後の各組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)			
	7	14	28	49
肝臓	148	97	47	17
腎臓	92	46	21	<10
筋肉	29	39	<10	<4
大網脂肪	974	778	350	181
背部脂肪	920	685	359	182
投与部位	6,220	570	667	35

- b. 牛 (去勢雄及び雌各 18 頭、6 頭/時点) にモキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、投与 14、21、28、35、42 及び 49 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 10 に示した。(参照 15)

表 10 牛におけるモキシデクチンの単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)					
	14	21	28	35	42	49
肝臓	14	15	<10	<10	<10	<10
腎臓	27	29	22	19	<10	11
背部脂肪	275	243	225	153	77	141
投与部位	3,269	3,848	4,019	2,332	1,326	1,178

c. 牛（アンガス交雑種、去勢雄、6頭/時点/投与群、3頭/対照群）にモキシデクチンを単回及び反復（28日毎4回）皮下投与（いずれも0.2mg/kg体重/日）し、反復投与群では最終投与14、21、28及び35日後、単回投与群では投与14及び35日後の腰部筋肉及び背部脂肪中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表11に示した。筋肉では、反復投与時の最終投与14日後の1例のみで定量限界（10μg/kg）を超える値（13μg/kg）がみられた。（参照16）

表11 牛におけるモキシデクチンの反復及び単回皮下投与（0.2mg/kg体重/日）後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度（μg/kg）

投与回数	試料	最終投与後日数（日）			
		14	21	28	35
反復 (28日毎4回)	筋肉（平均値）	<10～13*	<10	<10	<10
	脂肪（平均値）	247	193	85	37†
単回	筋肉（平均値）	<10			<10
	脂肪（平均値）	171			20

（回収率補正なし）

n=6

*：6例中5例からは検出されなかった。

†：非検出残留については5μg/kgの平均値を計算に使用した。

② ポアオン投与試験

a. 牛にモキシデクチン（0.5%製剤）を単回ポアオン投与（モキシデクチンとして0.5mg/kg体重）し、投与7、14、21及び28日後の血漿及び組織中のモキシデクチン濃度がHPLC（蛍光検出、検出限界10μg/kg又はL）により測定された。

結果を表12に示した。脂肪からはいずれの時点においても全例で70～120μg/kgが検出されたが、他の試料ではいずれの時点においても検出限界未満であった。（参照17）

表12 牛におけるモキシデクチン（0.5%製剤）の単回ポアオン投与（0.5mg/kg体重）後の血漿及び組織中のモキシデクチン濃度（μg/kg又はL）

試料	投与後日数（日）			
	7	14	21	28
血漿	<10	<10	<10	<10
肝臓	<10	<10	<10	<10
腎臓	<10	<10	<10	<10
小腸	<10	<10	<10	<10
筋肉	<10	<10	<10	<10
脂肪	93±15*	97±21	100±27	80±10

*：平均±SD

b. 牛（ヘレフォード種、7～8か月齢、去勢雄及び雌、3頭/時点/投与群、3頭/対照群）にモキシデクチン（0.5%製剤）を単回ポアオン投与（モキシデクチンとして0.5mg/kg体重）し、投与7、14、21、28及び35日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定さ

れた。

結果を表 13 に示した。脂肪中濃度は他の組織よりも高く、徐々に低下し、投与 35 日後に定量限界 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) 未満となった。(参照 17)

表 13 牛におけるモキシデクチン (0.5% 製剤) の単回ポアオン投与 ($0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重)
後の各組織中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)				
	7	14	21	28	35
肝臓	$11 \pm 2.1^*$	<10	<10	NT	NT
腎臓	<10	<10	NT	NT	NT
筋肉	<10	<10	NT	NT	NT
脂肪	21.0 ± 12.3	36.4 ± 11.8	31.0 ± 2.9	10.1 ± 0.3	<10

* : 平均±SD、 NT : 分析せず

c. 牛 (アンガス及びアンガス交雑種、15か月齢未満、6頭/時点/投与群、3頭/対照群) にモキシデクチン (0.5% 製剤) を単回ポアオン投与 (モキシデクチンとして $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重) し、投与 3、7、10、14 及び 21 日後に脂肪 (腹腔内及び背部) 及び筋肉 (腰部及び脚部) 中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 14 に示した。筋肉中濃度はいずれの時点でも定量限界 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。脂肪中濃度は時間の経過とともに減少した。(参照 14、17)

表 14 牛におけるモキシデクチン (0.5% 製剤) の単回ポアオン投与 ($0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重)
後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)				
	3	7	10	14	21
腰部筋肉	<10	<10	<10	<10	<10
脚部筋肉	<10	<10	<10	<10	<10
背部脂肪	$56 \pm 32^*$	63 ± 18	63 ± 69	<10~65	<10~50
腹腔内脂肪	<10~211	71 ± 27	65 ± 69	<10~70	31 ± 17

* : 平均±SD

n=6

d. 牛のモキシデクチンのポアオン投与 ($0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重) による残留試験が 2 試験 (豪州及び米国) 実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 及び 42 日後までの組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表 15 に示した。投与 7 日後の肝臓の 1 例 ($11 \mu\text{g}/\text{kg}$) を除き、筋肉、肝臓及び脂肪中濃度は定量限界 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。(参照 15)

表 15 牛におけるモキシデクチンのポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の
脂肪中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試験	投与後日数 (日)					
	7	14	21	28	35	42
豪州	21	36	31	10	<10	
米国	N/A	92	106	77	65	67

N/A: 該当なし (not applicable)

- e. 牛 (ヘレフォード種、雌雄、5 又は 3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にモキシデクチン (0.5% 溶液) を反復ポアオン投与 (0.5 又は 1.0 (2 倍量) mg/kg 体重/日、21 日間隔で 5 回投与) し、最終投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の肝臓、背部脂肪及び腎臓周囲脂肪中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 16 に示した。(参照 16、17)

表 16 牛におけるモキシデクチン (0.5% 溶液) の反復ポアオン投与 (0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日) 後の肝臓及び脂肪中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

投与量 (mg/kg 体重/日)	動物数 (頭/時点)	試料	最終投与後日数 (日)					
			1	7	14	21	28	35
0.5	5	肝臓	4	11	8	5	4	2
		脂肪	56	141	163	94	88	41
1.0	3 又は 5*	肝臓	41	39	34	11	8	7
		脂肪	393	386	337	164	132	92

(回収率の補正なし)

* : 最終投与 28 及び 35 日後に測定した動物数のみ 5 例

(2) 残留試験 (牛・乳汁)

① 皮下投与試験

- a. 泌乳牛 (4 頭) にモキシデクチンを皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、投与後 25 日間の乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。

乳汁中濃度は投与 1 日後に最大 (60~201 $\mu\text{g}/\text{kg}$) となり、投与 14 日後までに 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満まで低下し、投与 23 日以降は検出されなくなった (定量限界 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。 (参照 15)

- b. 妊娠後期の乾乳牛 (33 頭) にモキシデクチンを分娩 1~67 日前の間の異なる時点での皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、分娩後の最初の 7 日間の乳汁及び生まれた子牛の出生後 24 時間以内の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

分娩 2、3 及び 4 日後の乳汁中濃度の 99% 上限信頼限界を表 17 に示した。分娩 2、3 及び 4 日後の乳汁中濃度は、分娩 5、6 及び 7 日後 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 近傍又は未満) よりも有意に高かった。

子牛の脂肪中における 99% 上限信頼限界の範囲は、分娩前 14 日以内に投与された牛から生まれた子牛の 122 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から、分娩前 70 日に投与された牛の 62 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までであった。筋肉、肝臓及び腎臓中では残留はみられなかった。(参照 15)

表 17 分娩前の牛におけるモキシデクチンの皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の
分娩 2~4 日後の乳汁中のモキシデクチン濃度の 99% 上限信頼限界

投与時点	分娩前日数 (日)								
	14	21	28	35	42	49	56	63	70
分娩 2~4 日後の乳汁における 99% 上限信頼限界 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	32	30	27	24	21	19	16	13	10

② ポアオン投与試験

a. 泌乳牛（ホルスタイン種、経産及び初産牛各 4 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（モキシデクチンとして 0.5 mg/kg 体重）し、投与後 10 日間、乳汁を採取し、個体毎及び投与日毎にプールされた乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC（定量限界 10 ppb）により測定された。

個体毎のプール試料の最高濃度は、投与 2~5 日後にみられ、その濃度は 10~22 ppb であった。投与 6 日後までに、1 例のみが定量限界未満となった。8 例をプールした乳汁中濃度は投与 2 日後に最高値（14.2 ppb）を示した。（参照 18）

b. 乳牛の妊娠後期にモキシデクチン（0.5% 製剤）をポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与 21 日後までに生まれた子牛の肝臓及び脂肪並びに投与牛の乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC（蛍光検出、検出限界 2 ppb）により測定された。子牛（18 頭）を生後 24 時間以内に母牛より離し、投与牛のプールした初乳（分娩 1 日の乳汁）を投与し、生後 3~4 日（1 頭のみ 5 日）で試験に用いた。乳汁については、投与 11 日後までに分娩した牛 9 頭から、分娩 1（24 時間以内、初乳、1 日目）、2、3、4 及び 7 日後に採取した。

モキシデクチンは、投与 3 日後の母牛から生まれた子牛の脂肪（146 ppb）及び肝臓（10 ppb）の両方に高く残留していた。モキシデクチン濃度は、投与から出生までの時間が長くなるにつれ低下し、投与 11~21 日後の母牛から生まれた子牛では、全例の肝臓中で検出限界（2 ppb）未満となった。脂肪中濃度は、投与 21 日後の母牛から生まれた子牛では 11 ppb であった。

乳汁中最高濃度が投与 3~6 日後の期間にわたり検出された。投与 3 日後に分娩した 1 例における初乳中濃度は、16 ppb であった。投与 4~6 日後の 4~6 例の初乳では濃度は平均約 11 ppb であった。（参照 18）

c. 乳牛（ホルスタイン種、8 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与前及び投与後 28 日間、12 時間毎に 1 日 2 回採取して、乳汁及び乳脂肪中のモキシデクチン濃度が HPLC（蛍光検出、乳汁の定量及び検出限界 10 及び 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、乳脂肪の定量限界 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）により測定された。

乳汁中濃度は投与後 2~9 回目の搾乳時点において 10~26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、投与後 3 回目の時点では 5 例で定量可能であった。投与後 13 回目の時点の乳汁中では定量限界未満となった。

乳脂肪中濃度は、投与後 10 及び 11 回目の搾乳時点の 8 例中 7 例において 110~260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であったが、8 例中 1 例は定量限界未満であった。投与後 20 及び 21 回目の時点の乳脂肪中濃度は全例で定量限界未満であった。(参照 10)

d. 泌乳牛（ホルスタイン種、3 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与直前及び投与後 7 日間、1 日 2 回（10 及び 14 時間毎）、それ以降は投与 14 日後まで 1 日 1 回（午後）採取して、乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。

乳汁中濃度は投与後 3 回目の搾乳時点の 2 例で定量できた（13 及び 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。乳汁中の最高濃度は投与後 11 回目の時点でみられ、それぞれ 25、30 及び 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。投与後 21 回目（投与 10 日後）以降の乳汁中濃度は 1 例（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を除き、定量できなかった（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満）。(参照 10)

e. 泌乳牛（フリージアン種、6 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与後 21 日間、1 日 2 回（10 及び 14 時間毎）採取して、乳汁及び乳脂肪中のモキシデクチン濃度が HPLC（蛍光検出、定量及び検出限界はそれぞれ 0.4 及び 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）により測定された。

乳汁中濃度は、投与後 1 回目の搾乳時点で 1.37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。投与後 3、5 及び 7 回目の時点ではそれぞれ 16、15.9 及び 7.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった。試験期間中の各乳汁中濃度は 0.4~33.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であり、投与後 2~20 回目までの間に相当量が定量された。

乳脂肪中濃度は、投与後 5、6、19 及び 21 回目の時点でそれぞれ 15.98、9.55、2.83 及び 1.72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。(参照 10)

f. 泌乳牛（体重 545~745 kg、22 頭、投与開始前 5 日間の乳量 14.3~30.4 kg/日）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与後 10 日間、1 日 2 回（朝 5 時及び夕方 15 時頃）搾乳して、乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC により測定された。

結果を表 18 に示した。乳汁中濃度は、投与 60 時間後（19.1 ng/mL）に最高となり、投与 240 時間後には 3.9 ng/mL となった。(参照 62、63)

