資料５－２

農薬評価書

テブコナゾール

（第４版）

２０１５年９月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

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

－第 2 版関係－

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

－第 3 版関係－

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

－第 4 版関係－

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2015年6月30日まで）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）

畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	上安平洌子
本間清一	村田容常	村田容常

*：2007 年 2 月 1 日から　　*：2011 年 1 月 13 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

（2015 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 3 月 31 日まで）

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

上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍
小澤正吾	成瀬一郎***	*：2007 年 4 月 11 日から
小林裕子	西川秋佳**	**：2007 年 4 月 25 日から
三枝順三	布柴達男	***：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）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	*：2009 年 1 月 19 日まで
三枝順三***	根本信雄	**：2009 年 4 月 10 日から
		***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		*：2011 年 3 月 1 日まで
		**：2011 年 3 月 1 日から
		***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		*：2013 年 9 月 30 日まで
		**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2015 年 6 月 30 日まで

＜第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　　林　　真

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「テブコナゾール」（CAS No. 107534-96-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験成績（温州みかん、キャベツ等）、免疫毒性等の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ニワトリ及びヤギ）、植物体内運命（小麦、ぶどう等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、ウサギ及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、マウス及びウサギ）、発達神経毒性（ラット）、免疫毒性（ラット）、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

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

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

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

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2.94 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：テブコナゾール

英名：tebuconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

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

CAS（No. 107534-96-3）

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

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

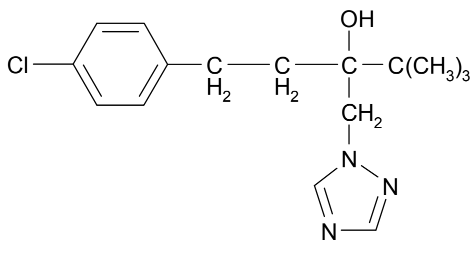
４．分子式

$C_{16}H_{22}ClN_3O$

５．分子量

307.82

６．構造式



７．開発の経緯

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

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

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ及びキャベツ）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、テブコナゾールのフェニル環部分の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C] テブコナゾール」という。）及びトリアゾールの 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]テブコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からテブコナゾールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．　動物体内運命試験

（１）ラット

①　吸収

a. 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2、3、6）

表 1　血漿中薬物動態学的パラメータ

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

1)：4 動物の平均、2)：3 動物の平均

b. 吸収率

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

②　分布

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

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

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

③ 代謝

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

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

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

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

④　排泄

a. 尿及び糞中排泄

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

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

b. 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入した Wistar ラット（雄 5 匹）に、[phe-^{14}C] テブコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に、90.7%TAR が胆汁中へ、7.40%TAR が尿中へ排泄され、胃腸管を除く動物体内における残留量は 0.21%TAR であった。（参照 2、3、6）

（２）ヤギ

泌乳期ヤギ（品種及び匹数不明）に[phe-^{14}C]テブコナゾールを 15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続投与し、最終投与 2 時間後に臓器及び乳汁を採取して、体内運命試験が実施された。

放射能濃度は腎臓（4 µg/g）及び肝臓（5 µg/g）において高い値を示し、脂肪、筋及び乳汁では 0.1 µg/g 未満であった。

泌乳期ヤギにおけるテブコナゾールの代謝経路は、ラットと同様であった。主要代謝物は *t*-ブチルアルコール誘導体とその抱合体であり、未変化のテブコナゾールも認められた。（参照 3）

（３）ニワトリ

産卵鶏（品種及び匹数不明）に、テブコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続経口投与して、体内運命試験が実施された。

投与後 3.5 時間以内に 80%が排泄された。最終投与 30 分後における残留濃度は、肝臓で 8 µg/g、腎臓で 6 µg/g、卵で 0.15 µg/g であった。

産卵鶏における主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化及びそれに続く硫酸抱合であった。（参照 3）

２．植物体内運命試験

（１）小麦①

小麦（品種：Proday）の穂ばらみ期に[tri-^{14}C]テブコナゾールを 500g ai/ha の

用量で1回茎葉散布し、処理0、7、14、21及び28日後に茎葉、50日後（収穫期）にわら、もみ殻及び玄麦を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、青刈り茎葉（0～28日後）で9.8～28.0 mg/kg、収穫期（50日後）のわらで37.0 mg/kg、もみ殻で3.8 mg/kg、玄麦で0.5 mg/kgであった。

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

（２）小麦②

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

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

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

（３）ぶどう

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

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

（４）らっかせい①

らっかせい（品種不明）に[tri-^{14}C]テブコナゾールを250 g ai/haの用量で定植6、8及び10週後に合計3回茎葉散布し、最終処理7週後に植物全体を採取して、

植物体内運命試験が実施された。

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

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

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

（５）らっかせい②

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

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

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

殻及び茎葉における主要残留成分は未変化のテブコナゾールで、殻で 58%TRR（10.2 mg/kg）、茎葉で 69%TRR（77.2 mg/kg）を占めた。そのほか代謝物 M1 及びその抱合体が殻で 4%TRR（0.78 mg/kg）、茎葉で 7%TRR（8.18 mg/kg）、代謝物 M6 が殻で 1%TRR（0.20 mg/kg）、茎葉で 1%TRR（1.33 mg/kg）検出された。殻の残留放射能の 22%は 6N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。（参照 2）

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

３．土壌中運命試験

（１）好気的及び好気的湛水土壌中運命試験

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

好気的条件下では、$^{14}CO_2$ の生成量は少なく、累積発生量は回収放射能の 1%未満であった。いずれの標識体処理区においても、土壌抽出物中に回収放射能の大部分の放射能が検出され、[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区で 70.6%TRR（12 か月後）、[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区で 85.5%TRR（58 日後）であった。試験終了時において未変化のテブコナゾールは[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区で 67.4%TRR（12 か月後）、[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区で 85.0%TRR（58 日後）残存した。その他の残留放射能のほとんどが土壌有機物中に取り込まれた。テブコナゾールの半減期は 1 年以上と推定された。

好気的湛水条件下では、$^{14}CO_2$ の生成は認められなかった。水層中に 4.1～7.5%TRR、土壌抽出物中には 72.2～74.7%TRR の放射能が検出された。水層に認められた放射能は未変化のテブコナゾールと同定された。土壌抽出物中の放射能の多くは未変化のテブコナゾールで、分解物は 2.7%TRR 以下であった。水層と土壌抽出物を合わせると、テブコナゾールは湛水 60 日後において 77.8%TRR 残存した。（参照 2）

