参考資料

食品衛生分科会　報告事項

食品中の農薬等の残留基準の設定について

・キャプタン（暫定基準の見直し＋適用拡大申請）　・・・・２～127
・フェンブコナゾール（適用拡大申請）　・・・・128～245
・プロピコナゾール（適応拡大申請）　・・・・246～427
・プレドニゾロン（暫定基準の見直し）　・・・・428～480

厚生労働省発生食 0825 第３号
平 成 ２９ 年 ８ 月 ２５ 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 加 藤 勝 信

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬カズサホス
農薬キャプタン
農薬クロラントラニリプロール
農薬デスメディファム
農薬トリシクラゾール
農薬ピリフルキナゾン
農薬プロシミドン
農薬フルオピコリド

平成 29 年 11 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年８月 25 日付け厚生労働省発生食 0825 第３号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくキャプタンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

キャプタン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：キャプタン[Captan (ISO)]

（２）用　途：殺菌剤

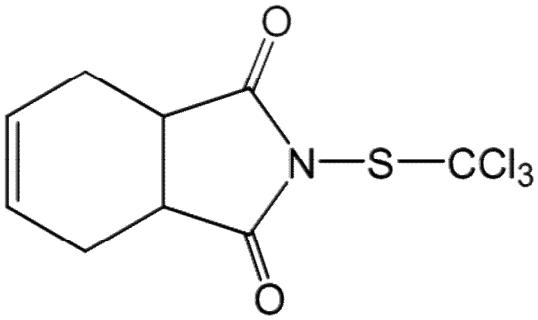
フタルイミド構造をもつ殺菌剤である。主に菌体酵素のチオール基やアミノ基を阻害することにより、殺菌作用を示すものと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

2-[(Trichloromethyl)thio]-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (IUPAC)

1*H*-Isoindole-1,3(2*H*)-dione, 3a,4,7,7a-tetrahydro-2-[(trichloromethyl)thio]-
(CAS：No. 133-06-2)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_9H_8Cl_3NO_2S$
分 子 量	300.59
水溶解度	4.9×10^{-3} g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 2.5 (20℃)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、使用時期となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（１）国内での使用方法

①　80.0%キャプタン水和剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適　用</th><th>希釈倍数
又は使用量</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>キャプタンを
含む農薬の総
使用回数</th></tr>
<tr><td>小麦</td><td>赤かび病</td><td>600～1000 倍</td><td rowspan="17">100～300
L/10 a</td><td>収穫 14 日
前まで</td><td>4 回以内</td><td rowspan="17">散布</td><td>4 回以内</td></tr>
<tr><td>いんげんまめ</td><td>炭疽病</td><td rowspan="2">600～1200 倍</td><td>収穫 30 日
前まで</td><td>2 回以内</td><td>3 回以内
（種子粉衣は
1 回以内、は種
後は 2 回以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">はくさい</td><td>黒斑病
白斑病
苗立枯病</td><td rowspan="6">収穫 7 日
前まで</td><td rowspan="11">5 回以内</td><td rowspan="6">6 回以内
（種子粉衣は
1 回以内、は種
後は 5 回以内）</td></tr>
<tr><td>べと病</td><td>600 倍</td></tr>
<tr><td>ごぼう</td><td>黒斑病</td><td>800 倍</td></tr>
<tr><td>たまねぎ</td><td rowspan="2">灰色かび病
白色疫病
苗立枯病</td><td rowspan="2">600 倍</td><td>収穫前日
まで</td></tr>
<tr><td>葉たまねぎ</td><td>収穫 7 日
前まで</td></tr>
<tr><td rowspan="2">トマト</td><td>疫病</td><td>800～1200
倍</td><td rowspan="3">収穫前日
まで</td><td rowspan="6">5 回以内
（種子粉衣は
1 回以内）</td></tr>
<tr><td>葉かび病
灰色かび病</td><td>800 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">きゅうり</td><td>炭疽病
褐斑病</td><td>600～800 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">べと病</td><td>600 倍</td></tr>
<tr><td>かぼちゃ
しろうり</td><td rowspan="3">収穫 14 日
前まで</td></tr>
<tr><td>炭疽病</td><td>400～800 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">すいか
メロン</td><td>べと病
つる枯病</td><td>600 倍</td></tr>
<tr><td>炭疽病</td><td>400～800 倍</td></tr>
<tr><td>しょうが</td><td>白星病</td><td>600 倍</td><td>収穫 3 日
前まで</td><td>2 回以内</td><td>5 回以内
（塊茎粉衣は
1 回以内、灌注
は 2 回以内、
散布は 2 回以
内）</td></tr>
</table>