表 18 牛におけるモキシデクチン製剤単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の乳汁中のモキシデクチン濃度（ng/mL）

投与後時間	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
平均濃度*	<LOD	6.0	11.4	15.3	19.1	17.4	16.7	16.5	17.2	11.7
投与後時間	132	144	156	168	180	194	204	216	228	240
平均濃度*	12.1	9.7	10.4	7.8	7.7	5.6	6.4	4.9	4.8	3.9

<LOD：検出限界（0.1 ng/mL）未満

*：平均濃度は、LOD 未満のデータは除外し、定量限界（1.0 ng/mL）未満の値は実測値を用いて算出した。

(3) 残留試験(羊)

① 皮下投与試験

a. 羊(去勢雄、1頭/時点)に¹⁴C標識モキシデクチンを単回皮下投与(0.4 mg/kg 体重(2倍量))し、投与7、14、28及び36日後の組織中の総残留濃度が測定された。

結果を表19に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。

脂肪中の総残留濃度が投与28日後より投与36日後で高かった。(参照15)

表 19 羊における¹⁴C標識モキシデクチンの単回皮下投与(0.4 mg/kg 体重)後の各組織中総残留濃度(μg eq/kg)

試料	投与後日数(日)			
	7	14	28	36
肝臓	118	83	16	12
腎臓	54	24	<10	<10
筋肉	27	23	<10	<10
大網脂肪	934	448	49	87
背部脂肪	819	363	44	79

b. 子羊(交雑種、約9か月齢、去勢雄及び雌各3頭/時点)にモキシデクチン(1.0%注射剤)を1回又は2回皮下投与し、組織中のモキシデクチン濃度が測定された。第2回投与は第1回投与10日後の反対側の頸部に行った。

結果を表20に示した。筋肉中の最大濃度は、第1回投与10日後で63 μg/kg(平均41 μg/kg)であった。その後、第2回投与を行っても40 μg/kgを超える残留値を示した個体はみられなかった(第1回投与20~50日後)。脂肪及び投与部位中では、少なくとも投与50日後まで残留していた。(参照9、15、23)

表 20 子羊におけるモキシデクチン(1.0%注射剤)の1回又は2回皮下投与後の組織及び投与部位中のモキシデクチン濃度(μg/kg)

試料	第1回投与後日数(日)				
	10*	20†	30†	40†	50†
肝臓	21±8	29±8	<10~25	<10~13	<10~12
腎臓	<10~18	21±5	<10~17	<10	<10~16
筋肉	41±20	29±6	<10~32	<10~15	<10~22
脂肪	222	324±89	234±41	139±42	164±69
第1回投与部位	1,542±700	652±697	551±377	125±41	177±96
第2回投与部位		1,353±1,176	660±234	207±106	185±127

*: 1回投与群、 †: 2回投与群

② 経口(ドレンチ)投与試験

a. 羊(去勢雄、3頭/時点)に¹⁴C標識モキシデクチンを単回経口(ドレンチ)投与(0.4 mg/kg 体重)し、投与7、14、28及び36日後の組織中総残留濃度が測定された。

結果を表21に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。

脂肪中の総残留濃度は投与28日後より投与36日後で高く、同様の結果が皮下投与試

験 [II.2.(3) ① a.]においてもみられている。(参照 15)

表 21 羊における¹⁴C 標識モキシデクチンの単回経口(ドレンチ)投与
(0.4 mg/kg 体重)後の総残留濃度(μg eq/kg)

試料	投与後日数(日)			
	7	14	28	36
肝臓	79	45	<10~17	23
腎臓	22	18	<10	<10
腰部筋肉	12	<10~11	<10	<10
大網脂肪	411	351	79*	183*
背部脂肪	345	284	62*	171*

*:これらの組織は再測定し、投与 36 日後の値の高いことが確かめられている。

- b. 羊を用いたモキシデクチンの経口(ドレンチ)(0.2 mg/kg 体重)投与試験が 2 試験(豪州及び米国)実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 又は 42 日後までの組織中のモキシデクチン濃度が HPLC(検出限界 10 μg/kg)により測定された。
脂肪中濃度を表 22 に示した。肝臓、腎臓及び筋肉からは残留は検出されなかった。(参照 15)

表 22 羊におけるモキシデクチンの経口(ドレンチ)投与(0.2 mg/kg 体重)後の
脂肪中のモキシデクチン濃度(μg/kg)

試験	試料	投与後日数(日)					
		7	14	21	28	35	42
豪州	大網脂肪(平均)	66	80	44	29	N/A	N/A
米国	背部脂肪(範囲)	N/A	25~58	<10~23	<10~26	<10	<10

N/A:該当なし(not applicable)

- c. 離乳羊(交雑種、雌雄、3頭/時点/投与群、2頭/時点/対照群)にモキシデクチン(0.1%又は0.2%製剤)を単回経口(ドレンチ)投与(0.2 mg/kg 体重)し、投与 7、14、20 及び 28 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。測定結果は全投与群の平均値で示された。

結果を表 23 に示した。組織中残留に性差はみられなかった。(参照 24)

表 23 羊におけるモキシデクチン (0.1%又は 0.2%製剤) の単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)			
	7	14	20	28
肝臓	<10	<10	NA	NA
腎臓	<10	<10	NA	NA
筋肉	<10	<10	NA	NA
脂肪	65.7±14.6	79.7±19.6 *	44.4±19.5	28.6±15.4

n=6 *のみ n=5

NA: 投与 7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓中の残留濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であったため、投与 20 及び 28 日後の試料については分析していない。

(4) 残留試験 (鹿)

鹿 (アカジカ、15~16 か月齢、5 頭/時点) にモキシデクチンをポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21 及び 28 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表 24 に示した。脂肪を除くと、いずれの組織でも濃度は定量限界 (筋肉 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。(参照 15、20)

表 24 鹿におけるモキシデクチンのポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の
脂肪中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	投与後日数 (日)			
	7	14	21	28
脂肪	126	155	57	31

(5) 残留試験 (馬)

馬 (5 頭/群) にモキシデクチン (2%グル) を単回経口投与 (0.4 mg/kg 体重) し、投与 28、35、42 及び 49 日後の可食部組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

可食部組織中濃度は脂肪中においてのみ測定可能であり、投与 28、35、42 及び 49 日後でそれぞれ 221、165、131 及び 131 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。他の全可食部組織中濃度は、定量限界 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。(参照 11)

3. 遺伝毒性試験

モキシデクチンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 25 及び 26 に示した。(参照 3、4、14、17、18)

表 25 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	50~300 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ⁻	50~2,000 µg/plate (±S9)	陰性
前進突然変異試験	CHO 細胞 (HGPRT 座位)	0.01~15 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	CHO 細胞	1~30 µg/mL (±S9)	陰性
	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	10~115 µg/mL (+ S9) 5~25 µg/mL (- S9)	陰性

表 26 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常試験	ラット骨髄細胞	不明	陰性
		0~150 mg/kg 体重	陰性
		15、30、60 mg/kg 体重、強制経口投与、投与後 12、24、48 時間	陰性
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	初代培養ラット肝細胞	0.1~30 µg/mL	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	7.5、15、30 mg/kg 体重、単回強制経口投与	陰性

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、モキシデクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及び鶏を用いてモキシデクチンの経口、腹腔内及び皮下投与により急性毒性が調べられている。結果を表 27 に示した。(参照 3、4)

マウスを用いた経口投与による急性毒性試験における主な毒性徴候は活動低下であったが、生存動物は、投与 4 日後までに完全に回復した。死亡又は投与 14 日後に安楽死処置した動物に、肉眼的異常所見はみられなかった。モキシデクチンを腹腔内投与したマウスにおいても同様であった。(参照 3)

ラットを用いたモキシデクチンの経口投与による急性毒性試験において、活動低下、衰弱、振戦、血涙、呼吸数減少、下痢、接触及び音への過敏反応並びに鼻出血が発現した。死亡動物では、肝臓、腎臓及び肺のうつ血が観察されたが、投与後 14 日間の観察期間終了時に安楽死処置された動物では異常は認められなかった。モキシデクチンを腹腔内投与したラットにおいても同様の毒性徴候及び影響が認められた。(参照 3)

ウサギを用いたモキシデクチン経皮吸収による急性毒性試験では、明らかな毒性徴候は認められなかった。(参照3)

表 27 各動物種におけるモキシデクチンの急性毒性

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	経口	84
	雌	経口	42
	雌	経口	50
	雌雄	腹腔内	86
	雌雄	皮下	263
ラット	雌雄	経口	106
	雌雄	腹腔内	394
	雌雄	皮下	>640
	雌雄	吸入	3.28 mg/L (5h LC ₅₀)
ウサギ	不明	皮下	>2,000
鶏	不明	経口	100~300

5. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験(マウス)

マウス(CD-1系、雌雄各5匹/群)を用いたモキシデクチンの28日間混餌投与(混餌濃度として0、34、75、100、125又は150 ppm(0、6.9、18、23、24又は32 mg/kg 体重/日に相当))による亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm以上投与群で死亡率が高く(80~100%)、150 ppm投与群では全例が死亡した。75 ppm投与群では1例が死亡したのみで、34 ppm投与群では死亡例はなかった。

一般状態では、75、100及び125 ppm投与群で、振戦、接触への過敏反応、尿による被毛の汚れ等の毒性徴候がみられた。

血液学的所見、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はいずれの群においてもみられなかった。(参照3、25)

本試験において、75 ppm以上投与群に振戦、接触への過敏反応等がみられたことから、NOAELは34 ppm(6.9 mg/kg 体重/日に相当)と考えられた。

(2) 28日間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(SD系、雌雄各5匹/群)を用いたモキシデクチンの28日間混餌投与(混餌濃度として0、100、200、400又は600 ppm(0、12、23、26又は31 mg/kg 体重/日に相当))による亜急性毒性試験が実施された。

400 ppm以上投与群では、投与8日後までに全例が死亡し、200 ppm投与群の雌2例が、試験期間中に死亡した。100 ppm投与群では死亡例はなかった。

一般状態では、200 ppm以上投与群で投与1日後から運動失調、振戦、流涎、立毛及び多尿が認められた。100 ppm投与群の雄で、接触に対する過敏反応が、試験2日(5/5例)及び3日後(1/5例)に認められた。

摂餌量及び体重増加量は、200 ppm 以上投与群で有意に減少したが、100 ppm 投与群では影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、200 ppm 投与群の雌雄の Alb、雌の TP に有意な減少がみられ、これらの変化は摂餌量の減少に伴うものと考えられた。100 及び 200 ppm 投与群の雄で AST の上昇、200 ppm 投与群の雌で Cl の減少がみられたが、いずれも正常範囲内にあり、モキシデクチンの影響とは考えられなかった。

いずれの群においても、投与に起因する臓器重量への影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、400 ppm 以上投与群及び 200 ppm 投与群の死亡動物で、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣及び精巣上体の萎縮が認められたが、それらの所見は、摂餌量の減少を示す動物でしばしばみられる典型的な変化であった。100 及び 200 ppm 投与群の生存ラットでは、異常はみられなかった。(参照 3、17、25)

本試験において、試験 2 及び 3 日後の 100 ppm 投与群に接触に対する過敏反応が認められることから NOAEL は設定されず、LOAEL は 100 ppm (12 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたモキシデクチンの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、25、50、100 又は 150 ppm (0、1.9、3.9、7.9 又は 12 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

150 ppm 投与群において、雌 3 例が死亡又は瀕死状態になり安楽死処置された。

一般状態では、150 ppm 投与群で接触に対する過敏反応、嗜眠、攻撃的な行動、振戦及び尿による被毛の汚れがみられた。100 ppm 投与群では、接触に対する過敏反応が投与 5 日後に現れたが、14 日後には消失した。25 及び 50 ppm 投与群では、明らかな毒性徴候はみられなかった。

摂餌量は、150 ppm 投与群で投与開始後 2 週間に減少した。他の群では対照群と比較して影響はみられなかった。

体重は、150 ppm 投与群で、投与開始後 6 週間にわたり減少し、残りの試験期間も体重減少が持続した。100 ppm 投与群の雌でも体重減少がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、150 ppm 投与群の雌で、腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加並びに肝臓及び心臓の相対重量の増加が認められた。100 ppm 投与群では、雌で副腎の、雄で精巣の絶対及び相対重量の増加がみられた。25 及び 50 ppm 投与群では、臓器重量の変化はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、いずれの投与群でも投与に起因する異常は観察されなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、100 ppm 以上投与群に接触に対する過敏反応、雌に体重減少が認められたことから、NOAEL は 50 ppm (3.9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(4) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種、雌雄各2匹/群)を用いたモキシデクチンの28日間混餌投与(混餌濃度として0、20、80又は160 ppm(0、0.5、2又は4 mg/kg 体重/日に相当))による亜急性毒性試験が実施された。