（２）好気的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解

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

①　標準条件下における分解性

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

シルト質壌土では、$^{14}CO_2$ の生成量は[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区では最大で 32.3%TAR であったが、[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区では 1.3%TAR 以下であった。433 日後の土壌抽出物中には[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区及び[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区でそれぞれ 34.2%TAR 以上及び 52.7%TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 80%以上が未変化のテブコナゾールであった。いずれの標識体処理区においても、分解物として M3、M10 及びその互変異性体の

M11 が合量で 1.2～2.1%TAR 検出された。[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区では分解物 M23 が 2.8～5.9%TAR 検出された。

シルト質土壌では、いずれの標識体処理区においても、$^{14}CO_2$ の生成は少なかった（2.1%TAR 以下）。433 日後の土壌抽出物中に 70%TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 60%以上が未変化のテブコナゾールで、分解物として M3、M10 及び M11 が 2.6～4.8%TAR 検出された。分解物 M23 の生成量は 0.1%TAR 以下であった。（参照 2）

② 植生下及び非植生下における分解性

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

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

③ 土壌表面における人工光による分解性

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

[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区では $^{14}CO_2$ が最大 17%TAR、他の揮発性物質が最大 0.3%TAR 検出された。土壌抽出物には 23.5%TAR（89 日後）以上、未抽出残留物に 64.9%TAR（89 日後）以下の放射能が検出された。

[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区では $^{14}CO_2$ が最大 4.0%TAR 生成し、土壌抽出物に 54.1%TAR（89 日後）以上、未抽出残留物に 25.6%TAR（89 日後）以下の放射能が検出された。テブコナゾールは速やかに分解し、[phe-^{14}C]テブコナゾール及び[tri-^{14}C]テブコナゾール処理で、それぞれ 26 日後には 40.0%TAR 及び 35.0%TAR、89 日後には 3.8%TAR 及び 5.9%TAR 残存した。（参照 2）

④ 土壌表面における自然光による分解性

[tri-^{14}C]テブコナゾールを、砂壌土（ドイツ）に 5.5 mg ai/kg 土壌、シルト質

土壌（ドイツ）に 3 mg ai/kg 土壌で処理し、20±2℃で自然太陽光をそれぞれ 70 日間及び 86 日間照射した。

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

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

（３）土壌表面における光分解

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

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

（４）土壌吸着試験

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

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

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（滅菌緩衝液）

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

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

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-^{14}C]テブコナゾールを、pH7.0 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に 22.2 mg/L

となるように加え、平均温度24℃で自然太陽光を最長30日間照射し、水中光分解試験が実施された。

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

（３）水中光分解試験（滅菌及び非滅菌自然水）

[phe-^{14}C]テブコナゾール及び[tri-^{14}C]テブコナゾールを、滅菌自然水及び非滅菌自然水に約0.375 mg/Lとなるように加え、25℃でキセノンランプ（光強度：100～140 W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を最長53日間照射し、水中光分解試験が実施された。

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

$^{14}CO_2$の生成量は、ヘッドスペース及び試験液中の溶存量を併せると、滅菌自然水で18日後に4.4%TAR（[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区）及び0.4%TAR（[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区）、非滅菌自然水で26日後に18.0%TAR（[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区）及び1.0%TAR（[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区）であった。

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

非滅菌自然水中での主な分解物として、[tri-^{14}C]テブコナゾール処理区では、M20（最大21.0%TAR）、M21（最大14.3%TAR）、M23（最大14.0%TAR）及び$^{14}CO_2$（最大53.6%TAR）が検出され、分解物M20及びM21は[phe-^{14}C]テブコナゾール処理区にも認められた。そのほか分解物M1、M4、M12及びM14が少量（2%TAR以下）認められた。（参照2）

５．土壌残留試験

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

表 2　土壌残留試験成績

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

1)容器内試験では原体、ほ場試験では 23.5%乳剤を使用。

６．作物残留試験

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

結果は別紙 3 に示されている。テブコナゾールの最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 38.9 mg/kg であった。

海外において、野菜、果物等を用いた作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。海外の試験におけるテブコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし（葉）の 15.7 mg/kg であった。（参照 2、9、13、18～22、25～29）

作物残留試験成績に基づき、テブコナゾールを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 3 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からテブコナゾールが最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 3　食品中より摂取されるテブコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1kg)	小児（1～6 歳） (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 (μg/人/日)	447	180	396	571

７．一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 4 に示されている。（参照 2）

表 4　一般薬理試験概要

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

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量(mg/kg 体重)(投与経路)	最大無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
	炭末輸送能	SD ラット	雄 5	0、150、500、1,500、5,000（経口）	500	1,500	炭末移動の増加
	胆汁排泄	SD ラット	雄 3	0、150、500、1,500、5,000（経口）（麻酔）	500	1,500	胆汁排泄量の増加
腎機能	尿排泄	SD ラット	雄 5	0、150、500、1,500、5,000（経口）	150	500	pH の低下、尿量の減少 1,500 mg/kg 体重で 1 例、5,000 mg/kg 体重で全例死亡
血液	溶血	SD ラット	雄 5	0、150、500、1,500、5,000（経口）	5,000	-	影響なし
	血液凝固時間	SD ラット	雄 5	0、150、500、1,500、5,000（経口）	1,500	5,000	PTT の延長

－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

テブコナゾールのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒツジを用いた経口投与による急性毒性試験及びラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。（参照 2～4、6）

表 5　急性毒性試験結果概要

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

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

（２）急性神経毒性試験

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

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

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

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

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

１０．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM、*O*-DEM 活性及び P450 量の増加（可逆的）等が認められた。

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

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 7 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で削痩傾向、体重増加抑制、水晶体混濁、ALP 活性の上昇並びに脾絶対及び比重量[1]増加、雄で脾のヘモジデリン沈着増加、雌で肝のヘモジデリン沈着増加、副腎の束状帯細胞の空胞化等がみられ、

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄においても削痩傾向及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：8.3 mg/kg 体重/日、雌：8.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 2～4、6）

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 8 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 8　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.57	29.2	107
	雌	8.81	34.0	122

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

（５）21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（原体：1.2、10.6 及び 156 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週）による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

156 mg/m^3 投与群の雌雄で肝臓の ***N***-DEM 活性の上昇が認められた。

本試験において、156 mg/m^3 投与群の雌雄で粗毛が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10.6 mg/m^3 であると考えられた。（参照 2～4、6）