① 80.0%キャプタン水和剤（つづき）

作物名	適　用	希釈倍数 又は使用量	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	キャプタンを 含む農薬の 総使用回数
りんご	黒星病	600～1000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	6 回以内	散布	6 回以内
	黒点病	800～1200 倍					
	斑点落葉病 輪紋病 褐斑病 すす点病 すす斑病	600～800 倍					
	炭疽病	800 倍					
なし	赤星病 黒星病 輪紋病	600～1000 倍		収穫 3 日 前まで	9 回以内		9 回以内
	疫病	1000 倍					
	炭疽病	800 倍					
マルメロ	黒点病	1000 倍		収穫 14 日 前まで	6 回以内		6 回以内
もも	縮葉病	600 倍		発芽前	4 回以内		4 回以内
小粒核果類	黒星病	800～1000 倍		収穫 21 日 前まで	3 回以内		3 回以内
	すす斑症	800 倍					
おうとう	褐色せん孔病 灰星病 炭疽病			収穫 3 日 前まで	5 回以内		5 回以内
いちご	灰色かび病 炭疽病 芽枯病		100～300 L/10 a	収穫 30 日 前まで	3 回以内		3 回以内
ブルーベリー	斑点病	500～1000 倍	200～700 L/10 a	収穫 21 日 前まで	2 回以内		5 回以内 （生育期は 2 回以内、収穫終了後～落葉期までは 3 回以内）
	すす点病 灰色かび病	500 倍					
ぶどう	晩腐病 褐斑病 灰色かび病 べと病 枝膨病 黒とう病	800 倍		収穫 30 日 前まで			2 回以内
かき	落葉病 炭疽病 すす点病	1000 倍		収穫 7 日 前まで	5 回以内		5 回以内
パパイヤ	炭疽病	600 倍		収穫 14 日 前まで	3 回以内		3 回以内

① 80.0%キャプタン水和剤（つづき）

作物名	適　用	希釈倍数 又は使用量	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	キャプタンを 含む農薬の 総使用回数
パイナップル	根腐萎凋病	500 倍	300～400 L/10 a	収穫 21 日 前まで	3 回以内	散布	3 回以内
マンゴー	炭疽病	600 倍	200～700 L/10 a	収穫 7 日 前まで			
トマト なす きゅうり かぼちゃ すいか メロン しろうり	苗立枯病	種子重量の 0.2～0.4%		は種前	1 回	種子粉衣	5 回以内 （種子粉衣は 1 回以内）
		800 倍	2 L/㎡	は種後 2～3 葉期	5 回以内	ｼﾞｮｳﾛ又は 噴霧機で 全面散布	
ピーマン	苗立枯病	種子重量の 0.2～0.4%		は種前	1 回	種子粉衣	2 回以内 （種子粉衣は 1 回以内）
とうがらし類		800 倍	2 L/㎡	は種後 2～3 葉期	2 回以内	ｼﾞｮｳﾛ又は 噴霧機で 全面散布	3 回以内 （種子粉衣は 1 回以内、は種 後は 2 回以内）
しょうが	根茎腐敗病	塊茎重量の 2%		植付前	1 回	塊茎粉衣	5 回以内 （塊茎粉衣は 1 回以内、灌注 は 2 回以内、 散布は 2 回以 内）
		400 倍	3 L/㎡	収穫 30 日 前まで	2 回以内	灌注	
野菜類 豆類（種実） 未成熟とうも ろこし	ﾋﾟｼｳﾑ･ﾘｿﾞｸﾄﾆｱ 菌による病害 （苗立枯病等）	種子重量の 0.2～0.4%		は種前	1 回	種子処理 機による 種子粉衣	1 回