160 ppm 投与群では、被験動物が食欲不振、運動失調、衰弱及び下痢を呈したため、投与開始5日後に一旦2日間にわたり対照飼料を与え、残りの試験期間は50 ppm(1.25 mg/kg 体重/日に相当)を投与した(以下本試験において「160/50 ppm 投与群」という。)。

一般状態では、80及び160/50 ppm 投与群で振戦、無気力(languid appearance)、散瞳、運動失調、嘔吐、衰弱、脱水、接触に対する過敏反応、軽度の流涎、糞が出ないか少ない状態及び頭部を正常位置に保持することができない状態が観察されたが、これらの毒性徴候は、投与量を減少した後の160/50 ppm 投与群では回復した。20 ppm 投与群では、毒性徴候はみられなかった。

体重及び摂餌量は、80及び160/50 ppm 投与群で減少したが、1週間後には増加に転ずるか又は安定した。

血液学的検査では変化はみられず、眼科学的検査では正常であった。

臓器重量について、JECFA 評価書では、精巣の絶対及び相対重量の減少が、80及び160/50 ppm 投与群でみられたと報告しているが、豪州政府資料では全投与群でみられたと報告している。

剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

病理組織学的検査では、80及び160/50 ppm 投与群の雄で精子形成能の低下が示された。80 ppm 投与群では、甲状腺のコロイドの軽度減少があった。(参照3、25)

豪州政府資料では、全投与群で精巣の絶対及び相対重量が減少したことを理由にNOAEL を設定できなかったとしている(参照25)が、JECFA 評価書では20 ppm 投与群に精巣の絶対及び相対重量の減少についての報告はなく(参照3)、豪州政府資料及びJECFA 評価書ではこの用量で精巣に病理組織学的变化はみられたという報告はない(参照3、25)ことから、食品安全委員会(以下「本委員会」という。)では、20 ppm 投与群における精巣の絶対及び相対重量の減少を毒性とはみなさなかった。したがって、本委員会では、本試験におけるNOAEL を20 ppm(0.5 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。

(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種、雌雄各4匹/群)を用いたモキシデクチンの90日間混餌投与(混餌濃度として0、10、30又は60 ppm(0、0.3、0.9又は1.6 mg/kg 体重/日に相当))による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態について、JECFA 評価書では、60 ppm 投与群に、流涙、振戦、流涎、軽度の運動失調及び無気力が認められたと報告しているが、FDA 資料では、流涙の用量依存的な発生率の増加及び一過性の振戦がみられたと報告している。

体重及び摂餌量では、30 ppm 以上投与群に、用量依存的な減少がみられた。

血液学的検査、眼科学的検査及び尿検査において異常はみられなかった。

臓器重量では、60 ppm 投与群の雌で心臓の絶対重量の減少、雄で下垂体の絶対及び脳重量比の軽度の減少がみられた以外、対照群と同様であった。

病理組織学的検査において変化はみられなかった。(参照 3、14、17、25)

FDA 資料では、流涙の用量依存的な発生率の増加及び一過性の振戦を理由に NOAEL を設定できなかったとしている(参照 14)が、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験 [II. 6. (1)] ではこれらの毒性徴候はみられず、再現性がないことから、本委員会では、毒性とはみなさなかった。また、豪州政府資料では、30 ppm 以上投与群でみられた体重減少について、同慢性毒性試験ではみられなかったため偶発的な変化であるとして毒性とみなしていない(参照 25)。しかし、本委員会では、同慢性毒性試験では 45 ppm (1.15 mg/kg 体重/日) 投与群でみられた体重減少を毒性と判断していることから、本試験でみられた 30 ppm 以上投与群の体重減少は毒性学的変化とみなした。したがって、本委員会は、本試験における NOAEL を 10 ppm (0.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ(ビーグル種、雌雄各 6 四群)を用いたモキシデクチンの 52 週間混餌投与(混餌濃度として 0、10、20 又は 45 ppm (0、0.26、0.52 又は 1.15 mg/kg 体重/日))による慢性毒性試験が実施された。

一般状態について、JECFA 評価書では、試験期間を通じて毒性徴候は認められず、体重は対照群と同様に推移したと報告しているが、FDA 資料では、統計学的に有意ではないが、45 ppm 投与群に体重減少がみられたこと、また薬事申請時資料では、投与によると考えられる一定な変化ではないが、10 及び 45 ppm 投与群の雌の体重増加量が投与 13~26 週に有意に減少したことを報告している。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査における異常は認められず、眼科学的検査は正常であった。

剖検及び病理組織学的検査において異常はみられなかった。(参照 3、14、17、25)

本委員会では、体重について、薬事申請時資料及び FDA 資料(参照 14、17)に基づき、FDA 資料の記載を支持することとし、45 ppm 投与群にみられた体重減少を毒性学的変化と判断した。したがって、本委員会は、本試験における NOAEL を 20 ppm (0.52 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス(CD-1 系、雌雄各 65 四群)を用いた 2 年間混餌投与(混餌濃度として 0、15、30 又は 60 ppm (0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当))による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験開始 9 週後、60 ppm 投与群で死亡が増加したため、投与量を 50 ppm (7.9 mg/kg 体重/日に相当) に減じた(以下本試験において「60/50 ppm 投与群」という。)。

一般状態では、60/50 ppm 投与群で円背位、活動性低下、振戦、呼吸困難及び接触冷感が観察された。試験期間の最後の 13 週間に、60/50 ppm 投与群の雌は死亡又は安楽

死処置され、生存した 10 例は計画の 2 日前に安楽死された。60/50 ppm 投与群の雄では、死亡率の増加はみられなかった。全投与群の他の動物において、その他の明らかな毒性徴候は認められなかった。

体重では、60/50 ppm 投与群の雄で投与開始 0~8 週に、摂餌量の減少によるものと考えられる軽微な減少がみられた。

血液学的検査では、投与 12、18 及び 24 か月後における投与群に異常はみられなかった。

試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、いずれの腫瘍についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、60/50 ppm 投与群に死亡、円背位等の毒性徴候がみられたことから、NOAEL は 30 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 65 匹/群) を用いたモキシデクチンの 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、15、60 又は 120 ppm (0、0.8、3.2 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験開始 8 週後、120 ppm 投与群で死亡が増加したため、投与量を 100 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) に減じた (以下本試験において「120/100 ppm 投与群」という。)。

120/100 ppm 投与群の雌 4 例が、投与開始 1~8 週に死亡又は安楽死処置された。

一般状態では、120/100 ppm 投与群で円背位、振戦、多動、被毛粗剛、尿による被毛の汚れ及び外部刺激に対する過敏反応がみられた。投与量を 100 ppm に減じたところ、これらの所見は消失した。他の投与群では、明らかな毒性徴候は認められなかった。120/100 ppm 投与群の雌で、投与量を減じる以前は対照群に比べて有意な体重の低下がみられたが、投与量を減じた後では対照群と同様であった。

2 年間の投与終了後の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において異常は認められなかった。眼科学的検査でも投与群に有害な所見はみられなかった。

試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、いずれの腫瘍についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、120/100 ppm 投与群で投与量を減じる以前に円背位等の毒性徴候、体重の低下がみられたが、投与量を減じた後ではこれらの所見は回復したことから、NOAEL は 100 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度として 0、25、50 又は 125 ppm (0、1.8、3.9 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当)) による 1 世代生殖毒性試験 (2 腹/世代) が予備試験として実施された。投与を交配 9 週間前から F_{1a} 児妊娠及び授乳期間中を通じて行い、 F_{1b} 児に関しては、混餌濃度を 0、5、10 及び

15 ppm (0、0.4、0.8 及び 1.1 mg/kg 体重/日に相当) に減じて同様に実施した。

F_{1a} 児妊娠・授乳期間中、125 ppm 投与群では、親動物の体重増加抑制、生産児数の減少及び死産児数の増加がみられ、全ての F_{1a} 生存児が授乳 0~4 日に死亡した。25 及び 50 ppm 投与群では親動物に有害影響はみられず、交尾率、受胎率、妊娠期間及び生産児数は、対照群と同等であったが、全ての F_{1a} 児が、授乳期間中に死亡した。

F_{1b} 児妊娠・授乳期間中、投与量を減じた後の親動物では、有害作用は認められず、妊娠期間及び産児数にも影響はなかった。10 ppm 投与群では、授乳 4~21 日の児動物に生存率の低下がみられ、15 ppm 投与群では、授乳 4、7、14 及び 21 日の児動物の平均体重が減少し、授乳 0~14 日及び 14~21 日の児動物の生存率が対照群より低かった。5 ppm 投与群では児動物に対する影響は認められなかった。投与群の親動物及び F_{1b} 児の剖検では有害影響はみられなかった。(参照 3、25)

本試験における生殖毒性に対する NOAEL は、5 ppm (0.4 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度として 0、1、2、5 又は 10 ppm (0、0.07、0.15、0.41 又は 0.83 mg/kg 体重/日に相当)) による 3 世代 (2 腹/世代) 生殖毒性試験が実施された。交配前投与期間は 70 日間とした。 F_{1b} 及び F_{2b} 動物を無作為に選択して、次世代を得るとともに、 F_{1b} 、 F_{2b} 及び F_{3b} 動物を無作為に選択して剖検し、これらの動物の選択臓器 (親動物の生殖器、下垂体及び肉眼的病変部) について病理組織学的検査を実施した。

親動物では、いずれの世代 (P 、 F_1 及び F_2) においても、高い死亡率は認められなかった。1、2 及び 5 ppm 投与群では、成長、摂餌量、妊娠及び授乳期の母動物の体重変化、繁殖成績又は受胎率に関して有害影響は認められなかった。10 ppm 投与群では、交配前 (F_2)、交配及び交配後の期間 (F_1 及び F_2) の雄に体重の軽度な減少がみられた。

児動物では、1、2 及び 5 ppm 投与群の児体重、性比及び生存率は、対照群と同等であった。10 ppm 投与群では、生存率の有意な低下が、 F_{1a} 児で生後 0~21 日に、 F_{2a} 児で生後 0~4 日にみられた。

親動物 (P 、 F_1 及び F_2) 及び選択された児動物 (F_{1b} 、 F_{2b} 及び F_{3b}) の剖検では投与に関連した影響はみられず、生殖腺及び副生殖腺 (primary and secondary sex organs) の病理組織学的検査においても異常はみられなかった。(参照 3、25)

豪州政府資料では、児動物の生存率の低下は背景データの範囲内であり、用量依存性はなかったと報告している(参照 25)が、SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験 [II. 7. (1)] でも、10 ppm (0.8 mg/kg 体重/日に相当) 以上投与群に同様の所見が得られていることから、本委員会では毒性とみなした。したがって、本委員会は、本試験において、10 ppm 投与群の雄親動物及び児動物に、それぞれ体重の減少及び生存率の低下がみられたことから、親動物の一般毒性及び生殖毒性に対する NOAEL を 5 ppm (0.41 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(3) 発生毒性試験（マウス）

妊娠マウス (CF-1 系、30 匹/群) にモキシデクチンを妊娠 6~15 日に強制経口投与 (0、1.5、3 又は 8 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) した。8 mg/kg 体重/日投与群の死亡率が高かったため、別の 2 群にモキシデクチンを強制経口投与 (0 又は 6 mg/kg 体重/日) した。

母動物では、顕著な有害影響が 6 mg/kg 体重/日以上投与群においてのみ報告された。8 mg/kg 体重/日投与群では、30 例中 14 例が神経学的徵候 (活動低下、運動失調 (ataxia) 及び呼吸緩徐 (bradypnea)) を呈した後に死亡した。また、摂餌量の低下を伴う体重減少が認められた。毒性影響が強いため、この群においては更なる調査は実施されなかつた。6 mg/kg 体重/日投与群では、30 例中 4 例が死亡又は安樂死処置された。母動物の体重は妊娠 6~9 日に一過性に有意な低下を示し、妊娠 9 及び 10 日においては摂餌量の有意な低下が認められた。