（６）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

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

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

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000(1～39 週)/2,000(40～52 週) ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 1 年間

慢性毒性試験が実施された。

表 9　1 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

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

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

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

（参照 2～4、6）

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）②

1 年間慢性毒性試験（イヌ）①［11.（1）］における無毒性量の 40 ppm より高い無毒性量を確認するために、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 10　1 年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

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

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

（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 11 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 11　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.3	15.9	55.0
	雌	7.4	22.8	86.3

甲状腺C細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度は表12に示されている。

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

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

表12　甲状腺C細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度

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

データは発生数/検査数で示している。

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

（４）21か月間発がん性試験（マウス）①

NMRIマウス（一群雌雄各50匹 ; 中間検査用10匹）を用いた混餌（原体 : 0、20、60及び180 ppm : 平均検体摂取量は表13参照）投与による21か月間発がん性試験が実施された。

表13　21か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

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

本試験において、180 ppm投与群の雄で肝比重量の増加、180 ppm投与群の雌雄で肝臓に空胞化（脂肪蓄積）の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも60 ppm（雄 : 18.2 mg/kg体重/日、雌 : 26.1 mg/kg体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照2）

（５）21 か月間発がん性試験（マウス）②

NMRI マウス（一群雌雄各 50 匹；中間検査用 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 14　21 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

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

肝細胞腫瘍の発生頻度は表 15 に示されている。

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

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

表 15　肝細胞腫瘍の発生頻度

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

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

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 16　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	7.12	21.6	72.3
		雌	9.07	27.8	94.8
	F_1 世代	雄	9.24	27.1	97.2
		雌	11.1	33.9	111

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

本試験において、1,000 ppm 投与群の親動物及び児動物に体重増加抑制等がみられ、出生時同腹児数の減少等が認められたので、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能とも 300 ppm（P 雄：21.6 mg/kg 体重/日、P 雌：27.8 mg/kg 体重/日、F_1 雄：27.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：33.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

（２）発生毒性試験（ラット）①

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

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

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等、胎児に椎骨の骨化遅延が認められたので、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。催奇形性は認められなかった。（参照 2～4）

（３）発生毒性試験（ラット）②

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

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

（４）発生毒性試験（ラット）③

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

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加量の低下（投与期間全体）、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加量の低下（妊娠 6～7 日）及び体重増加抑制（妊娠 7 日以降）が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性によると考えられる胎児体重の低下、矮小児及び奇形胎児数の増加

が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、6）

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

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

（５）発生毒性試験（経皮投与：ラット）④

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

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

（６）発生毒性試験（経皮投与：ラット）⑤

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に皮膚反応（紅斑、痂皮形成）が認められ、胎児には影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（７）発生毒性試験（マウス）①

NMRI マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験（一群雌 10 匹）として、0、10、20、30 及び 100 mg/kg 体重/日の用量を設定し、本試験と同様の投与が行われた。

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

（８）発生毒性試験（マウス）②

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

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

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

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

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

（９）発生毒性試験（経皮投与：マウス）

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

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

300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に肝細胞の脂肪変性等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児に口蓋裂増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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

（１０）発生毒性試験（ウサギ）①

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重減少（妊娠 6～8 日）/増加抑制（妊娠 6～19 日）、摂餌量の減少（妊娠 6～19 日）、着床後死亡胚の増加がみられ、同投与群の胎児に母体毒性によると考えられる奇形（四肢の奇形）胎児数の増加が認められたので、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 2～4、6）

（１１）発生毒性試験（ウサギ）②

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

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

（１２）発生毒性試験（ウサギ）③

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重（妊娠 6～8 日）及び摂餌量（妊娠 6～11 日）の減少がみられ、同投与群の胎児に体重低下及びこれに伴う骨化遅延の増加、投与によると考えられる奇形（3 例）が認められたので、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 2）

（１３）発生毒性試験（ウサギ）④ ＜参考資料[2]＞

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

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重（妊娠 6～10 日）及び摂餌量（妊娠 6～12 日）の減少、肝の薬物代謝酵素（ECOD、EROD、ALD、EH、GLU-T）活性の上昇（10～55%）、副腎組織中のステロイド（11-デオキシコルチコステロン及びコルチコステロン）濃度の軽度な上昇（20 及び 22%）及び副腎皮質束状帯の細胞肥大が認められた。グルココルチコイドの増加は奇形を誘発する可能性があり、特にウサギは感受性が高いことが知られている。検体投与により、母動物への明らかな毒性に加え、副腎皮質束状帯の細胞肥大とグルココルチコイドの産生及び血流への放出過剰が奇形発現に関与している可能性があるものと考えられた。母動物の血漿及び胎児組織中の検体濃度に差はみられず、胎児への検体の蓄積はないものと考えられた。本試験では胎児体重の低下は認められたが、外表奇形はみられず、100 mg/kg 体重/日は催奇形性の閾値と考えられた。（参

[2] メカニズム試験として実施された試験のため参考資料とした。

照 2)

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

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

（１４）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 11 日に混餌（原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与し、発達神経毒性試験が実施された。

表 17　発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

児動物の体重及び脳絶対重量については、100 及び 300 ppm 投与群においても統計学的に有意な低値が一部に認められたが、用量相関性はなく、雌雄で同様の傾向がみられないことから、検体の影響ではないと考えられた。児動物に特異的な神経行動学的影響は認められなかった。（参照 2)

１３．遺伝毒性試験

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

結果は表 18 に示されている。全て陰性であったことから、テブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2～4、6）

表 18　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA修復試験	*Bacillus subtilis* （H17、M45 株）	0.313～20 μg/ﾃﾞｨｽｸ （+/-S9）	陰性
	DNA修復試験	*Escherichia coli* （W3110、K12 p3478 株）	625～10,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/−S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	15.6～500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
		E. coli （WP2 *uvr*A 株）	31.2～1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（-S9） 156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98､TA100､TA1535、TA1537 株）	20～12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 75～1,200 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/−S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	37.5～2,400 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ 39.5～450 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ （+/−S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験(*Hprt* 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）	80～100 μg/mL（-S9） 12.5～200 μg/mL（+S9）	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5～25.2 μg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3～30 μg/mL（-S9） 30～300 μg/mL（+S9）	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）	4～30 μg/mL（-S9） 15～120 μg/mL（+S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	200～2,000 mg/kg （単回強制経口投与）	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス （一群雄 50 匹、雌 600 匹）	2,000 mg/kg （単回強制経口投与）	陰性