② 20.0%キャプタン・30.0%有機銅水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	キャプタンを 含む農薬の 総使用回数
はくさい	軟腐病 黒斑病	500 倍	100～300 L/10 a	収穫 30 日 前まで	5 回以内	散布	6 回以内 （種子粉衣は 1 回以内、は種 後は 5 回以内）
レタス	斑点細菌病 腐敗病						
ねぎ	黒斑病 べと病	600 倍		収穫 14 日 前まで			

② 20.0%キャプタン・30.0%有機銅水和剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適　用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>キャプタンを
含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">トマト</td><td>葉かび病
疫病</td><td>400～800 倍</td><td rowspan="7">100～300
L/10 a</td><td rowspan="3">収穫前日
まで</td><td rowspan="6">5 回以内</td><td rowspan="12">散布</td><td rowspan="6">5 回以内
（種子粉衣は
1 回以内）</td></tr>
<tr><td>輪紋病</td><td>500 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">きゅうり</td><td>べと病
炭疽病</td><td>400～800 倍</td></tr>
<tr><td>斑点細菌病</td><td>400～600 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">すいか</td><td>つる枯病</td><td>500 倍</td><td rowspan="5">収穫 14 日
前まで</td></tr>
<tr><td>炭疽病</td><td rowspan="2">500～600 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">メロン</td><td>斑点細菌病</td></tr>
<tr><td>つる枯病</td><td>500 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">りんご</td><td>黒点病
斑点落葉病
黒星病
輪紋病</td><td>500～800 倍</td><td rowspan="2">200～700
L/10 a</td><td>4 回以内</td><td>6 回以内</td></tr>
<tr><td>褐斑病
すす点病
すす斑病
炭疽病</td><td rowspan="2">500～600 倍</td><td rowspan="4">200～700
L/10 a</td></tr>
<tr><td>なし</td><td>黒星病
黒斑病
輪紋病</td><td>収穫 3 日
前まで</td><td>9 回以内</td><td>9 回以内</td></tr>
<tr><td></td><td>炭疽病
黒斑細菌病
褐色斑点病</td><td>500 倍</td></tr>
<tr><td>もも</td><td>縮葉病</td><td rowspan="3">600 倍</td><td>発芽前</td><td>4 回以内</td><td>4 回以内</td></tr>
<tr><td>おうとう</td><td>せん孔病</td><td rowspan="3">収穫終了後～
落葉期まで</td><td rowspan="3">3 回以内</td><td>5 回以内</td></tr>
<tr><td>ベリー類
（ブルーベリーを除く）</td><td rowspan="2">斑点病</td><td>3 回以内</td></tr>
<tr><td>ブルーベリー</td><td>5 回以内
（生育期は 2 回以内、収穫終了後～落葉期までは 3 回以内）</td></tr>
</table>

③　40.0%キャプタン・40.0%ホセチル水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キャプタンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病 褐斑病	400～800 倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	5 回以内（種子粉衣は 1 回以内）
りんご	斑点落葉病 黒星病 すす点病 すす斑病 輪紋病 炭疽病 褐斑病	800 倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで			6 回以内
なし	輪紋病 黒斑病	400～800 倍		収穫 14 日前まで			9 回以内
ぶどう	べと病 黒とう病	400～800 倍		収穫 30 日前まで	2 回以内		2 回以内
	灰色かび病	800 倍					
	晩腐病	400～600 倍					
もも	縮葉病	800 倍		発芽前	3 回以内		4 回以内
おうとう	褐色せん孔病			収穫 14 日前まで	2 回以内		5 回以内