胎児では、奇形出現率の有意な増加が 3 mg/kg 体重/日以上投与群で報告され、3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 53.5% 及び 96.9% であった。1.5 mg/kg 体重/日投与群及び対照群ではそれぞれ 7.2% 及び 6.3% であった。奇形として胸骨柄癒合 (manubrium fused)、口蓋裂 (cleft palate) 等がみられた。胸骨柄癒合 (manubrium fused) を呈した胎児の有意な増加は 6 mg/kg 体重/日投与群においてのみみられた (3% 対し 0% (対照群))。口蓋裂の出現率は、対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれわずか 0.7~1.2% 及び 2.8% であったのに対し、3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ 47.7% 及び 95.9% と有意に増加した。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群では、口蓋骨の骨化不全 (skull palate incompletely ossified) を呈する胎児の割合が有意に増加し、それぞれ 49.1% 及び 95.2% であった。1.5 mg/kg 体重/日投与群では有意差は報告されなかつた。

(参照 10、26)

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂餌量及び体重の低下が認められたことから、母動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日、8 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に奇形出現率の増加が認められたことから、胎児に対する NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、2.5、5、10 又は 12 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 6~16 日に行った。

母動物では、死亡例はみられなかったが、12 mg/kg 体重/日投与群で、尿による被毛汚染及び血涙が発現した。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、母動物の体重の有意な減少及び摂餌量の減少がみられた。これらの動物では、投与後の期間 (妊娠 16~20 日) に、摂餌量及び体重の有意な増加がみられたが、妊娠子宮重量で補正しても、対照群と比較して最終体重は低いままであった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、口蓋裂、波状肋骨、肋骨の骨化不全等の何らかの異常をもつ胎児数の有意な増加がみられた。(参照 3、17、25)

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して 5 mg/kg 体重/日と考えられた。

催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

妊娠ウサギ (Hra:(NZ)種、18匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、1、5又は 10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 7～19 日に実施した。

母動物では、被験物質の投与による死亡例はみられなかったが、対照群の 1 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が、強制経口投与の事故の結果死亡した。1 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が試験期間中に流産したが、これは被験物質に関連して起こったとは考えられず、発生頻度は背景データの範囲内であった。

5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、用量相關的な摂餌量の減少を伴う体重減少が発現したが、全投与群の妊娠率は、対照群と同様であった。対照群と比較して、黄体数、着床数に対する影響はみられなかった。

胎児では、吸收胚数、胎児体重及び性比は全群で同様であった。対照群と比較して、いずれの投与群でも、外表、内臓及び骨格異常の発生頻度に増加はみられなかった。（参照 3、17、25）

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群に摂餌量の減少を伴う体重減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(6) 発生毒性試験（イヌ）

対象動物の安全性試験の一部として、妊娠したイヌ（ビーグル種、24 匹/群）の妊娠 12 日から授乳 42 日までにわたり、モキシデクチンを経口投与 (9 µg/kg 体重/日 (治療用量の 3 倍量)) した。

妊娠成績に影響はみられず、投与群から産まれた児動物に異常はみられなかった。（参照 3、25）

(7) 生殖毒性試験（イヌ） <参考データ>

対象動物の安全性試験の一部として、イヌ（ビーグル種、成獣、雄）を用いたモキシデクチンの経口投与 (9 µg/kg 体重/回、30 日毎に 1 回 4か月間連続投与) 試験が実施された。精液の質、繁殖能力及び繁殖成績に影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査において有害影響は認められなかった。（参照 3）

(8) 生殖毒性試験（牛） <参考データ>

雌牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.6 mg/kg 体重) した結果、発情周期を示す雌の排卵、卵胞形成、排卵後又は妊娠への影響は認められなかった。（参照 3）

雄牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.6 mg/kg 体重 (治療用量の 3 倍量)) した結果、投与の影響は認められなかった。精液の質は正常であり、精囊及び精巣の触診の結果も正常であった。陰嚢周径も正常であった。（参照 3）

(9) 発生毒性試験（牛）<参考データ>

妊娠牛（135頭）を用いて、妊娠の第1、第2又は第3三半期に、モキシデクチンを単回皮下投与（0.6 mg/kg 体重（治療用量の3倍量））した結果、有害影響は認められなかつた。（参照3）

妊娠牛（15頭）を用いて、上記と同様に、モキシデクチンを単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）した別の試験においても有害影響は認められなかつた。（参照3）

(10) 発生毒性試験（羊）<参考データ>

羊（20頭/群）を用いて、妊娠の不特定期間にモキシデクチンを単回皮下投与（0.4 mg/kg 体重（治療用量の2倍量））した結果、妊娠成績に影響は認められなかつた。（参照3）

(11) 発生毒性試験（馬）<参考データ>

妊娠馬を用いて、妊娠期間中2週毎又は分娩後の様々な時点でのモキシデクチンを経口投与（1.2 mg/kg 体重/回（治療用量の3倍量））した結果、妊娠成績に影響は認められなかつた。（参照3）

8. 忍容性試験

(1) 1、3及び5倍量投与試験（牛）

牛（アンガス交雑種、10～12か月齢、去勢雄及び雌各2頭/群）のき甲から尾根部に沿って、0.5%モキシデクチン製剤を3日間ポアオン投与（溶媒（0 mg/kg 体重/日）、1倍量（0.5 mg/kg 体重/日）、3倍量（1.5 mg/kg 体重/日）又は5倍量（2.5 mg/kg 体重/日））し、臨床及び病理組織学的影響を評価した。

一般状態では、3及び5倍量投与群の各1例並びに対照群2例で、初回投与後に流涎の軽度の増加がみられた。流涎は投与後に始まり、1時間持続した。対照群の1例のみで、投与開始2及び3日後にも過度な流涎がみられた。1日2回の観察では、観察期間中に注目すべき悪影響はみられなかつた。

摂餌量は、観察期間中において、投与群間に差はみられなかつた。

平均体重増加量は全群で同様であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与前及び投与後の検査値に生物学的に重要な変化はみられなかつた。

尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかつた。

最終投与20～22日後に全例を剖検した。剖検では、投与に関連した病変はみられず、剖検時に5倍量投与群及び対照群で観察した41の異なる組織（主要臓器系全てを代表して）では、病理組織学的变化はみられなかつた。（参照14）

(2) 5、10及び25倍量投与試験（牛）

牛（アンガス交雑種、12か月齢、去勢雄及び雌各1頭/群）のき甲から尾根部までの背中線に沿って、0.5%モキシデクチン製剤を反復ポアオン投与（5倍量（2.5 mg/kg 体

重/日)を 5 日間、10 倍量 (5.0 mg/kg 体重/日)を 2 日間又は 25 倍量 (12.5 mg/kg 体重) を単回) し、臨床及び病理組織学的影響を評価した。対照群には溶媒を投与した。

一般状態では、10 及び 25 倍量投与群で投与直後に被験物質の床への滴下がみられた。初回投与後に 5 倍量投与群の 2 例で一時的に軽度の流涎がみられたが、投与 1 時間以内に消失した。投与開始 3 日の投与後に 5 倍量投与群の 1 例で再び軽度の唾液の増加がみられた。過度の流涎は投与 1 時間以内に正常量に回復した。最終投与後 7~14 日の観察期間中に、投与によるその他の影響はみられなかった。投与部位の刺激性を示す所見は、試験期間を通じてみられなかった。

摂食量は、全例において通常量の範囲内であった。

体重は、全群とも投与から剖検までを通して増加した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、重大な異常はみられなかった。

尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、最終投与 7 日後に各群 1 例を剖検した。残りの被験動物は最終投与 14 日後に剖検した。剖検時に投与に関連した毒性を示唆する病変はみられず、剖検時に観察した 41 の異なる組織（主要臓器系全てを代表して）では、毒性影響を示唆する病理組織学的变化はみられなかった。（参照 14）

(3) 2 及び 5 倍量投与試験（羊）

羊では、治療用量の 2 又は 5 倍量（それぞれ 0.4 又は 1.0 mg/kg 体重）を経口（ドレンチ）投与した子羊に、有害作用はみられなかった。羊における NOEL は、皮下投与では 2.0 mg/kg 体重（治療用量の 10 倍量）であった。これよりも高用量の投与により流涎、多尿、振戦、衰弱及び運動失調が起こった。（参照 3）

9. その他の試験

(1) 皮膚一次刺激性試験

ウサギ (NZW 種) を用いた 72 時間皮膚刺激性試験が実施され、モキシデクチンの暴露により、皮膚刺激性の軽度の徴候がみられたにすぎなかった。（参照 3、17）

(2) 眼一次刺激性試験

ウサギ (NZW 種) を用いた眼刺激性試験が実施された。モキシデクチンを結膜囊内に滴下 (0.1 g/匹) した場合、中等度の眼刺激症状が認められた。症状は、投与 48~72 時間後に消退した。（参照 3、17）

去勢牛 (アンガス交雑種、10~12 か月齢、3 頭/投与群及び 1 頭/対照群) の眼 (下円蓋 (lower fornix)) にモキシデクチンの 0.5% ポアオン製剤を点眼 (0.25, 0.5 又は 1 mL) し、ポアオン製剤の直接暴露による刺激性影響が調べられた。対照群には生理食塩水を用いた。

全ての例で点眼されたモキシデクチンは、涙により速やかに除去され、投与 1 時間後までに眼の下方周囲域にみられた。点眼 1 時間後には、眼の異常はみられなかった。いずれの投与量、いずれの時点においても眼の炎症はみられなかった。（参照 14）

(3) 皮膚感作性試験

モルモット(ハートレー種、雄)を用いたモキシデクチンの皮膚感作性試験が Buehler 法により実施された結果、皮膚感作の証拠はみられなかった。陽性対照とした 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンでは、予想された陽性反応が示された。(参照 3)

10. 一般薬理試験

放射性リガンド結合試験では、モキシデクチンはイベルメクチンと同様の機序で、t-ブチル-ビシクロホスホロチオネートのラットの脳皮質膜標本への結合を促進した。別の試験では、モキシデクチンはフルニトラゼパムのラットの脳膜標本への結合を促進した。これらの試験から、モキシデクチンがイベルメクチンと同様の機序で GABA-A 受容体に活性を有することが示唆され、また、これが寄生虫に対する作用機序に寄与するものと考えられた。しかし、イベルメクチンは複数の作用機序を持つことが知られており、モキシデクチンにも当てはまる可能性は高いと考えられる。(参照 3)

モキシデクチンの薬力学的作用が多様なスクリーニング試験により調べられた。

モキシデクチンは、運動活性、血圧、心拍数又は呼吸数にも影響を及ぼさず、また、羊赤血球を溶血もさせなかった。

気管平滑筋の弱い収縮又は弛緩を誘発したが、これらは抗ヒスタミン作用又は抗コリン作用により誘導される平滑筋の作用ではなかった。

また、モルモットの摘出回腸で消化管運動を亢進した。(参照 3)

11. ヒトにおける知見

アベルメクチン類は、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。その作用機序は無脊椎動物のみでみられる膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻イオンチャネルに作用して、Cl⁻の膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。また、GABA 開口型や他のリガンド開口型 Cl⁻チャネルとも結合する。GABA はほ乳類においても主要な中枢神経系の抑制性神経伝達物質であり、ほ乳類の GABA 開口型 Cl⁻チャネルとも、親和性は低いものの結合すると考えられている。(参照 5, 27, 28)

健常男性ボランティア(18~45 歳、5~6 名/群)にモキシデクチンを単回経口投与(0(プラセボ)、3、9、18 又は 36 mg/ヒト)し、ヒトにおける安全性、忍容性及び薬物動態が調べられた。9 及び 36 mg 投与例では、絶食状態で投与する群と高脂肪の朝食の摂食後に投与する群の 2 群を設けた。他の群は絶食状態で投与された。

安全性評価では、モキシデクチンはプラセボと比較して投与量を増加すると、一時的な軽度及び中等度の中枢神経系の有害事象(吐き気、嘔吐、傾眠等)の発生率がわずかに高くなつたが、一般的に安全で、忍容性は良好であることが示唆された。モキシデクチンの薬物動態では、T_{1/2} が検討した投与量の範囲内で用量に比例し長くなった(平均 20.2~35.1 日)。

9 及び 36 mg の投与量では、絶食状態に比較して、高脂肪の摂取により、 T_{max} の遅延及び AUC の有意な増加が示された。しかし、 C_{max} の上昇はみられなかった。(参照 29)

一晩絶食又は高脂肪の朝食摂取後の健康な男性 (27 名/群) にモキシデクチンを単回経口投与 (8 mg/ヒト) し、モキシデクチンの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響が調べられた。