+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）白内障に関する試験（参考）

① 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌 4 匹）を用いた吸入（原体：150 及び 800 mg/m^3、4 時間/日、5 日/週）による 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、技術的に可能な最大濃度である 800 mg/m^3(実測濃度:914

mg/m^3)群で、投与期間中に一時的な流涎、咳漱音及び摂餌量の減少が認められたが、眼科的検査及びレンズの病理組織学的検査では白内障は認められなかったので、無毒性量は白内障については 914 mg/m^3、一般症状については 163 mg/m^3 であると考えられた。（参照 2、3）

② 4 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験（ネコ）

ネコ（一群雌雄各 4 匹）を用いた吸入（原体：50 及び 350 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週）による 4 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、350 mg/m^3（実測濃度：309 mg/m^3）を吸入投与しても白内障の誘発は認められなかったので、白内障に関する無毒性量は 309 mg/m^3 であると考えられた。（参照 2）

（２）肝細胞増殖に及ぼす影響試験（マウス）

テブコナゾールのマウスにおける肝細胞増殖作用が、投与初期の亢進時期を過ぎても継続するかどうか確認することを目的として、NMRI マウス（一群雌雄各 15 匹）にテブコナゾールを混餌（原体：0、25、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与し、28 日間肝細胞増殖試験が実施された。中間と殺群として、7 日間投与群が設けられた。

表 19　肝細胞増殖に及ぼす影響試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

表 20　各投与群で認められた毒性所見

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

（３）肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験（マウス）

テブコナゾールのマウスにおける肝毒性誘発作用が、CAR、PXR 等の核受容体の活性化を介したものであるか確認することを目的として、NMRI マウス（一群雌雄各 20 匹）にテブコナゾールを混餌（原体：0、25、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与し、28 日間肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物試験が実施された。中間と殺群として、7 日間投与群が設けられた。陽性対照として PB（80 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与）が用いられた。

表 21　肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化は表 22、毒性所見は表 23 に示されている。

本試験条件下では、テブコナゾールの投与により PROD 及び BROD が誘導さ

れ、また *Cyp2b* 及び *Cyp3a* の mRNA が増加したことから、テブコナゾールは CAR 及び PXR の活性化を示す可能性が考えられた。

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

表 22　各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化

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

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

表 23　各投与群で認められた毒性所見

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

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

（４）28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）にテブコナゾールを混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照］投与し、投与 26 日後にヒツジ赤血球を静脈内投与する 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミド（3.5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与）が用いられた。

表 24　28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験成績（温州みかん、キャベツ等）、免疫毒性等の試験成績が新たに提出された。

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

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能は泌乳期ヤギでは肝臓（5 μg/g）及び腎臓（4 μg/g）において高い値を示し、脂肪、筋肉及び乳汁では 0.1 μg/g 未満と低かった。産卵鶏においても肝臓（8 μg/g）及び腎臓（6 μg/g）で高く、卵（0.15 μg/g）では低かった。主要代謝物として M1 及びその抱合体が認められた。

^{14}C で標識したテブコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のテブコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物として M1（小麦わら）、M18（小麦わら）、M24（小麦玄麦及びらっかせい子実）及び M26（小麦玄麦）が認められた。

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

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

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

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

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

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として M24 及び M26 が認められたが、毒性はテブコナゾールに比べて弱く（参照 39）、農産物中の暴露評価対象物質をテブコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 25 に、単回経口投与群により惹起されると考えられる毒性影響等は表 26 にそれぞれ示されている。

米国 EPA では、ラットを用いた発達神経毒性試験において、低用量（100 ppm）

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

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

食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量 2.94 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、テブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.94 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

参考

＜JMPR＞（2010 年）

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

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

＜米国＞（2008 年）

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

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

＜EU＞（2008 年）

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

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

（参照 33～35）

表 25 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、30、100、300	30 肝、脾重量増加等		30 肝機能障害等	30 肝臓及び脾臓重量増加	
	90 日間亜急性毒性試験	0、100、400、1,600 ppm 雄:0、8.6、34.8、171.7 雌:0、10.8、46.5、235.2	9 体重増加抑制、副腎細胞空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎細胞空胞化	10 体重増加抑制、副腎細胞空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び副腎束状帯の細胞質内空胞化	雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎束状帯細胞質内空胞化等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、100、400、1,600 Ppm 雄：0、7.57、29.2、107 雌：0、8.81、34.0、122				雄：29.2 雌：34.0 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 （亜急性神経毒性は認められない）	雄：29.2 雌：34.0 雌雄：体重増加抑制等 （神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0、7.57、29.2、107 雌：0、8.81、34.0、122 雄：0、5.3、15.9、55.0 雌：0、7.4、22.8、86.3	5 体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺 C 細胞過形成 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	15(300 ppm) 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：5.3 雌：7.4 雄:甲状腺 C 細胞過形成 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺 C 細胞増殖性病変 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代	0、100、300、1,000 ppm	親動物、児動物及び	親動物及び繁殖能：15	親動物、児動物及び	親動物、児動物及び	親動物、児動物及び