④　60.0%キャプタン・5.0%ポリオキシン水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キャプタンを含む農薬の総使用回数
トマト	灰色かび病	600～800 倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	5 回以内（種子粉衣は 1 回以内）
きゅうり	うどんこ病 べと病	500 倍			2 回以内		
りんご	斑点落葉病 うどんこ病 黒点病	1000 倍	200～700 L/10 a	収穫 14 日前まで	3 回以内		6 回以内
	黒星病	800～1000 倍					
なし	黒星病 黒斑病	1000 倍		収穫 7 日前まで	5 回以内		9 回以内
いちご	灰色かび病 うどんこ病	500 倍	100～300 L/10 a	収穫開始 30 日前まで	3 回以内		3 回以内

⑤　45.0%キャプタン・20.0%イミノクタジンアルベシル酸塩水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キャプタンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	褐斑病 炭疽病	1000 倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで	5 回以内	散布	5 回以内（種子粉衣は 1 回以内）
たまねぎ	灰色かび病						6 回以内（種子粉衣は 1 回以内、は種後は 5 回以内）
りんご	黒星病 すす点病 すす斑病		200～700 L/10 a	収穫 14 日前まで	6 回以内（開花期以降散布は 3 回以内）		6 回以内
	斑点落葉病 炭疽病 褐斑病 黒点病 輪紋病	800～1000 倍					
なし	うどんこ病 黒星病 輪紋病 黒斑病 炭疽病	1000 倍			4 回以内		9 回以内
ぶどう	晩腐病 黒とう病 べと病			収穫 60 日前まで	2 回以内		2 回以内
もも	縮葉病			休眠期	1 回		4 回以内
おうとう	灰星病			収穫 14 日前まで	3 回以内		5 回以内
かき	うどんこ病						

⑥　60.0%キャプタン・10.0%ベノミル水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キャプタンを含む農薬の総使用回数
トマト	葉かび病	600 倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	5 回以内（種子粉衣は 1 回以内）
なす	灰色かび病	500～600 倍		収穫開始 3 日前まで	1 回		
きゅうり				収穫前日まで	3 回以内		
	炭疽病	600～800 倍					
なし	輪紋病	500～600 倍	200～700 L/10 a	収穫 7 日前まで	4 回以内		9 回以内
	黒星病	600～800 倍					
おうとう	灰星病 炭疽病			収穫 14 日前まで	2 回以内		5 回以内

⑦　50.0%キャプタン・2.4%テトラコナゾール水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	キャプタンを含む農薬の総使用回数
ほうれんそう	べと病	500 倍	200～300 L/10 a	収穫 14 日前まで	1 回	散布	1 回

3．作物残留試験

（1）分析の概要

①　分析対象物質

・キャプタン

②　分析法の概要

試料からリン酸酸性下アセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配及びフロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製、又はアセトニトリル/ヘキサン分配後 *n*-ヘキサンに転溶した後、フロリジルカラムを用いて精製し、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。

または、試料からリン酸酸性下アセトンで抽出し、*n*-ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラム、フロリジルカラム及びシリカゲルカラム、フロリジルカラム又はシリカゲルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

または、試料からリン酸酸性下アセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン・フロリジル・シリカゲル連結カラム又はフロリジルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

または、試料からリン酸酸性下アセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム並びにアセトニトリル/ヘキサン分配及びグラファイトカーボン・フロリジル・シリカゲル連結カラム又はフロリジルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

または、試料からリン酸酸性下アセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム並びにフロリジルカラム及び C_{18} カラム又はフロリジルカラムを用いて精製し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、試料から塩酸酸性下アセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、エーテル又はジクロロメタン・エーテル（1：4）混液に転溶する。アセトニトリル/エーテル分配後フロリジルカラムを用いて精製、又はフロリジルカラムを用いて精製し、GC-ECD で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタン・エーテル（1：4）混液に転溶する。シリカゲル薄層クロマトグラフィーを用いて展開後かき取り、アセトンで抽出して GC-ECD で定量する。

定量限界：0.005 ～ 0.5 mg/kg

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

４．ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたキャプタンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

