

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量* (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L	
					最高値				
	1	128 ^{EC}	4	7	0.20、0.19				
				0	0.17、0.11				
				1	0.11、0.10				
				4	0.10、0.04				
				7	0.06、0.10				
				9	0.07、0.12				
	1	128 ^{EC}	4	0	0.59、0.41				
				7	0.56、0.48				
	1	128 ^{EC}	4	0	1.4、1.5				
				7	1.4、1.4				
	ピーマン 2004～ 2006	1	128 ^{EC}	4	0				0.06、0.06
					7				0.06、0.04
1		128 ^{EC}	4	0	0.11、0.14				
				7	0.11、0.09				
1		128 ^{EC}	4	0	0.16、0.05				
				7	0.06、0.04				
1		128 ^{EC}	4	0	0.17、0.11				
				7	0.12、0.12				
				0	0.07、0.08				
				1	0.06、0.08				
1		128 ^{EC}	4	4	0.12、0.07				
				7	0.06、0.09				
				9	0.04、0.04				
				0	0.15、0.20				
1	128 ^{EC}	4	7	0.11、0.08					
			0	0.29、0.22					
とうがら し 2004～ 2006年	1	128 ^{EC}	4	7	0.19、0.16				
				0	0.11、0.09				
	1	128 ^{EC}	4	7	0.06、0.09				
				0	0.20、0.12				
1	128 ^{EC}	4	7	0.11、0.11					
			0	0.04	<0.01	0.12	<0.01		
きゅうり (果実) 2006年	1	～129 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	0.15	<0.01	
				0	0.20	<0.01	0.27	<0.01	
	1		4	1	0.16	<0.01	0.22	<0.01	
				3	0.06	<0.01	0.25	<0.01	
				5	0.05	<0.01	0.24	0.01	
				7	<0.01	<0.01	0.22	0.02	
				9	<0.01	<0.01	0.25	0.03	
				0	<0.01	<0.01	0.19	0.03	
	1		4	7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01	
				0	0.06	<0.01	0.03	<0.01	
	1		4	7	0.01	<0.01	0.05	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量* (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L		
									最高値	
	1		4	0	0.04	<0.01	0.05	<0.01		
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01		
	1		4	0	0.01	<0.01	0.07	<0.01		
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01		
	サマース カッシュ (果実) 2006、 2007年		1	~129 ^{EC}	4	0	<0.01	<0.01	0.27	<0.01
						7	<0.01	<0.01	0.25	<0.01
			1		4	0	0.06	<0.01	0.11	<0.01
						7	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
1		4	0		0.02	<0.01	0.06	<0.01		
			7		<0.01	<0.01	0.07	<0.01		
1		4	0		0.06	<0.01	0.02	<0.01		
			7		<0.01	<0.01	0.05	<0.01		
1		4	0		0.06	<0.01	0.06	0.01		
			1		0.01	<0.01	0.11	0.02		
			3		<0.01	<0.01	0.06	0.01		
			5		<0.01	<0.01	0.05	0.01		
			7		<0.01	<0.01	0.05	0.01		
カンタ ローブ (果実) 2006年		1	~129 ^{EC}		4	0	0.26	<0.01	0.11	<0.01
						7	0.20	<0.01	0.14	<0.01
		1			4	4	0.18	<0.01	0.11	<0.01
	7			0.12		<0.01	0.07	<0.01		
	1	4		0	0.09	<0.01	0.06	<0.01		
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01		
	1	4		0	0.09	<0.01	0.06	<0.01		
				7	0.12	<0.01	0.06	<0.01		
	1	4		0	0.09	<0.01	0.03	<0.01		
				1	0.05	<0.01	0.04	<0.01		
				3	0.04	<0.01	0.04	<0.01		
	1	4		5	0.03	<0.01	0.04	<0.01		
				7	0.02	<0.01	0.05	<0.01		
				9	0.02	<0.01	0.05	<0.01		
	1	4		0	0.44	<0.01	0.08	<0.01		
				7	0.08	<0.01	0.09	<0.01		
	1	4		0	0.13	<0.01	0.07	<0.01		
				7	0.14	<0.01	0.08	<0.01		
レモン 2007年	1	140 ^{EC}	4	0	0.24、0.17					
	1	140 ^{EC}	4	0	0.19、0.15					
	1	140 ^{EC}	4	0	0.08、0.24					
	1	140 ^{EC}	4	0	0.09、0.09					
	1	140 ^{EC}	4	0	0.18、0.20					