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

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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
	発生毒性試験①	0、10、30、100 0、10、20、30、100	母動物:－ 胎児:10 母動物:肝毒性 胎児:矮小児の増加	母動物:10 胎児:10 母動物:肝細胞の空胞化等 胎児:矮小児の増加		母動物:10 胎児:10 母動物:肝細胞の脂肪化 胎児:矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日で奇形胎児増加)	母動物:10 胎児:10 母動物:肝細胞の脂肪化 胎児:矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日で奇形胎児増加)
	発生毒性試験②	0、1、3、10、30、100				母動物:3 胎児:10 母動物:肝細胞空胞化 肝細胞空胞化の程度増強 胎児:骨化遅延	母動物:3 胎児:10 母動物:肝細胞空胞化 胎児:骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①～②の総合評価					母動物:3 胎児:10	
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、30、100	母動物:30 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等	母動物:30 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等	母動物:30 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:体重低下、四肢奇形児増加	母動物:30 胎児:30 母動物:体重減少/増加抑制、摂餌量の減少、着床後死亡胚の増加 胎児:奇形(四肢の奇形)胎児数の増加	母動物:30 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:着床後死亡胚増加、四肢奇形児増加等
	発生毒性試験②	0、3、10、30	母動物:10 胎児:30 母動物:体重増加抑制 (催奇形性は認められない)			母動物:30 胎児:30 母動物及び胎児:影響なし (催奇形性は認められない)	母動物:30 胎児:30 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
	発生毒性試験③	0、10、30、100				母動物：30 胎児：30 母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：体重低下、骨化遅延の増加及び奇形	母動物：30 胎児：30 母動物：体重減少等 胎児：骨化遅延等
	発生毒性試験①～③の総合評価					母動物：30 胎児：30	
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、8.3、41.5、205.1 雌：0、8.8、41.3、220.5	9 体重増加抑制等	雄：7.3 雄：体重増加抑制等	7.5 体重増加抑制等	雄：8.3 雌：8.8 雌雄：削痩傾向及び体重増加抑制	雄：8.3 雌：8.8 雌雄：体重増加抑制等
	1 年間慢性毒性試験①	0、40、200、1,000/2,000 ppm 雄：0、1.4、7.2、44.6 雌：0、1.4、7.5、47.5	2 白内障、副腎の病理組織学的変化	1 水晶体混濁、肝毒性等	1.5 副腎束状帯の細胞質内空胞化	雄：7.2 雌：1.4 雄：ALP 活性及びトリグリセリド濃度の上昇 雌：水晶体の変化（混濁又は星芒）及び副腎束状帯細胞空胞化の増加	雄：7.2 雌：1.4 雄：ALP 活性上昇等 雌：水晶体混濁等
	1 年間慢性毒性試験②	0、100、150 ppm 雄：0、2.96、4.39 雌：0、2.94、4.45	3 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	3 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	雄：2.9 雌：3.0 雌雄：副腎束状帯細胞肥大	雄：2.96 雌：2.94 雌雄：副腎束状帯細胞の軽微な肥大	雄：2.96 雌：2.94 雌雄：副腎束状帯細胞肥大
ADI(cRfD)			NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	LOAEL：8.8 UF：1,000 cRfD：0.009	NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：2.94 SF：100 ADI：0.029	NOAEL：2.94 SF：100 ADI：0.029
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット発達神経毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

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

表 26　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性試験	雄：0、1,600、2,300、3,000、3,900、5,000 雌：0、730、950、1,230、1,600、2,300、3,000、3,900、5,000	雄：－ 雌：730 雄：鎮静 雌：鎮静
	急性神経毒性試験	雄：0、20、50、100、500、1,000 雌：0、20、50、100、250、500	雌雄：50 雌雄：活動性増加
	発生毒性試験①	母動物：0、30、60、120	母動物：30 母動物：体重減少
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、100	母動物：30 母動物：体重増加量の低下
	発生毒性試験①及び③の総合評価		母動物：30
マウス	急性毒性試験	雄：0、1,600、2,300、3,000、3,900、5,000 雌：0、3,000、3,900、5,000	雄：－ 雌：－ 雄：鎮静等 雌：鎮静
ウサギ	発生毒性試験①	母動物：0、10、30、100	母動物：30 母動物：体重減少/増加抑制
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、100	母動物：30 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験①及び③の総合評価		母動物：30
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①、③ ウサギ発生毒性試験①、③

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：最小毒性量は設定されなかった。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
M1	(RS)-5-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-2,2-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-1,3-ｼﾞｵｰﾙ
M2	(RS,RS)-1-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-1,3,5-ﾄﾘｵｰﾙ
M3	(RS,RS)-1-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-2,3-ｼﾞｵｰﾙ
M4	(RS,RS)-1-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-1,3-ｼﾞｵｰﾙ
M5	(RS)-1-(4-ｸﾛﾛ-2-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-3-ｵｰﾙ
M6	(RS)-1-(4-ｸﾛﾛ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-3-ｵｰﾙ
M7	(RS)-5-(4-ｸﾛﾛ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)-2,2-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-1,3-ｼﾞｵｰﾙ
M8	(RS)-5-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2,2-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M9	(RS)-5-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2,2-ｼﾞﾒﾁﾙ-5-ｵｷｿ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ酸
M10	(RS)-4’-ｸﾛﾛ-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾉﾌｪﾝ
M11	(EZ,RS)-1-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4,4-ｼﾞﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)-1-ﾍﾟﾝﾃﾝ-1,3-ｼﾞｵｰﾙ
M12	(RS)-6-[2-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)ｴﾁﾙ]-6-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-7,7-ｼﾞﾒﾁﾙ-5,6,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛ[1,2,4]ﾄﾘｱｿﾞﾛ[1,5-a]ﾋﾟﾘｼﾞﾝ
M13	(RS)-1-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-4-ﾒﾁﾙ-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍﾟﾝﾀﾝ-3-ｵｰﾙ
M14	(RS)-4-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)ﾌﾞﾀﾝ-2-ｵｰﾙ
M15	4-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)ﾌﾞﾀﾝ-2-ｵﾝ
M16	（M1 の硫酸抱合体）
M17	（M1 のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体）
M18	（M1 のｸﾞﾙｺｰｽ抱合体）
M19	（M2 のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体）
M20	(RS)-5,5-ｼﾞﾒﾁﾙ-4-(1H-1,2, 4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)-4-ﾍｷｻﾉﾘﾄﾞ
M21	(RS)-4-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-5,5-ｼﾞﾒﾁﾙ-4-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙﾒﾁﾙ)ﾍｷｻﾝ酸
M22	3,3-ｼﾞﾒﾁﾙ-1-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)ﾌﾞﾀﾝ-2-ｵﾝ
M23	1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ
M24	(DL)-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)ｱﾗﾆﾝ
M25	(DL)-3-(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)乳酸
M26	(1H-1,2,4-ﾄﾘｱｿﾞｰﾙ-1-ｲﾙ)酢酸
M27	p-ｸﾛﾛ安息香酸