絶食した被験者及び高脂肪の朝食を摂食した被験者の各動態パラメータを表 28 に示した。高脂肪の朝食を摂食した被験者では、 C_{max} は 34% 増加し、 T_{max} は、 5.3 ± 2.1 時間となって遅延を示した。AUC は 44% 増加し、見かけの分布容積 ($V_{d/F}$) は 40% 減少し、経口投与時の見かけの全身クリアランス (CL/F) は 35% 減少し。 $T_{1/2}$ に有意な変化はみられなかった。これらの変動は、食事とともにモキシデクチンを投与した後の生物学的利用率の増加と一致していた。

バイタルサイン、臨床検査又は心電図に、臨床的に意義のある変化は認められなかつた。(参照 30)

表 28 健康男性におけるモキシデクチンの単回経口投与 (8 mg) 後の各薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$V_{d/F}$ (L)
絶食者	58.9 ± 12.5	3.7 ± 1.5	784 ± 347	$3,387 \pm 1,328$	2.76 ± 1.28	$2,829 \pm 1,267$
朝食摂食者	$79.1 \pm 26.3^*$	$5.3 \pm 2.1^*$	700 ± 307	$4,885 \pm 1,483^*$	$1.78 \pm 0.54^*$	$1,708 \pm 724^*$

* : $p < 0.05$

出産後 5 か月以上の女性 (12 名、28~38 歳、体重平均 64.0 kg) にモキシデクチンを単回経口投与 (8 mg/ヒト) し、泌乳中の健康な女性における薬物動態が調べられた。投与は標準的な朝食の摂取後に行われた。

血漿中濃度は 4.18 ± 1.59 時間後に C_{max} に達し (87 ± 25 ng/mL)、 $T_{1/2}$ は 832 ± 321 時間、AUC は $4,046 \pm 1,796$ ng·h/mL であった。乳汁中には、投与量の $0.701 \pm 0.299\%$ が排泄され、絶対排泄量は 0.056 ± 0.024 mg であった。乳汁への絶対排泄量が体重 5 kg の乳幼児に全て摂取され完全に吸収されると仮定すると、乳幼児の体重 1 kg 当たりの摂取量は約 0.011 mg となり、乳汁を介した乳幼児への暴露量は、母親の体重 1 kg 当たりの服用量 (約 0.125 mg/kg 体重) の 10 分の 1 未満 (約 8.8%) であった。

主に投与 8~90 日後の長期通院期間中の被験者 12 例中 9 例において、薬剤投与に関連しないと考えられる有害事象が報告された。最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛及び吐き気 (4 例)、咽頭痛 (2 例)、鼻炎、ウイルス性咽頭炎及びウイルス性上気道感染症 (2 例) であった。(参照 31)

モキシデクチンと同じマクロサイクリックラクトンであるイベルメクチンは、ヒト用医薬品として使用されている。(参照 32) イベルメクチンの臨床で認められた副作用はほとんどが寄生虫と関連するものであった。(参照 28) ほ乳動物における薬剤そのもの

についての副作用は極めて多量の投与時でのみ認められ、嗜眠、運動失調、散瞳等の中権神経症状であった。(参照 5、27、28) これらの中枢神経症状は、ほ乳動物の GABA 開口型 Cl^- チャネルへの作用によるものと推測される。(参照 33)

12. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について

P-糖タンパク質は消化管、脳毛細血管をはじめ種々の組織に存在し、多様な物質を能動的に細胞内から細胞外へ排出することが知られている。P-糖タンパク質によって輸送される基質の特異性は明確でないが、近年特定の動物の亜母集団におけるアバメクチンやイベルメクチンといったアベルメクチン類による中枢神経毒性の高感受性と P-糖タンパク質の発現量及び機能性が関与していることが明らかにされてきた。(参照 33)

各動物種における P-糖タンパク質遺伝子又は発現に関する知見を以下にまとめた。

(1) CF-1 マウス

CF-1 マウスの特定のコロニーは、アバメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、この特定のコロニーは P-糖タンパク質を欠損している (*abcb1a* (-/-)) ことが明らかにされた。(参照 33、34)

CF-1 マウス(雌雄)にアバメクチン又はイベルメクチンの懸濁液(溶媒: ゴマ油)を単回強制経口投与(0.2~0.8 mg/kg 体重)し、痙攣等の毒性徴候から高感受性群及び低感受性群に分類し、それぞれの遺伝子型、P-糖タンパク質の発現量等について検討した。

高感受性群では、消化管及び脳中の P-糖タンパク質が欠損しており、アベルメクチン類の血中及び脳内への蓄積が増加するため、アベルメクチン類により誘発される神経毒性に対して非常に高い感受性を示す。制限酵素(*Pst*I 及び *Bam*H I)を用いたサザンプロット法により、*abcb* 遺伝子を示すマーカーは、高感受性群では -/-、低感受性亜群では、+/- 又は +/- であることが示された。

繁殖試験により、マーカーの遺伝形質の安定性及び遺伝の法則性を調べたところ、この遺伝形質は通常のメンデルの法則に従っていることが判明した。

Lankas ら(1997)の報告及び組織の免疫染色により、高感受性群では、主に *abcb1a* が発現する消化管や脳での P-糖タンパク質が欠損していたが、*abcb1b* 及び *abcb4* が豊富な副腎や肝臓等での P-糖タンパク質の発現は正常なレベルであったことから、高感受性群におけるアベルメクチン類に対する感受性は *abcb1a* 遺伝子に限定されることが示唆された。

脳内の P-糖タンパク質の発現量は遺伝子型に依存しており、遺伝子型によりアベルメクチン誘発性の神経毒性の感受性も決定する。*abcb1* (-/-) が最も感受性が高く、また *abcb1* (+/-) では *abcb1* (+/+) よりも P-糖タンパク質が少ないため、*abcb1* (+/+) と比較して中枢神経系(CNS)の感受性が増大すると考えられた。(参照 35)

(2) SD ラット

SD ラット（妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹）を用いた P-糖タンパク質発現確認試験が実施された。

妊娠 20 日の妊娠雌 4 例を安樂死処置し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からは子宮のみが採取された。

残りの妊娠雌は自然分娩させ、生後 2~20 日の新生児の脳及び空腸が試料として採取された。

妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で P-糖タンパク質の発現が確認された。非妊娠雌の子宮では P-糖タンパク質は検出されなかった。

胎児・新生児では、空腸での P-糖タンパク質の発現は生後 8 日まで認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増したが、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。脳では、胎齢 20 日から生後 20 日までいずれの時期でも P-糖タンパク質の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100% とすると、生後 11 日以前では 10% 以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0% と日齢に伴って P-糖タンパク質の増加が認められた。（参照 36）

(3) イヌ

コリー犬の特定の亜母集団は、イベルメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、この亜母集団には P-糖タンパク質をコードする *abcb1* 遺伝子の 4 塩基対の欠損があることが明らかにされた。（参照 33、37）

(4) ヒト

ヒトにおいても種々の *abcb1* 遺伝子の多型が知られており、いくつかの遺伝子型が ABCB1 の発現量に影響を与え、基質であるジゴキシンやフェキソフェナジンの経口投与における血漿中濃度に影響することが報告されている。（参照 27、38、39）このうち 3435 位と 2677 位の一塩基多型（SNP）と ABCB1 の発現量、機能性との関連性については種々の報告が行われているが、結果はやや錯綜している。例えば、3435 位については、C3435T² が消化管における ABCB1 の発現量を低下させるとする報告があるが（参照 38）、逆に増加させたとの報告もある。（参照 39）また胎盤における発現量については影響がなかったと報告されている。（参照 40）2677 位については G2677T³ が薬物排泄能力を増加させると報告されている。一方、胎盤における発現量はやや低下すると報告されている。（参照 33、40）

² 3435 位の C から T への点変異。アミノ酸をコードしておらず、P-糖タンパク質（ABCB1）そのものに変化はない。

³ 2677 位の G から T への点変異。これに伴い、Ala から Ser へのミスセンス変異が起こることから、機能性の変化も想定されている。

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤にP-糖タンパク質が発現し、多くの医薬品の体内動態で重要な役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている。(参照 41, 42) また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている。(参照 43) 妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞にP-糖タンパク質が発現し、胎児を保護している。(参照 42, 44) 妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等にP-糖タンパク質の mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる。(参照 41, 45~48) また、最新の知見では、胎生初期に P-糖タンパク質が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯/脳室下帯の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もある。(参照 43)

なお、現在のところ、ヒトにおいてP-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する明確な医薬品等の毒性は報告されていない。(参照 36)

13. P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響について

(1) P-糖タンパク質とモキシデクチン動態の関係について

① 分布・排泄

マウス (FVB 系の野生型及びP-糖タンパク質欠損型 (*abcb1a/b (-/-)*⁴)) に、構造が異なるアベルメクチン類3剤 (イベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチン) を静脈内、皮下又は強制経口投与 (各 0.2 mg/kg 体重) し、各剤の血漿、脳及び腸組織中濃度を HPLC により測定した。また、静脈内投与後に *in situ* 滴流モデルを用いて小腸の部位毎のクリアランス値を測定した。

各剤の薬物動態パラメータを表 29 に示した。欠損型マウスでは、イベルメクチン及びエプリノメクチンの経口投与後の AUC が有意に増加 (野生型のそれぞれ 1.5 及び 3.3 倍) したが、モキシデクチンでは変化がみられなかった。野生型マウスと欠損型マウスの生物学的利用率の比は、イベルメクチン及びエプリノメクチンでそれぞれ 1.7 及び 1.9 で、欠損型マウスにおける利用率の増加が示されたが、モキシデクチンでは 1.1 とほぼ変化がみられなかった。イベルメクチン及びエプリノメクチンの血漿中の動態は P-糖タンパク質の影響を受けるがモキシデクチンは影響を受けないことが示唆された。

野生型マウス及び欠損型マウスの小腸の部位毎のクリアランス値の合計の比は、イベルメクチン及びエプリノメクチンでそれぞれ 3.1 及び 4.3 で、ともに P-糖タンパク質依存性の経路を介して腸内に排泄されるが、モキシデクチンでは 1.7 と、P-糖タンパク質に依存した経路を介する排泄は少ないことが示された。

投与 2 及び 24 時間後の各剤の血漿及び脳中濃度を表 30 に示した。3剤とも脳内移行したが、投与 24 時間後のエプリノメクチンの脳中濃度は野生型マウス及び欠損型マウスともに有意に低かった。

投与 2 時間後における野生型マウスの血漿対脳中濃度比に対する欠損型マウスの血

⁴ P-糖タンパク質をコードする *abcb1a* 遺伝子及び *abcb1b* 遺伝子を欠損した系統 (参照 49)

漿対脳中濃度比は、モキシデクチンでは他の2剤よりも低く（イベルメクチン及びエプリノメクチンで27及び21に対しモキシデクチンでは5）、P-糖タンパク質による脳内からの排出は少ないことが示された。（参照49）

表 29 野生型マウス及びP-糖タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチンの強制経口（oral）又は静脈内（iv）投与（0.2 mg/kg 体重）後の薬物動態パラメータ

薬剤	遺伝子型	AUC _{iv} ^a (ng·h/mL)	AUC _{oral} ^a (ng·h/mL)	MRT ^b (h)	F ^c (%)	F比 ^d
イベルメクチン	野生型	1,533.4±108.7	711.7±305.0	18.7±4.7	46	1.7
	欠損型	1,489.9±282.0	1,140.7±225.5*	22.8±3.1	76	
エプリノメクチン	野生型	2,183.3±575.4	777.5±192.1	10.9±2.6	35	1.9
	欠損型	3,236±534.2**	2,123.4±230.2**	23.3±7.1	65	
モキシデクチン	野生型	1,680.6±29.9	643.7±47.5	54.2±16.6	38	1.1
	欠損型	1,544.2±131.5	663.8±128.9	69.5±10.4	43	

n=6~11

*: p<0.01 **: p<0.001 (いずれも野生型に対して)

a: 投与後0~24時間から算出された血漿濃度一時間曲線下面積

b: 投与後0~48時間から算出された経口投与後の平均滞留時間

c: 経口時の生物学的利用率 $F = (AUC_{oral}/AUC_{iv}) \times 100$

d: F比 = $F_{(欠損型)} / F_{(野生型)}$

表 30 野生型マウス及びP-糖タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチンの皮下投与（0.2 mg/kg 体重）後の血漿及び脳中濃度並びにその濃度比の欠損型マウスと野生型マウス間の比