（動物種）　ウサギ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）発生毒性試験

（期間）　妊娠 7～19 日

安全係数：100

ADI：0.1 mg/kg 体重/day

マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られたことも含め、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（参考）

キャプタン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養細胞及びラットを用いた UDS [注)] 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト及びラットカンガルーの培養細胞並びにマウス及びラットを用いた染色体異常試験、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験、マウスを用いたスポット試験並びにラット及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

In vitro の復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であったが、UDS 試験では *in vitro* 及び *in vivo* ともに陰性であった。（中略）。トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では、肝臓及び十二指腸において陰性であった。（中略）

食品安全委員会は、これらを総合的に判断し、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した。

注）不定期 DNA 合成

（２）ARfD

① 一般の集団

最大無作用量：300 mg/kg 体重

（動物種）　雄マウス

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）一般薬理試験

安全係数：100

ARfD：3 mg/kg 体重

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

（動物種）　ウサギ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）発生毒性試験

（投与期間）　妊娠 7～19 日

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

５．諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、1963 年に ADI が、2004 年に ARfD が設定されている。国際基準はきゅうり、おうとう等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、もも等に、カナダにおいてなし、トマト等に、EU においてりんご、おうとう等に、豪州においていちご、ぶどう等に、ニュージーランドにおいて果実、野菜に基準値が設定されている。

６．基準値案

（１）残留の規制対象

キャプタンとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をキャプタン（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI／ADI（%）注)
一般（1 歳以上）	29.1
幼小児（1～6 歳）	76.5
妊婦	30.3
高齢者（65 歳以上）	34.8

注）各食品の平均摂取量は、平成 17 年～19 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。
TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、一般（1 歳以上)、幼小児（1～6 歳）及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

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

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

（別紙1）

キャプタンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 （玄麦）	2	80.0%水和剤	600倍散布 150 L/10 a	4	14, 21, 28	圃場A：0.26
						圃場B：1.00
未成熟とうもろこし （子実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣	1	69	圃場A：<0.01
					74	圃場B：<0.01
いんげんまめ （乾燥子実）	1	80.0%水和剤	600倍散布 *70* L/10 a	1	48	圃場A：<0.04(#)[注2)]
	1	80.0%水和剤	600倍散布 100 L/10 a	1, *3*	*7*, 51	圃場A：<0.005(1回, 51日)
	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +600倍散布 150 L/10 a	1+2	28, 42, 56	圃場A：<0.5(3回, 28日)
			0.3%種子粉衣 +600倍散布 300 L/10 a			圃場B：<0.5(3回, 28日)
はくさい （可食部）	2	80.0%水和剤	600倍散布 150, 200 L/10 a	2, 5	*1*, *3*	圃場A：0.69(5回, 3日)(#)
						圃場B：0.79(5回, 3日)(#)
ごぼう （根部）	2	80.0%水和剤	800倍散布 200 L/10 a	5	14, 21, 28	圃場A：<0.005
						圃場B：<0.005
レタス （茎葉）	2	*80.0%水和剤*	*800倍* 散布 200 L/10 a	5	*3*, *7*, *14*	圃場A：0.200(5回, 14日)(#)
						圃場B：0.750(5回, 14日)(#)
たまねぎ （鱗茎）	2	80.0%水和剤	600倍散布 160, 200 L/10 a	3, *6*	10, 20	圃場A：<0.01(3回, 10日)
				4		圃場B：<0.01(4回, 10日)
	2	80.0%水和剤	600倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A：0.012(5回, 3日)
						圃場B：0.082(5回, 3日)
ねぎ （可食部）	2	20.0%水和剤	*400倍* 散布 150～200 L/10 a	5, *10*	*1*, *3*, *7*	圃場A：0.51(5回, 7日)(#)
						圃場B：0.07(5回, 7日)(#)
葉たまねぎ （可食部）	2	80.0%水和剤	600倍散布 150 L/10 a	5	*3*, 7, 14, 21	圃場A：1.18
						圃場B：1.70
トマト （果実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +1200倍散布 200～250 L/10 a	*1* +1+ *5*	1, 3, 7, 14	圃場A：1.56(#)
						圃場B：2.69(7回, 3日)(#)
	2		0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +800倍散布 200～250 L/10 a			圃場A：1.58(7回, 3日)(#)
						圃場B：1.36(#)
	2		0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +800倍散布 300 L/10 a			圃場A：1.97(7回, 7日)(#)
						圃場B：0.58(7回, 7日)(#)
ピーマン （果実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡	1+1	77	圃場A：<0.005
					60	圃場B：<0.005
なす （果実）	2	*80.0%水和剤*	800倍散布 250 L/10 a	5	*1,* 3, 7	圃場A：1.36(5回, 3日)(#)
						圃場B：0.475(5回, 3日)(#)
	2	*80.0%水和剤*	600倍散布 250 L/10 a	5	*1,* 3, 7	圃場A：1.54(5回, 3日)(#)
						圃場B：0.82(5回, 3日)(#)
	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍散布 2 L/㎡	1+1	70	圃場A：<0.005
						圃場B：<0.005
ししとう （果実）	2	80.0%水和剤	800倍散布 2 L/㎡	2	46	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
甘長とうがらし （果実）	2	80.0%水和剤	800倍散布 2 L/㎡	2	86, 93, 100	圃場A：<0.01(2回, 86日)
						圃場B：<0.01(2回, 86日)
きゅうり （果実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +600倍散布 100～250 L/10 a	*1* +1+ *5*	1, 3, 7, 14	圃場A：1.10(#)
						圃場B：0.796(#)
	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +800倍散布 100～250 L/10 a	*1* +1+ *5*	1, 3, 7, 14	圃場A：1.06(#)
						圃場B：0.530(#)