＜別紙2：検査値等略称＞

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

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

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）＞

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

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (乾燥子実) 2009 年度	1	SC	400	3	7 14 28 42	<0.01 <0.01 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 0.02 <0.01	<0.01 0.01 0.02 <0.01	<0.01 0.01 0.02 <0.01
	1	SC		3	7 14 28 42	<0.01 <0.01 <0.01 0.03	<0.01 <0.01 <0.01 0.03	<0.01 <0.01 <0.01 0.04	<0.01 <0.01 <0.01 0.04
だいず (露地) (乾燥子実) 2010 年度	1		350～ 380	3	7 28 42 56 70	0.02 <0.01 0.03 0.06 0.04	0.02 <0.01 0.03 0.06 0.04	0.03 <0.01 0.03 0.06 0.04	0.02 <0.01 0.02 0.06 0.04
だいず (露地) (乾燥種子) 2011 年度	1	SC	200	3	7 14 28 42 56 70	<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	SC		3	7 14 28 42 56 70	0.02 0.01 <0.01 0.02 0.03 0.02	0.02 0.01 <0.01 0.02 0.03 0.02	/	/
あずき (露地) (乾燥子実) 2009 年度	1	SC	400	3	7 14 28 42	0.07 0.13 0.11 0.02	0.07 0.13 0.11 0.02	0.08 0.14 0.11 0.02	0.08 0.14 0.11 0.02
	1	SC		3	7 14 28 42	0.02 0.04 0.05 0.04	0.02 0.04 0.05 0.04	0.02 0.04 0.06 0.05	0.02 0.04 0.06 0.05
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2009 年度	1	SC	400	3	7 14 21	<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	SC	380	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
てんさい (露地) (根部) 1999 年度	1	SC	267	4	14 21 28	0.16 0.10 0.05	0.16 0.10 0.05	0.11 0.11 0.07	0.11 0.10 0.06
	1	SC		4	14 21 28	0.02 0.01 0.02	0.02 0.01 0.02	0.01 <0.01 0.01	0.07 <0.01 0.01
てんさい (露地) (根部) 2000 年度	1	SC	300	2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 0.02 0.01	<0.01 0.02 0.01
	1	SC		2	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.03	0.02 0.01 0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) 2009 年度	1	SC	600	3	1 3 7 14	1.31 0.81 0.16 0.06	1.28 0.78 0.16 0.06	1.50 0.45 0.13 0.12	1.45 0.44 0.12 0.12
	1	SC	400	3	1 3 7 14	0.46 0.11 0.19 0.07	0.46 0.11 0.18 0.06	0.61 0.14 0.13 0.10	0.61 0.13 0.12 0.10
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000 年度	1	SC	400	4	1 3 7	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 0.04 <0.01	<0.01 0.04 <0.01
	1	SC		4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2001 年度	1	SC	400	3	14 21 28	0.10 0.05 <0.01	0.10 0.04 <0.01	0.09 0.09 <0.01	0.08 0.08 <0.01
	1	SC	300	3	14 21 28	0.11 0.01 <0.01	0.11 0.01 <0.01	0.15 0.03 <0.01	0.14 0.02 <0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2001 年度	1	SC	400	3	14 21 28			0.03 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01
	1	SC		3	14 21 28			0.16 0.11 0.03	0.15 0.10 0.02
にんにく (露地) (鱗茎) 2008 年度	1	SC	600	3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1	SC		3	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にら (施設) (茎葉) 2010 年度	1	SC	400	3	7[a] 14 21	2.51 3.24 0.56	2.48 3.20 0.56	2.52 4.39 0.54	2.46 4.24 0.54
	1	SC	356	3	7[a] 14 21	10.5 5.79 2.56	10.2 5.52 2.46	11.5 5.23 2.11	11.5 5.16 2.10
わけぎ (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	600	3	3[a] 7[a] 14	2.43 1.02 0.67	2.40 1.00 0.66		
	1	SC	556	3	3[a] 7[a] 14	0.16 0.06 <0.05	0.16 0.06 <0.05		
わけぎ (露地) (茎葉) 2005 年度	1	SC	600	3	3[a] 7[a] 14			3.47 1.12 0.56	3.38 1.08 0.54
	1	SC		3	3[a] 7[a] 14			1.51 0.40 0.16	1.44 0.40 0.15
はなにら (施設) (花茎) 2010 年度	1	SC	400	3	1 3 7	3.89 2.45 0.74	3.87 2.43 0.73		
	1	SC		3	1 3 7	3.88 2.75 0.97	3.86 2.74 0.96		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
しょうが (露地) (根茎) 2010 年度	1	SC	400	3	3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
しょうが (露地) (根茎) 2011 年度	1	SC	400	3	3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
しそ (施設) (葉部) 2006 年度	1	SC	150	2	14[a] 21 28	0.26 0.21 <0.04	0.26 0.20 <0.04		
	1	SC	150	2	14[a] 21 28	0.27 <0.05 <0.05	0.24 <0.05 <0.05		
りんご (露地・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	3	1[a] 7 14 21	0.10 0.06 0.03 0.02	0.10 0.06 0.03 0.02	0.12 0.10 0.04 0.02	0.12 0.10 0.04 0.02
	1	SC		3	1[a] 7 14 21	0.28 0.18 <0.02 <0.02	0.28 0.18 <0.02 <0.02	0.43 0.22 0.03 0.02	0.42 0.22 0.03 0.02
日本なし (露地・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	3	1 7 14 21	0.63 0.46 0.37 0.29	0.62 0.46 0.37 0.29	1.08 0.88 0.47 0.34	1.06 0.87 0.46 0.34
	1	SC		3	1 7 14 21	0.97 0.54 0.71 0.52	0.96 0.54 0.70 0.52	1.53 1.06 1.69 0.72	1.50 1.05 1.68 0.70
もも (露地・無袋) (果肉) 2001 年度	1	SC	400	3	1 3 7	0.09 0.08 0.06	0.09 0.08 0.06	0.11 0.10 0.11	0.11 0.10 0.11
	1	SC	300	3	1 3 5	0.10 0.06 0.04	0.10 0.06 0.04	0.10 0.07 0.06	0.10 0.06 0.06
もも (露地・無袋) (果皮) 2001 年度	1	SC	400	3	1 3 7	6.13 3.81 4.17	5.96 3.78 4.16	4.70 3.52 3.49	4.69 3.48 3.34
	1	SC	300	3	1 3 5	4.86 4.96 3.62	4.80 4.92 3.52	3.16 2.30 1.90	3.10 2.28 1.89
ネクタリン (露地・無袋) (果肉) 2003 年度	1	SC	1.5 g/樹	3	1 3 7	0.63 0.58 0.47	0.63 0.56 0.46		
	1	SC	500	3	1 3 7 14	1.57 0.76 0.87 0.31	1.53 0.74 0.84 0.30		
あんず (露地・無袋) (果実) 2005 年度	1	SC	400	3	1 3 7			0.77 0.62 0.67	0.76 0.62 0.66
	1	SC		3	1 3 7			0.69 0.68 0.39	0.68 0.68 0.39