薬剤	遺伝子型	血漿中濃度 (ng/mL)		脳中濃度 (ng/g)		K値 ^a
		投与2時間後	投与24時間後	投与2時間後	投与24時間後	
イベルメクチン	野生型	89.9±11.9	30.0±9.0	2.7±1.3	2.4±1.0	27
	欠損型	50.7±20.1	27.0±2.2	38.4±13.7**	64.7±9.1**	
エプリノメクチン	野生型	226.9±4.2	10.9±4.0	1.0±0.1	0.1±0.0	21
	欠損型	172.9±43.3	158.0±27.4**	16.4±4.1**	29.7±12.1**	
モキシデクチン	野生型	47.4±5.9	28.2±8.1	3.9±3.9	6.0±5.2	5
	欠損型	45.7±7.6	40.1±10.9	15.7±2.5*	65.7±23.6*	

n=3

*: p<0.01 **: p<0.001 (いずれも野生型に対して)

a: K値 = [脳中濃度/血漿中濃度(欠損型)] / [脳中濃度/血漿中濃度(野生型)]

② 蓄積性及び作用

マウス（FVB系の野生型及びP-糖タンパク質欠損型（*abcb1a/b* (-/-)）、2~8匹/群）にイベルメクチン又はモキシデクチンの懸濁液（溶媒：DMSO）を皮下投与（それぞれ0.11~2.0及び0.23~12.9 μmol/kg 体重）し、毒性の発現について検討した。

欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンのLD₅₀はそれぞれ0.46及び2.3 μmol/kg 体重であった。モキシデクチンは血漿対脳中濃度比が低く、イベル

メクチンより脳内への移行は緩慢であった。

LD₅₀に近い量を投与後に測定された脳中濃度は、欠損型マウス及び野生型マウスにおいて、イベルメクチンではそれぞれ 270 及び 210 pmol/g であり、モキシデクチンではそれぞれ 830 及び 740~1,380 pmol/g であったことから、モキシデクチンの毒性発現にはイベルメクチンより高い脳中濃度が必要であることが示唆された。(参照 50)

ラットの GABA 受容体チャンネルの α_1 、 β_2 及び γ_2 サブユニットをコードした cDNA を注入したアフリカツメガエルの卵母細胞を用いてイベルメクチン及びモキシデクチンの *in vitro* における GABA-A の受容体との相互作用を比較した。

イベルメクチン及びモキシデクチンはともに GABA のアロステリック活性化物質であり、反応を誘起した。ヒル係数はイベルメクチンで 1.52 ± 0.45 、モキシデクチンで 0.34 ± 0.56 であった ($p < 0.001$)。GABA のみに関連したイベルメクチン及びモキシデクチンによって引き起こされる最大の増強作用はそれぞれ $413.7 \pm 66.1\%$ 及び $257.4 \pm 40.6\%$ であり ($p < 0.05$)、イベルメクチンの方がこの受容体においてより GABA 作用を増強することが示された。(参照 50)

以上のことから、*abcb1* 遺伝子を正常に有する野生型の動物及び *abcb1* 遺伝子を欠損している欠損型の動物におけるイベルメクチン及びモキシデクチンの神経毒性の違いは、脳内における蓄積の違い及び GABA-A 受容体との相互作用の違いによるものと考えられた。(参照 50)

③ 分布及び作用

マウス (CF-1 系の野生型及び P-糖タンパク質欠損型 (*abcb1a* (-/-))⁵) に ³H 標識イベルメクチン又は ³H 標識モキシデクチンを強制経口投与 (それぞれ 0.2~0.45 及び 0.2~0.85 mg/kg 体重) し、投与 4 及び 24 時間後の血中及び各組織中放射活性を液体シンチレーションカウンター計測 (LSC) により測定した。また、ロータロッド装置を用いて歩行失調を調べることにより薬剤誘発性の神経毒性を定量化し、投与量と神経毒性発現の関係及びその原因について検討した。

0.2 mg/kg 体重を投与時の投与 24 時間後の血中及び各組織中の総残留濃度を表 31 に示した。欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンの脳内の絶対濃度はそれぞれ 100.8 及び 140.2 pmol/g とモキシデクチンの方が高かった。野生型マウスに対する欠損型マウスの各組織中濃度比はモキシデクチンの方が低かった。

欠損型マウスにおける歩行失調を指標とした神経毒性については、モキシデクチンは、0.7 mg/kg 体重 (1.09 μmol/kg) の投与で、0.35 mg/kg 体重 (0.4 μmol/kg) のイベルメクチン投与時と同程度の神経毒性を呈したことから、モキシデクチンの神経毒性はイベルメクチンに比べて 2.7 分の 1 であることが示された。

このことは、両化合物の構造の違いからモキシデクチンがイベルメクチンに比較し

⁵ P-糖タンパク質をコードする *abcb1a* 遺伝子を欠損した系統 (参照 51)

て CNS 受容体における結合親和性が低い又は本来の作用が低いことによると考えられた。(参照 51)

表 31 野生型マウス及びP-タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンの経口投与(0.2 mg/kg 体重)後の血液及び各組織中の総残留濃度(pmol/g 又は mL)並びに欠損型マウスと野生型マウス間の濃度比

組織	イベルメクチン			モキシデクチン		
	野生型	欠損型	比 ^a	野生型	欠損型	比 ^a
脳	1.5±0.2	100.8±26.2	67.4*	9.0±1.6	140.2±46.5	15.6*
肝臓	44.3±2.4	286.3±112.2	6.5*	124.8±38.4	234.2±85.2	1.9*
小腸	49.7±3.3	208.5±97.7	4.2	86.7±32.8	149.9±59.6	1.7
結腸	173.6±22.5	297.2±193.6	1.7	105.1±28.4	218.3±88.0	2.1*
胃	41.0±8.6	96.0±49.3	2.3	153.2±34.5	242.6±148.5	1.6
腎臓	26.7±2.9	142.8±35.5	5.3*	95.8±21.5	200.2±73.9	2.1*
脾臓	11.8±0.3	57.9±15.1	4.9*	58.7±13.6	105.1±36.5	1.8*
脂肪	24.6±2.2	97.9±58.9	4.0	96.9±25.0	149.3±74.1	1.5
筋肉	1.9±0.5	10.7±4.7	5.5*	10.0±3.1	30.7±17.6	3.1*
心臓	14.7±2.6	85.9±26.6	5.8*	59.8±14.7	139.9±54.3	2.3*
肺	14.6±0.6	144.1±101.9	9.9	61.3±10.3	129.8±49.9	2.1*
血液	9.8±0.8	33.3±16.8	3.4	18.3±5.1	21.5±8.7	1.2

n=4 (イベルメクチン)、6 (モキシデクチン)

* : p<0.05 (野生型に対して)

a : 比 = 欠損型 / 野生型

(2) モキシデクチンの輸送タンパク質

① P-糖タンパク質

ラット (SD 系) 由来の肝細胞培養液に ¹⁴C 標識モキシデクチン (5 μmol/L) を添加し、ベラパミル⁶ (10 μmol/L) の存在下及び非存在下で培養し、培養 0、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後の細胞内のモキシデクチン及びその代謝物の濃度を LSC により測定した。

培養 24 時間後のベラパミル存在下の肝細胞におけるモキシデクチン及び主要代謝物は、総添加量の 47.55±3.62% 及び 10.79±1.99% であり、非存在下ではそれぞれ 25.93±1.60% 及び 7.17±0.74% であった。また、ベラパミルの存在下では、培養 24、48 及び 72 時間後の細胞内のモキシデクチンの濃度は高かった。ラットの肝細胞で検出された主要代謝物は、ラットの肝ミクロソームを用いた試験で検出された代謝物 (C-29 モノヒドロキシメチル代謝物) と同じであった。モキシデクチン及び主要代謝物の AUC は、ベラパミル存在下でそれぞれ 67,367±4,267 及び 9,840±1,540 ng·h/mL、非存在下で 51,073±1,605 及び 6,660±810 ng·h/mL であり、ベラパミル存在下では培養期間を通じて有意に増加した。

⁶ 抗不整脈薬。膜輸送タンパク質である P-糖タンパク質の薬剤結合部位に対して競合的な基質であることが知られている。(参照 52)

以上のことから、ベラパミルが培養初期にP-糖タンパク質の基質として作用したため、モキシデクチンのP-糖タンパク質による細胞外への排出を阻害したと考えられた。(参照 52)

P-糖タンパク質を発現しているヒト結腸癌由来細胞(Caco-2)及びイス由来末梢血リンパ球(PBL)にローダミン-123⁷(Rh-123)を添加し培養した後、ベラパミル、イベルメクチン、セラメクチン及びモキシデクチンの存在下及び非存在下の細胞におけるRh-123の排出・吸収の流れを調べた。

Caco-2では、Rh-123は排出の方向に移動した。ベラパミルの存在下では、培養60分後のRh-123の排出量が63%減少した。イベルメクチン、セラメクチン及びモキシデクチンの存在下でも74%、48%及び62%減少した。イベルメクチン及びセラメクチンのIC₅₀は、それぞれ0.10及び0.12 μmol/Lであり、強力なP-糖タンパク質阻害作用を示したが、モキシデクチンのIC₅₀は10.0 μmol/Lと、その阻害作用は弱かった。

Caco-2における³H標識イベルメクチン、³H標識セラメクチン及び³H標識モキシデクチンのベラパミル非存在下における排出/吸収の比率はそれぞれ7.7、7.2及び2.5であり、いずれもP-糖タンパク質の基質と考えられた。ベラパミルの存在下における比率は2.7、2.4及び1.3となり、いずれもベラパミルにより阻害されることが示された。

ベラパミル、イベルメクチン及びセラメクチンはPBLからのRh-123の排出を同程度に阻害したが、モキシデクチンはPBLからのRh-123の排出に対し大きな影響は及ぼさなかった。

これらのことから、ベラパミル、イベルメクチン及びセラメクチンはP-糖タンパク質の基質であるが、モキシデクチンの基質としての性質はイベルメクチン及びセラメクチンに比べて弱いことが示唆された。(参照 53)

② P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質

ラットの初代培養肝細胞に¹⁴C標識モキシデクチンを添加し、ベラパミル(10 μmol/L)、MK571⁸(100 μmol/L)、インドメタシン⁹(10 μmol/L)、プロベネシド¹⁰(3.8 μmol/L)及びフミトレモルジンC¹¹(5 μmol/L)の存在下及び非存在下における培養後72時間の細胞内の総放射活性を測定して、それとの相互関係について調べた。

初代培養肝細胞では、種々の多剤耐性タンパク質(abcb1a、abcb1b、abcc1、abcc2及びabcg2)が培養72時間後まで発現していた。

⁷ 蛍光色素。P-糖タンパク質の基質である。(参照 53)

⁸ ロイコトリエンLTD₄受容体の競合的アンタゴニストで、Multidrug Resistance-associated Protein(MRP)阻害剤である。(参照 54)

⁹ 非ステロイド性抗炎症薬。MRP阻害剤である。(参照 54)

¹⁰ 尿酸降下薬。MRP阻害剤である。(参照 54)

¹¹ *Aspergillus fumigatus*が產生するジケトピペラジン化合物。Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)阻害剤である。(参照 54)

MK571、ベルパラミル、インドメタシン及びプロベネシドの存在下では、モキシデクチンのAUCはそれぞれ48.7%、49.8%、49.9%及び57.2%まで有意に増加したが、フミトレモルジンCの存在下では影響はみられなかった。

この細胞モデルにより、MRPs阻害剤(MK571、インドメタシン及びプロベネシド)は、P-糖タンパク質阻害剤と同程度まで細胞内モキシデクチン濃度を増加させたことが判明した。(参照54)

*abcg2*遺伝子を形質導入されたMCDK-2細胞の単層を用いて、³H標識モキシデクチンに対する輸送能が検討された。また、*abcg2*を発現しているアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、蓄積性が検討された。

モキシデクチンの極性細胞における排泄はごくわずかであったが、モキシデクチンは*abcg2*を発現しているアフリカツメガエル卵母細胞では効率的に輸送された。輸送は、新しいBCRP阻害剤であるアクリドン誘導体により阻害された。(参照55)

乳汁分泌及び組織分布における輸送タンパク質の役割を確立するために、マウス(FVB系の野生型及び*abcg2*欠損型(*abcg2*(-/-)))を用いたモキシデクチン(0.5mg/kg)皮下投与後の薬物動態試験が実施された。

母乳中へのモキシデクチンの分泌は、欠損型マウスで減少し、静脈内投与後の血漿に対する乳汁中濃度の比は野生型マウスで2倍高かった。腸内容物、胆汁及び腸におけるモキシデクチンの蓄積は、野生型マウスで高かったが、血漿中濃度に差はみられなかった。

モキシデクチンは、母乳中への分泌並びに腸及び胆汁中への分泌における*abcg2*の関与が示され、*abcg2*の基質であることが明らかになった。特に、*abcg2*とモキシデクチンとの間の相互作用の中で最も重要な毒性学的影响は、乳汁中の本剤の残留に*abcg2*が関連している点である。(参照55)