（別紙1）

キャプタンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
かぼちゃ（果実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍散布 2 L/㎡ +400倍散布 150～180 L/10 a	*1*+*1*+*5*	14, 21, 30	圃場A：2.04(7回, 21日)(#)
						圃場B：0.083(7回, 30日)(#)
しろうり（果実）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +400倍散布 100～200 L/10 a	1+1+3	*7*, 14, 21	圃場A：0.018
						圃場B：<0.005
	2			*1*+*1*+*5*	*7*, 14, 21	圃場A：0.029(#)
						圃場B：0.006(#)
すいか（可食部）	2	80.0%水和剤	400倍散布 300 L/10 a	*6*	*1*, *3*, *7*	圃場A：<0.01(6回, 7日)(#)
						圃場B：<0.01(6回, 7日)(#)
	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡	1+1	70	圃場A：<0.005
					80	圃場B：<0.005
メロン（果肉）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣 +800倍灌注 2 L/㎡ +400倍散布 200 L/10 a	1+1+3	*1*, *3*, *7*, 14	圃場A：<0.005
						圃場B：<0.005
	2	80.0%水和剤		*1*+*1*+*5*	*1*, *3*, *7*, 14	圃場A：<0.005(#)
						圃場B：<0.005(#)
	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣	1	99	圃場A：<0.01
					101	圃場B：<0.01
ほうれんそう（茎葉）	2	50.0%水和剤	500倍散布 180～182.86 L/10 a	1	14, 21, 28	圃場A：6.40
						圃場B：1.70
しょうが（根茎）	2	80.0%水和剤	塊茎重量の2%粉衣	1	167	圃場A：0.02
					194	圃場B：0.02
	3	80.0%水和剤	塊茎重量の2%粉衣 +400倍灌注 3 L/㎡ +600倍散布 150～200 L/10 a	1+2+2	3, 7, 14, 21	圃場A：0.06(5回, 14日)
						圃場B：0.08(5回, 7日)
					3, 7, 14	圃場C：0.06
	1	80.0%水和剤	400倍灌注 3 L/㎡ +600倍散布 150～200 L/10 a	2+2	3, 7, 14, 21	圃場A：0.12(4回, 7日)
えだまめ（さや）	2	80.0%水和剤	0.4%種子粉衣	1	67	圃場A：<0.01
					68	圃場B：<0.01
りんご（果実）	1	80.0%水和剤	800倍散布 50 L/樹	4, *9*	56, 77	圃場A：0.06(4回, 77日)
	1	80.0%水和剤	600倍散布 500～700 L/10 a	*13*	1, 3, 5, 10	圃場A：0.039(13回, 5日)(#)
	2	80.0%水和剤	600倍散布 600 L/10 a	*8*	3, 7, 14, 21	圃場A：1.82(8回, 21日)(#)
						圃場B：4.24(8回, 7日)(#)
	2	80.0%水和剤	800倍散布 600 L/10 a	6	3, 7, 14, 21	圃場A：5.66(6回, 7日)