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地・無袋) (果実) 2003 年度	1	SC	500	3	1 3 7 14	0.32 0.29 0.13 0.06	0.32 0.28 0.12 0.06		
	1	SC		3	1 3 7 14	0.39 0.16 0.79 0.42	0.38 0.16 0.76 0.42		
うめ (露地・無袋) (果実) 2008 年度	1	SC	400	3	1 3 7 14	0.22 0.14 0.04 0.18	0.22 0.14 0.04 0.18	0.21 0.13 0.03 0.16	0.21 0.13 0.03 0.16
	1	SC		3	1 3 7 14	1.05 1.12 0.53 0.19	1.03 1.07 0.53 0.18	1.13 1.33 0.58 0.17	1.12 1.30 0.58 0.17
おうとう (施設・無袋) (果実) 2001 年度	1	SC	500	3	7 14 21	0.42 0.20 0.04	0.41 0.20 0.04	0.85 0.76 0.09	0.82 0.75 0.09
	1	SC	400	3	7 14 21	0.52 0.35 0.08	0.50 0.34 0.08	0.73 0.41 0.14	0.73 0.40 0.14
おうとう (施設・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	500	2	1 3 7	1.77 1.32 0.66	1.76 1.31 0.65	2.15 1.76 0.90	2.14 1.76 0.90
				3	1 3 7	1.41 1.10 0.89	1.41 1.10 0.88	2.01 1.46 1.08	1.98 1.44 1.08
	1	SC	200	2	1 3 7	1.25 1.20 0.24	1.24 1.20 0.24	1.21 1.12 0.83	1.21 1.08 0.82
				3	1 3 7	1.29 0.94 0.85	1.27 0.93 0.82	1.33 1.15 0.86	1.32 1.12 0.86
おうとう (施設・無袋) (果実) 2005 年度	1	SC	400	3	1 3 7			3.25 2.16 1.87	3.19 2.12 1.82
	1	SC	500	3	1 3 7			2.42 1.73 0.68	2.34 1.72 0.66
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2004 年度	1	SC	200	3	1 7 14 21	0.18 0.78 0.36 0.25	0.18 0.76 0.36 0.24	0.69 0.78 0.51 0.36	0.68 0.78 0.51 0.36
	1	SC	500	3	1 7 14 21	3.18 2.71 3.11 2.93	3.12 2.68 3.06 2.90	3.14 3.95 3.75 3.63	3.08 3.94 3.70 3.60
かき (露地・無袋) (果実) 2001 年度	1	SC	300	3	14 21 28	0.18 0.09 0.04	0.18 0.09 0.04	0.29 0.20 0.09	0.29 0.19 0.08
	1	SC	500	3	14 21 28	0.13 0.17 0.11	0.12 0.17 0.11	0.18 0.18 0.12	0.18 0.18 0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) テブコナゾール 公的分析機関 最高値	 平均値	 社内分析機関 最高値	 平均値
かき (露地・無袋) (果実) 2007 年度	1	SC	500	3	1 3 7 14	0.46 0.39 0.38 0.21	0.46 0.38 0.36 0.20	0.50 0.45 0.34 0.35	0.48 0.44 0.33 0.34
	1	SC	300	3	1 3 7 14	0.41 0.30 0.24 0.23	0.39 0.30 0.24 0.22	0.17 0.19 0.08 0.09	0.17 0.18 0.08 0.09
いちじく (露地) (可食部) 2008 年度	1	SC	1 g/樹	3	1 3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05		
	1	SC		3	1 3 7 15	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05		
茶 (露地) (荒茶) 実施年不明	1	SC	200	1	7 14 21	13.1 11.7 0.53	13.1 11.6 0.52	16.5 14.2 0.54	16.3 13.8 0.52
	1	SC		1	7 14 21	5.05 6.42 1.62	5.02 6.33 1.31	6.60 6.37 1.84	6.54 6.19 1.74
茶 (露地) (浸出液) 2000 年度	1	SC	200	1	7 14 21			6.80 5.77 0.16	6.76 5.54 0.16
	1	SC		1	7 14 21			2.22 2.56 0.46	2.12 2.46 0.46
茶 (露地) (荒茶) 2008 年度	1	SC	400	2	3[a] 7 14	93.6 38.0 15.9	92.0 37.3 15.8	95.9 38.9 16.3	95.4 37.8 16.0
	1	SC		2	3[a] 7 14	60.0 21.7 7.8	59.4 21.0 7.6	56.9 22.5 7.7	55.8 22.3 7.5
茶 (露地) (浸出液) 2008 年度	1	SC	400	2	3[a] 7 14			23.2 8.2 3.6	22.6 8.0 3.5
	1	SC		2	3[a] 7 14			14.4 5.8 1.9	14.3 5.7 1.8
あさつき (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	600	3	3[a] 7[a] 14	5.56 1.84 1.01	5.54 1.84 0.98		
	1	SC		3	3[a] 7[a] 14	1.13 0.24 0.42	1.10 0.24 0.41		
飼料用 えんばく (露地) (茎葉) 2003 年度	1	SC	0.04 g/kg 種子	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	SC		1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) (果肉) 2011 年度	1	SC	607	3	1 3 7 14 21			0.03 0.02 0.04 0.04 0.01	0.02 0.02 0.03 0.04 0.01
	1	SC	808	3	1 3 7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2011 年度	1	SC	607	3	1 3 7 14 21			6.75 7.09 6.45 7.85 6.68	6.70 7.07 6.35 7.84 6.66
	1	SC	808	3	1 3 7 14 21			2.41 2.61 1.80 1.73 1.80	2.40 2.60 1.77 1.73 1.78
なつみかん (露地) (果実全体) 2010 年度	1	SC	607	3	1 3 6 13 20			2.08 2.09 2.20 1.91 2.06	1.99 2.08 2.20 1.89 2.05
	1	SC		3	1 3 6 13 20			1.23 1.17 0.72 0.58 0.44	1.22 1.17 0.70 0.58 0.44
すだち (露地) (果実) 2011 年度	1	SC	658～ 707	3	1 3 7 14 21			1.15 0.70 0.69 0.69 0.66	1.12 0.70 0.68 0.68 0.64
かぼす (露地) (果実) 2011 年度	1	SC	675	3	1 3 7 14 21			0.38 0.37 0.27 0.27 0.30	0.36 0.36 0.25 0.27 0.29

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

注）EC：乳剤、SC：フロアブル

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は、定量限界を検出したものとして計算し、*を付した。

・農薬の使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

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

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

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

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

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

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

注）・EC：乳剤、SC：フロアブル製剤、EW：エマルション製剤、WG：顆粒水和剤、WP：水和剤
・一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
・－：使用量不明