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等及び日本における評価

(1) JECFAにおける評価

JECFAでは、1995年にモキシデクチンを評価している。モキシデクチンの毒性学的評価において最も関連性のある影響は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験でみられた作用で、NOELは0.3 mg/kg 体重/日であったと結論した。JECFAはこのNOEL及びモキシデクチンの神経毒性を評価するために用いた試験系の不確実な感度を考慮した安全係数200を適用して、モキシデクチンのADIを0~2 µg/kg 体重/日と設定した。ADIは容認された概算手順にならい、一桁とされた。このADIは、ラットの生殖毒性試験で認められる影響に対し、十分な安全域を与えるものである。(参照3)

(2) EMEAにおける評価

モキシデクチンは1993年にCVMPによって初めて評価された。当時、ADIを設定するに当たって最も適切なエンドポイントはラットを用いた3世代繁殖試験でみられた児動物生存性の低下であるとされ、NOEL 0.4 mg/kg 体重/日にCF-1マウスにおけるデータの欠如を補うための安全係数500を適用し、ADIは0.0008 mg/kg 体重/日と設定された。この値は、反復毒性試験においてみられた影響(NOEL 0.3 mg/kg 体重)との間に十分な安全域を設けていると考えられた。(参照4, 9)

1996年に、CD-1マウスと比較してCF-1マウスが示したイベルメクチンに対する高感受性は $abcb1a$ 遺伝子座の突然変異を起こした個体によるもので、 $abcb1a$ 遺伝子座の突然変異により薬物輸送に影響するタンパク質であるP-糖タンパク質の欠損が引き起こされることが示された。この高感受性系統は、P-糖タンパク質が欠損していないCF-1マウスよりも、イベルメクチン濃度が脳においては90倍高く、またその他の組織においても3~4倍高かった。

さらに、世界中で1千万人以上のヒトが200 µg/kg 体重を上限としてイベルメクチンの経口投与による治療を受けているが、寄生虫それ自体による影響(Mazzotti反応)を除き、重大な副作用は報告されていない。

動物用医薬品として開発されたモキシデクチンに関する限りでも、イベルメクチンと同様の結論を導き出すことができると仮定することは合理的であるとされ、初回評価で用いられた安全係数及び動物種は再考された。イヌを用いた90日間亜急性毒性試験で得られたNOEL 0.3 mg/kg 体重/日に、CF-1マウスを用いた試験データの欠如及びモキシデクチンの神経毒性評価の検査システムの不確定な検出感度により安全係数200を適用し、毒性学的ADIとして0.0015 mg/kg 体重/日が設定された。(参照10)

さらに2001年には、CF-1マウスを用いた試験で得られた結果に基づき、ADIの修正に関する要求が提出された。(参照10)

新知見では、CF-1マウスのモキシデクチンに対する高感受性(例:母体毒性)は強調されるものではなく、モキシデクチンの神経毒性評価に用いられた検査システムは適切であると考えられたことから、安全係数は200から100へと引き下げられた。イヌを用いた90日間亜急性毒性試験から得られたNOEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用して、毒性学的ADIは0.003 mg/kg 体重/日と設定された。(参照10)

(3) 豪州政府における評価

豪州では、イヌを用いた1年間慢性毒性試験におけるNOEL 1.12 mg/kg 体重/日及びウサギを用いた発生毒性試験における母体毒性がみられた5 mg/kg 体重/日の次の用量から、NOEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、ADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

イヌを用いた90日間亜急性毒性試験では、体重増加抑制がみられた0.9 mg/kg 体重/日及び神経毒性徴候がみられた1.6 mg/kg 体重/日（精巣又は精子への影響なし）に基づき、NOELは0.3 mg/kg 体重/日である。この試験のNOELの次に低い用量でみられたエンドポイントは、0.9 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた体重増加抑制であるが、この所見は、動物数が多いイヌを用いた1年間慢性毒性試験では、1.12 mg/kg 体重/日の投与でみられなかった。このことから、90日間亜急性毒性試験の0.9 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた体重増加抑制は、偶発的なものである可能性があるとされ、全体のNOELを設定するためのエンドポイントとして適切ではないと考えられた。（参照56）

(4) FDAにおける評価

最も感受性の高い動物種における最小のNOELは、ラットの3世代（2腹/世代）生殖毒性試験で得られた0.4 mg/kg 体重/日であった。モキシデクチンは既知の発がん物質との構造相関はなく、各種毒性試験では、発がん性又は生殖毒性はみられなかつたことから、この長期投与試験のNOELに適用する安全係数は100が適切であると考えられた。NOEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用してモキシデクチンのADI 0.004 mg/kg 体重/日が算出された。（参照14、18）

(5) 日本における評価

日本では、モキシデクチンは1998年に厚生省（畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会）において評価されている。

モキシデクチンの毒性試験における最も小さい指標は、イヌを用いた90日間反復毒性試験におけるNOEL 0.3 mg/kg 体重/日であり、モキシデクチンの神経系への影響を考慮した安全係数200で除してADIを1.5 µg/kg 体重/日と判断している。（参照57）

2. 食品健康影響評価について

(1) モキシデクチンの動態におけるP-糖タンパク質の影響について

イベルメクチンやアバメクチン等のアベルメクチン類は、CF-1マウス又はSDラットを用いた投与試験から、イベルメクチンやアバメクチンの分布及び排泄にP-糖タンパク質の影響を受けることが明らかにされている【II. 12. (1) 及び(2)】。ラットの肝細胞を用いたin vitro試験【II. 13. (2) ①】から、モキシデクチンは、P-糖タンパク質の基質であることが示唆され、Caco-2を用いたin vitro試験【II. 13. (2) ①】から、その性質はイベルメクチンやセラメクチンに比べて弱いことが示唆された。また、モキシデクチンは、P-糖タンパク質欠損型のFVBマウス（*abcb1a/b(-/-)*）を用いた投与試験【II.

13. (1) ①】から、モキシデクチンの分布及び排泄に対する P-糖タンパク質の影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいことが示されている。

数種の輸送タンパク質阻害剤を用いた試験 [II. 13. (2) ②] から、モキシデクチンは、P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質で排泄されることが確認されている。

また、種々のシトクロム P450 の誘導剤や阻害剤を用いた *in vitro* 試験 [II. 1. (7)] から、¹⁴C 標識モキシデクチンの代謝ではシトクロム P450 3A が重要であることが確認されている。

本委員会では、モキシデクチンの動態は P-糖タンパク質の影響を受けるが、その影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さく、モキシデクチンの代謝には酸化的経路が存在すると判断した。

(2) モキシデクチンの毒性について

① 神経毒性

P-糖タンパク質欠損型のマウス (*abcb1a/b(-/-)*) を用いた投与試験 [II. 13. (1) ②] から、毒性の発現にはモキシデクチンはイベルメクチンよりも高い脳中濃度が必要であることが示唆されている。また、P-糖タンパク質欠損型のマウス (*abcb1a(-/-)*) を用いた投与試験 [II. 13. (1) ③]において、歩行失調を指標としたモキシデクチンの神経毒性は、イベルメクチンの 2.7 分の 1 程度であることが示された。さらに、ラットの $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA-A 受容体を発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた *in vitro* 試験 [II. 13. (1) ②] では、イベルメクチンの方がモキシデクチンよりも GABA 作用を増強することが示された。

以上のことから、本委員会では、モキシデクチンとイベルメクチンの神経毒性を含む毒性発現の差は、薬剤の脳内の蓄積性、GABA-A 受容体における GABA 作用の増強、アロステリック部位への結合親和性及び本来の作用の違いによると考えた。

また、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候については、病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイヌを用いた毒性試験 [II. 5. (4) 及び 6. (3)] では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性については持続性は弱く、可逆的なものと考えた。

② 生殖発生毒性

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験 [II. 7. (3)] が実施されている。本試験では、CF-1 マウスの遺伝子型が不明ではあるが、モキシデクチンの代謝における P-糖タンパク質の影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいと考えられるところから、本委員会では、参考データとはせず、通常の発生毒性試験として取り扱うこととした。本試験において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL (1.5 mg/kg 体重/日) が得られている。

SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験 [II. 7. (1)] 及び 3 世代生殖毒性試験 [II. 7. (2)] において、授乳期間中の児動物の生存率の低下がみられたが、NOAEL (それぞれ 0.4 及び 0.41 mg/kg 体重/日) が得られている。

(3) モキシデクチンの乳汁暴露について

女性（体重平均 64.0 kg）にモキシデクチンを単回経口投与した薬物動態試験 [II. 11.] では、乳汁中には総投与量（8 mg/ヒト）の約 0.7%が排泄された。SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験 [II. 7. (1)] 及び 3 世代生殖毒性試験 [II. 7. (2)] においてみられた授乳期間中の児動物の生存率の低下は、乳汁中のモキシデクチンによる暴露が原因と考えられ、ヒトにおいても同様の事象が起きることが予想される。

しかし、① モキシデクチンは P-糖タンパク質の基質であることが確認されており、モキシデクチンの分布及び排泄に対する P-糖タンパク質の影響は、イベルメクチンやエブリノメクチンに比べて小さいが、ヒト胎児における P-糖タンパク質は、ラットと異なり、妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられる事、また、② モキシデクチンはシトクロム P450 3A により代謝されることが確認されており、ヒト胎児におけるシトクロム P450 3A の分子種（CYP3A7 及び CYP3A5）は妊娠後期から発現し、出生後は分子種の変化はあるもののシトクロム P450 3A の発現はみられていること及びラット新生児におけるシトクロム P450 3A の機能の発現は極めて低いことが報告（参照 22、58~61）されている。

したがって、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響は、モキシデクチンの吸収、代謝及び排泄の観点から、ラットほど大きくないと考えた。

(4) ADI の設定について

モキシデクチンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、モキシデクチンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験及び 3 世代生殖毒性試験において、授乳期間中の児動物の生存率が低下したが、この低下はモキシデクチンの乳汁暴露により生じたものと考えられた。ヒトにおける薬物動態試験から、ヒトにおいても乳幼児への乳汁暴露が予想されるが、ヒト胎児ではラットと異なり P-糖タンパク質が妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられる事及びモキシデクチンの代謝に関するシトクロム P450 3A の分子種は妊娠後期から発現し、出生後もみられていることから、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響はラットほど大きくないと考えた。また、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL は、1.5 mg/kg 体重/日であった。EMEA は、本発生毒性試験により、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する高感受性は強調されるものではなく、モキシデクチンの神経毒性評価に用いられた検査システムは適切であると考え、安全係数を 200 から 100 へと引き下げている。本委員会は、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する高感受性について確認できず、神経毒性評価に用いられた検査システムについては適切であるとする明確な理由が EMEA の評価書からは確認できなかった。しかし、構造的に類似しているイベルメクチンとモキシデクチンの神経毒性を含

む毒性発現に差がみられることを考慮しつつ、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候については、病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイスを用いた毒性試験では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性については持続性は弱く、可逆的なものと考え、神経毒性を考慮した追加の安全係数は不要と判断した。

モキシデクチンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、イスを用いた 90 日間亜急性毒性試験における用量相関的な体重及び摂餌量の減少であり、NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。なお、この NOAEL は、神経系毒性徴候に対する NOAEL (0.5 mg/kg 体重/日) 及び授乳期間中の児動物の生存率の低下に対する NOAEL (0.4 mg/kg 体重/日) よりも低い用量である。

モキシデクチンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、 0.003 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