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量* (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
オレンジ 2007年	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.16、0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.12、0.16			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.17、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.28、0.23			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.23、0.23			
				3	0.16			
				7	0.16			
				10	0.17			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.32、0.65			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.12、 0.09、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.12			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.25、0.16			
				3	0.37			
7				0.34				
10				0.06				
1	2,800,00 ^E c	4	0	1.28、1.00				
グレープ フルーツ 2007年	1	140 ^{EC}	4	0	0.07、0.08			
	1	140 ^{EC}	4	0	<0.12、0.13			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.15、0.20			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.14、0.11			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.08、0.10			
	1	140 ^{EC}	4	0	0.13、0.09			
ブドウ 2007年	1	128 ^{EC}	4	7	3.1、2.3			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.37、0.43			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.09、0.12			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.40、0.18			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.65、0.65			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.08、0.26			
	1	128 ^{EC}	4	7	1.72、0.92			
	1	128 ^{EC}	4	7	1.8、1.2			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.29、0.08			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.23、0.22			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.45、0.83			
	1	128 ^{EC}	4	7	0.52、0.82			
ペカン (仁) 2007年	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量* (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコ ナゾール	J	K	L
					最高値			
					<0.01、<0.01			
				21	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	0.02、0.02			
アーモンド (外皮) 2006年	1	128 ^{EC}	4	14	1.41、1.44			
	1	128 ^{EC}	4	14	2.94、3.22			
	1	128 ^{EC}	4	14	0.49、0.83 0.53、0.24			
	1	128 ^{EC}	4	14	1.93、1.74			
	1	128 ^{EC}	4	14	1.04、0.65			
アーモンド (仁) 2007年	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01 <0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128 ^{EC}	4	14	<0.01、<0.01			
朝鮮にん じん (生鮮) 2004~ 2005年	1	10.7 ^{SC}	3	14	<0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7 ^{SC}	3	14	0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7 ^{SC}	4	7	<0.02			
				14	0.03			
1	10.7 ^{SC}	4	7	<0.02				
			14	0.03				

EC: 乳剤、SC: フロアブル剤

<別紙5：代謝物の作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)*							
					公的分析機関							
					ジフェノコナ ゾール		代謝物 D		代謝物 D+E		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい [根部] 1991年	1	125 ^{EC}	3	21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	29	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	44	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC}	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (無袋) [果実] 1991年	1	250 ^{WP}	2	45	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	43	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300 ^{WP}	2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	46	0.07	0.07	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01
日本なし (無袋) [果実] 1991年	1	300 ^{WP}	3	30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300 ^{WP}	3	30	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

*：ジフェノコナゾール換算値
EC：乳剤、WP：水和剤

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 21 年 4 月 1 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表予定
- 3 JMPR: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part II. Toxicological., p.201-272 (2007)
- 4 Japanese positive list response in support of Australian MRLs for:Difenoconazole.(2008)
- 5 食品健康影響評価について(平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号)
- 6 Difenoconazole 水和剤の作物（人参）残留性試験結果：（株）慶農 慶州研究所、未公表
- 7 ジフェノコナゾールの海外における残留基準値および適正農薬規範：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 8 JMPR: "Difenoconazole", Pesticide residues in food 2007 evaluations. Part I .Residues., p. 353-466(2007)
- 9 ジフェノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農薬規範(2)：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 10 ジフェノコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 3 月 22 日）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 11 農薬抄録ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 22 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表予定
- 12 ジフェノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、2006～2008 年、未公表

トリアゾール 共通代謝物

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

目次

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験.....	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験.....	17
3. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）	18
4. 遺伝毒性試験.....	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験.....	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験.....	19
3. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(3) 2週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	21
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	21
4. 生殖発生毒性試験.....	21
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	21
(2) 2世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞	22
(3) 発生毒性試験（ラット）	22
5. 遺伝毒性試験.....	22
III. まとめ.....	24
・別紙1：検査値等略称	29
・参照.....	30

<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）

<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	上安平冽子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	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
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲

泉 啓介

上路雅子

小野 敦

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

永田 清

長野嘉介

根岸友惠

根本信雄

八田稔久

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一

松本清司

森田 健

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

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を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、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：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

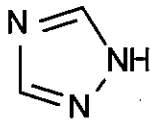
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

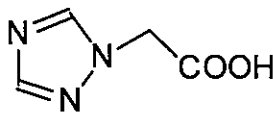
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

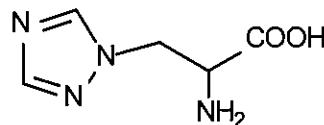
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

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

これらの結果を受け、食品安全委員会農薬専門調査会では、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¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-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¹⁴C-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	
	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¹⁴C-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つた。

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

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

§ 1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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

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

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、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ため、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ため、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 (*Hgp_rt* 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	
<i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 $\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (<i>Hgp_rt</i> 遺伝子)	43.2~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表15に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照1）

表15 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/7 ⁺ レト	陰性	
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

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

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

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 日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、一過性のものであ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

³ 体重比重量を比重量という。

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ため、無毒性量は雄で 5,000 ppm (370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料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ため、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ため、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ため、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)

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。

(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)

⁵⁾ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

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

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	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁)	62.5~1,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
		<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/7 [°] イスク (+/-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	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/7 [°] レット (+/-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)
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. 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を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

14C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主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 農薬専門調査会
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 農薬専門調査会
	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 F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

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

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会
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 農薬専門調査会
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 <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)