＜別紙 5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 （体重：55.1 kg）		小児（1～6 歳） （体重：16.5 kg）		妊婦 （体重：58.5 kg）		高齢者（65 歳以上） （体重：56.1 kg）	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
小麦	0.66	59.8	39.5	44.3	29.2	69	45.5	49.9	32.9
大麦	1.44	5.3	7.63	4.4	6.34	8.8	12.7	4.4	6.34
だいず	0.06	39	2.34	20.4	1.22	31.3	1.88	46.1	2.77
あずき	0.14	2.4	0.34	0.8	0.11	0.8	0.11	3.9	0.55
てんさい	0.16	32.5	5.20	27.7	4.43	41.1	6.58	33.2	5.31
キャベツ（含芽キャベツ）	1.45	24.1	35.0	11.6	16.8	19	27.6	23.8	34.5
たまねぎ	0.04	31.2	1.25	22.6	0.90	35.3	1.41	27.8	1.11
ねぎ（含リーキ）	0.15	9.4	1.41	3.7	0.56	6.8	1.02	10.7	1.61
にら	5.52	2	11.0	0.9	4.97	1.8	9.94	2.1	11.6
わけぎ	0.66	0.2	0.13	0.1	0.07	0.1	0.07	0.2	0.13
その他のゆり科野菜	3.87	0.6	2.32	0.1	0.39	0.2	0.77	1.2	4.64
みかん	0.04	17.8	0.71	16.4	0.66	0.6	0.02	26.2	1.05
なつみかん（果実全体）	2.2	1.3	2.86	0.7	1.54	4.8	10.6	2.1	4.62
その他のかんきつ類果実	1.12	5.9	6.61	2.7	3.02	2.5	2.80	9.5	10.6
りんご	0.22	24.2	5.32	30.9	6.80	18.8	4.14	32.4	7.13
日本なし	1.68	6.4	10.8	3.4	5.71	9.1	15.3	7.8	13.1
もも	5.96	3.4	20.3	3.7	22.1	5.3	31.6	4.4	26.2
ネクタリン	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
あんず（含アプリコット）	0.76	0.2	0.15	0.1	0.08	0.1	0.08	0.4	0.30
すもも（含プルーン）	0.76	1.1	0.84	0.7	0.53	0.6	0.46	1.1	0.84
うめ	1.3	1.4	1.82	0.3	0.39	0.6	0.78	1.8	2.34
おうとう（チェリー）	3.19	0.4	1.28	0.7	2.23	0.1	0.32	0.3	0.96
ぶどう	3.94	8.7	34.3	8.2	32.3	20.2	79.6	9	35.5
かき	0.48	9.9	4.75	1.7	0.82	3.9	1.87	18.2	8.74
みかんの皮	7.84	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78
茶	37.8	6.6	250	1	37.8	3.7	140	9.4	355
その他のハーブ	0.98	0.9	0.88	0.3	0.29	0.1	0.10	1.4	1.37
合計			447		180		396		571

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のテブコナゾールの平均残留値の最大値を用いた。(参照　別紙 3)
・ff：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 38）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値から求めたテブコナゾールの推定摂取量（µg /人/日）
・その他のゆり科野菜の値にははなにらの値を用いた。

・その他のかんきつ類果実の値にはすだち及びかぼすのうち、すだちの値を用いた。
・その他のハーブの値にはあさつき及びしそのうち、あさつきの値を用いた。
・ばれいしょ、ニンニク、しょうが及びいちじくについては全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

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

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

第 225 号）
38 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日
39 食品安全委員会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年

参　考

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

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

川口博明	根岸友惠	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）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

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

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

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

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

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）

IUPAC

和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）

IUPAC

和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

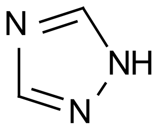
３．分子式

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

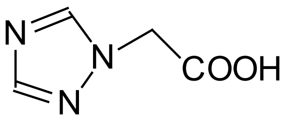
４．分子量

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

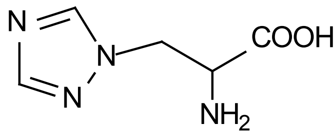
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

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

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

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

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

（２）ラット②

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

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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 μg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 μg/g）。

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

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

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

（３）ラット③

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

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

２．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重） 雄	雌	観察された症状
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
経口	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
経皮	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
吸入	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 ppm[1]：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）、T_3及び T_4に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

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

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

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

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

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表8　90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表9に示されている。

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

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

表9　90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

５．生殖発生毒性試験

（１）2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500及び3,000 ppm[2]：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F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1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 F_1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、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、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、F_1雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。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、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1雄：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

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">親：P、児：F_1</td><td colspan="2">親：F_1、児：F_2</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>3,000 ppm</td><td>・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</td><td>・体重増加抑制
・脳絶対重量減少
・小脳組織の変性/壊死
・受胎率低下
・着床数減少
・卵巣重量増加
・黄体数増加
・子宮拡張</td><td>／</td><td>／</td></tr>
<tr><td>500 ppm
以上</td><td>・異常精子増加</td><td rowspan="2">500 ppm 以下毒性所見なし</td><td>・異常精子増加
・脳絶対重量減少</td><td>・黄体数減少
・膣開口の遅れ</td></tr>
<tr><td>250 ppm
以上</td><td>250 ppm 毒性所見なし</td><td>・体重増加抑制</td><td>250 ppm 毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">児動物</td><td>3,000 ppm</td><td colspan="2">／</td><td colspan="2">／</td></tr>
<tr><td>500 ppm
以下</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

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（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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℃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．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

（２）ラット②

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

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

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2P、WP2P *uvrA* 株）	20~5,120 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ	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 ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

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

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

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

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

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

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

（２）ラット②

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

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

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

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

２．急性毒性試験

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

表 16　急性毒性試験概要（原体）

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

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

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

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

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のもの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った。

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

[3] 体重比重量を比重量という。

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

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

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

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、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：検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、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）の平均検体摂取量

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

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a}で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b}で同腹児重量の減少が認められたので、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 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

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

５．遺伝毒性試験

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

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli*（pol A^+、pol A_1^-）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis（H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98､TA100､TA102､TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

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

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

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

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

Ⅳ. まとめ

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

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果､経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主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：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
	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：異常精子増加 雌：黄体数減少 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：体重増加抑制、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：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物： 毒性所見なし
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児： 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、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

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

*：3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1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：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		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：体重増加抑制	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：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾール酢酸	ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm 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. PartⅡ. Toxicological. p437-490(2008)

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

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

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

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

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

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