以上より、モキシデクチンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適當と考えられる。

モキシデクチン 0.003 mg/kg 体重/日

表 32 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)			
			JECFA	EMEA	FDA	豪州
マウス	28 日間亜急性毒性	0、34、75、100、125、150 ppm、混餌投与	6.9 (34 ppm) 振戦、接触に対する過敏反応等	—		6.9 (34 ppm) 神経毒性徵候、死亡率の増加
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、15、30、60/50 ppm、混餌投与	5.1 (30 ppm) 円背位、活動性の低下、振戦等、発がん性なし	発がん性なし	5.0 (30 ppm) 死亡率の増加 (雌)、発がん性なし	5 (30 ppm) 雌：生存率の低下 発がん性なし
	発生毒性 (CF-1)	0、1.5、3、(6)、8、強制経口投与		母動物：3 6：死亡、体重及び授餌量の低下 胎児：1.5 3：奇形胎児（胸骨柄癒合、口蓋裂、口蓋骨の不完全骨化）の増加等		
ラット	28 日間亜急性毒性	0、100、200、400、600 ppm、混餌投与	— 接触に対する過敏反応	—		5 (100 ppm) 運動失調、振戦、流涎、体重低下等
	13 週間亜急性毒性	0、25、50、100、150 ppm、混餌投与	3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、体重減少、副腎の絶対及び相対重量の増加 (雌)、精巣重量の増加	—	3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、軽度の体重増加抑制、腎臓及び副腎重量の増加 (雌)	3.9 (50 ppm) 体重増加抑制
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、15、60、120/100 ppm、混餌投与	5.1 (100 ppm) 円背位、振戦、外部刺激に対する過敏反応等、発がん性なし	発がん性なし	6.0 (100 ppm) 死亡率の増加 (120 ppm 雌)	6 (100 ppm) 影響なし 発がん性なし
	1 世代生殖毒性	P、F _{1a} : 0、25、50、125 ppm、F _{1b} : 0、5、10、15 ppm、混餌投与	0.4 (5 ppm) F _{1b} : 10 ppm: 児の生存率の低下			— 10 ppm: 生存率の低下
	3 世代生殖毒性	0、1、2、5、10 ppm、混餌投与	0.4 (5 ppm) 新生児生存率の低下	0.4 (5 ppm)	0.4 (5 ppm) 授乳期間中の児の生存率の低下	0.83 (10 ppm)
	発生毒性	0、2.5、5、10、12、強制経口投与	5 母動物：体重低下、授餌量の減少、胎児：口蓋裂、波状肋骨、肋骨の不完全骨化、催奇形性なし	母動物：5 胎児：2.5	5 授餌量の低下、体重低下、口蓋裂の増加、催奇形性なし	母動物及び胎児：5 肋骨の骨化遅延、口蓋裂、催奇形性なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)			
			JECFA	EMEA	FDA	豪州
ウサギ	発生毒性	0、1、5、10、強制経口投与	1 摂餌量減少、体重減少、催奇形性なし	母動物：1 胎児：>10	母動物：1 発育：5 母動物：異常便、摂餌量及び体重增加量の低下 児動物：産児数の低下、一腹当たりの死亡又は吸收胚数の増加 催奇形性なし	母動物：1 体重增加抑制、異常便
イヌ	28日間亜急性毒性	0、20、80、160 ppm、混餌投与	0.5 (20 ppm) 振戦、無気力、運動失調、接触に対する過敏反応等、精巣の絶対及び相対重量の低下、精子形成能の低下、甲状腺のコロイドの軽度減少(雄)	—	—	— 精巣の絶対及び相対重量の低下
	91日間亜急性毒性	0、10、30、60 ppm、混餌投与	0.3 (10 ppm) 絶対的な体重及び摂餌量の減少	0.3	— 流涙の用量反応的な増加	0.9 (30 ppm) 体重增加抑制 60 ppm: 神経毒性徵候
	52週間亜急性毒性	0、10、20、45 ppm、混餌投与	1.15 (45 ppm) 毒性徵候なし	—	0.5 (20 ppm) 卵巣、心臓、肝臓及び腎臓重量の低下(雌)	1.12 (45 ppm) 影響なし
	生殖毒性	0.009、経口投与(1回/30日、4か月間)	— 精液の質、繁殖能等に影響なし	—	—	—
	発生毒性	0.009、経口投与	— 妊娠結果に影響なし	—	—	— 離乳児数の増加
馬	発生毒性	1.2、経口投与	— 妊娠結果に影響なし	—	—	—
毒性学的 ADI			NOEL: 0.3 SF: 200	NOEL: 0.3 SF: 100	NOEL: 0.4 SF: 100	NOEL: 1 SF: 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌを用いた90日間亜急性毒性	イヌを用いた90日間亜急性毒性	ラットを用いた3世代生殖試験	イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験
ADI (mg/kg 体重/日)			0.002	0.003	0.004	0.01

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
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マニナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
Cl (Cl^-)	塩素 (塩素イオン)
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{\max}	血 (漿又は清) 中最高濃度
CNS	中枢神経系
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
DMSO	ジメチルスルホキシド
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GABA	γ -アミノ酪酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50%活性阻害濃度
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
MRP (s)	Multi Resistance- Associated Protein (s)
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
SF	安全係数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{\max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
Vd	分布容積
V_{λ_F}/F	見かけの分布容積

〈参考〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付厚生労働省告示第499号）
 2. Merck Index, 14th Edition, 2004
 3. JECFA: Moxidectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 853 on INCHEM
 4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary Report (1), 1996
 5. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第42章 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物. グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 下巻, 第10版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001年
 6. Forrester SG, Prichard RK, Beech RN: A glutamate-gated chloride channel subunit from *Haemonchus contortus*: expression in a mammalian cell line, ligand binding, and modulation of antihelminthic binding by glutamate. Biochemical Pharmacology, 2002; 63(6): 1061-1068
 7. Cully DF, Vassilatis DK, Liu KK, Pareek PS, Van der Ploeg LH, Schaeffer JM, et al: Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. Nature, 1994; 371(6499): 707-711
 8. Zulalian J, Stout SJ, daCunha AR, Garces T, Miller P: Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in Cattle. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1994; 42(2): 381-387
 9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary Report (2), 1996
 10. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001
 11. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (extension to horses), Summary Report (1), 1997
 12. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
 13. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
 14. FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5% Pour-On for Cattle - original approval. Approval Date: January 28, 1998
 15. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8, 1995
 16. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/10, 1997
 17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品再審査申請書サイデクチン ポアオン添付資料参考資料 (非公表)
 18. FDA: Freedom of Information Summary, Supplemental New Animal Drug Application, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) Pour-On for Beef and Dairy Cattle, 1999

19. JECFA: Moxidectin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 888, 1999
20. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/11, 1998
21. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, MOXIDECTIN (Extension to ovine milk), Summary Report (5), 2004
22. Dupuy J, Escudero E, Eeckhoutte C, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M: In vitro metabolism of 14C-moxidectin by hepatic microsomes from various species. Veterinary Research Communications, 2001 Jul; 25(5): 345-354
23. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/9, 1996
24. FDA: Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug Application, NADA 141-247, CYDECTIN (moxidectin) Oral Drench for Sheep, 2005
25. 豪州政府資料: Chemical Residues Section Evaluation report, Applicant's Proposal Relevant to This Documentation: Commodities; Cattle, meat (in the fat); Cattle, edible offal of, 1996
26. ファイザー株式会社. モキシデクチンの CF-1 マウスを用いた催奇形性試験報告書(非公表)
27. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996
28. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 49, 2001
29. Contreau MM, Warren S, Ryan JL, Fleckenstein L, Vanapalli SR, Brown KR, et al: The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. Journal of Clinical Pharmacology, 2003; 43(10): 1108-1115
30. Korth-Bradlye JM, Parkes V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Cailleux K, et al: The effect of a high-fat breakfast on the pharmacokinetics of moxidectin in healthy male subjects: a randomized phase I trial. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2012; 86(1): 122-125
31. Korth-Bradley JM, Parks V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Gossart S, et al: Excretion of moxidectin into breast milk and pharmacokinetics in healthy lactating women. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011; 55(11): 5200-5204
32. 医薬品添付文書.“駆虫剤 ストロメクトール®錠 3 mg”, 2012年6月改訂（第13版）
33. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成18年6月8日付府食第466号): (別紙) 動物用医薬品評価書ドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健康影響評価について, 2006年
34. Kwei GY, Alvaro RF, Chen Q, Jenkins HJ, Hop CE, Keohane CA, et al: Disposition

- of ivermectin and cyclosporine a in CF-1 mice deficient in MDR1A p-glycoprotein. *Drug Metabolism and Disposition*, 1999; 27(5): 581-587
35. Umbenhauer DR, Lankas GR, Pippert TR, Wise LD, Cartwright ME, Hall SJ, et al: Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997 Sep; 146(1): 88-94
36. 食品安全委員会. 「食品安全影響評価の結果の通知について」(平成 24 年 2 月 9 日付府食第 132 号) : 別添 1 農薬・動物用医薬品評価書アバメクチン, 2012 年
37. Mealey KL, Bntjen SA, Gay JM, Cantor GH: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene. *Pharmacogenetics*, 2001; 11(8): 727-733
38. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000; 97(7): 3473-3478
39. 中村任: 薬物体内動態と MDR1 発現量に関連した MDR1 遺伝子型. *薬学会雑誌*, 2003; 123(9): 773-779
40. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al: Expression of P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 297(3): 1137-1143
41. van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, Kuiper CM, Hadisaputro MM, Bosma SA, et al: Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human Fetus. *American Journal of Pathology*, 1992; 141(5): 1063-1072
42. MacFarland A, Abramovich DR, Ewen SW, Pearson CK: Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta. *Histochemical Journal*, 1994; 26(5): 417-423
43. Yamamoto A, Shofuda T, Islam MO, Nakamura Y, Yamasaki M, Okano H, et al: ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. *Journal of Neuroscience Research*, 2009; 87(12): 2615-2623
44. Sun M, Kingdom J, Baczyk D, Lye SJ, Matthews SG, Gibb W: Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. *Placenta*, 2006; 27(6-7): 602-609. Epub 2005 Sep 6
45. Daood M, Tsai C, Ahdab-Barmada M, Watchko JF: ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. *Neuropediatrics*, 2008 Aug; 39(4): 211-218. Epub 2009 Jan 22
46. Schumacher U, Mollgård K: The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp,

- MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochemistry and Cell Biology*, 1997 Aug; 108(2): 179-182
47. Virgintino D, Errede M, Girolamo F, Capobianco C, Robertson D, Vimercati A, et al: Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2008 Jan; 67(1): 50-61
 48. Fakhoury M, de Beaumais T, Guimiot F, Azougagh S, Elie V, Medard Y, et al: mRNA expression of MDR1 and major metabolising enzymes in human fetal tissues. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2009; 24(6): 529-536
 49. Kiki-Mvouaka S, Ménez C, Borin C, Lyazrhi F, Foucaud-Vignault M, Dupuy J, et al: Role of P-glycoprotein in the disposition of macrocyclic lactones: A comparison between ivermectin, eprinomectin, and moxidectin in mice. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2010 Apr; 38(4): 573-80. doi: 10.1124/dmd.109.030700. Epub 2010 Jan 20
 50. Ménez C, Sutra JF, Prichard R, Lespine A: Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in Mdr1ab (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. *PLoS neglected tropical diseases*, 2012 Nov; 6(11): e1883. doi: 10.1371/journal.pntd.0001883. Epub 2012 Nov 1
 51. Janko C, Geyer J: Moxidectin has a lower neurotoxic potential but comparable brain penetration in P-glycoprotein-deficient CF-1 mice compared to ivermectin. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2012 Jul 27. doi: 10.1111/j.1365-2885.2012.01424.x. [Epub ahead of print]
 52. Dupuy J, Larrieu G, Sutra JF, Eeckhoutte C, Alvinerie M: Influence of verapamil on the efflux and metabolism of ¹⁴C moxidectin in cultured rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2001 Jun; 24(3): 171-7.
 53. Griffin J, Fletcher N, Clemence R, Blanchflower S, Brayden DJ: Selamectin is a potent substrate and inhibitor of human and canine P-glycoprotein. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2005 Jun; 28(3): 257-65
 54. Dupuy J, Lespine A, Sutra JF, Alvinerie M: The interaction between moxidectin and MDR transporters in primary cultures of rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006 Apr; 29(2): 107-11
 55. Perez M, Blazquez AG, Real R, Mendoza G, Prieto JG, Merino G, et al: In vitro and in vivo interaction of moxidectin with BCRP/ABCG2. *Chemico-Biological Interactions*. 2009 Jun 15; 180(1): 106-12
 56. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June 2012
 57. 厚生省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告」(年月日不明)
 58. Lee QH, Fantel AG, Juchau MR: Human embryonic cytochrome P450S:

- phenoxazone ethers as probes for expression of functional isoforms during organogenesis. Biochemical Pharmacology, 1991 Nov 27; 42(12): 2377-2785
59. MJ Blake, L Castro, JS Leeder, GL Kearns: Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. Seminars in Fetal & Naonatal Medicine, 2005; 10: 123-138
60. 山添康: 肝薬物代謝酵素の内分泌による制御機構. 薬学研究奨励財団研究成果報告, 1995; 155-162
61. de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al: The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. Reproductive Toxicology, 2008 Nov-Dec; 26(3-4): 220-230
62. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書サイデクチントピカル (非公表)
63. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書サイデクチントピカル添付資料 (非公表)