					3, 7, 15, 22	圃場B：6.52(6回, 3日)
			600倍散布 600 L/10 a	6	3, 7, 14, 21	圃場A：7.00(6回, 7日)
					3, 7, 15, 22	圃場B：7.24(6回, 7日)
	2	80.0%水和剤	800倍散布 500, 600 L/10 a	6	3, 7, 14, 21	圃場A：3.87(6回, 14日)
						圃場B：2.40(6回, 3日)
	2	80.0%水和剤	600倍散布 600 L/10 a	6	3, 7, 14, 21	圃場A：1.90(6回, 7日)
						圃場B：4.11(6回, 7日)
	2	80.0%水和剤	600倍散布 600, 500 L/10 a	6	1, 3, 7, 14	圃場A：9.47
						圃場B：2.49(6回, 7日)
なし（果実）	2	80.0%水和剤	600倍散布 500, 400 L/10 a	5, 7, 9	3, 7, 14	圃場A：1.34
						圃場B：6.16
	2	80.0%水和剤	600倍散布 400 L/10 a	9	3, 7, 14	圃場A：4.51(9回, 7日)
						圃場B：2.24
	2	80.0%水和剤	600倍散布 300, 350 L/10 a	9	3, 7, 14, 21	圃場A：3.31
						圃場B：2.33
あんず（果実）	2	80.0%水和剤	800倍散布 10 L/樹	3	*7*, *14*, 21	圃場A：0.466
			800倍散布 350 L/10 a			圃場B：1.78
うめ（果実）	4	80.0%水和剤	600倍散布 500 L/10 a	3	*14*, 21	圃場A：0.805
						圃場B：1.83
			800倍散布 200, 600 L/10 a		*7*, *14*, 21	圃場C：1.00
						圃場D：1.91
	2	80.0%水和剤	600倍散布 500 L/10 a	*5*	*14*	圃場A：2.96(#)
						圃場B：2.61(#)

（別紙1）

キャプタンの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
おうとう（果実）	2	80.0%水和剤	800倍散布 500～700 L/10 a	2, 3, 4	7, 14, 20	圃場A：0.49（4回, 7日）
						圃場B：4.60（4回, 7日）
	2	80.0%水和剤	800倍散布 700 L/10 a	4, 5	14, 21	圃場A：2.28（5回, 14日）
						圃場B：1.50（5回, 14日）
			1000倍散布 700 L/10 a	5		圃場A：2.20（5回, 14日）
						圃場B：1.24（5回, 14日）
	2	80.0%水和剤	800倍散布 500 L/10 a	5	3, 7, 14, 21	圃場A：3.86
					3, 7, 14	圃場B：2.66
いちご（果実）	2	80.0%水和剤	800倍散布 150 L/10 a	2, 3	21, 30, 45	圃場A：0.476
			600倍散布 150 L/10 a			圃場B：0.216
ブルーベリー（果実）	2	80.0%水和剤	500倍散布 600 L/10 a	2	21, 30, 45	圃場A：4.2
						圃場B：6.8
ぶどう（果実）	1	80.0%水和剤	800倍散布 250 L/10 a	*3, 5*	*15*, 23	圃場A：0.429（3回, 23日）(#)
	1	80.0%水和剤	800倍散布 300 L/10 a	*3, 5*	*13*, 27	圃場A：0.65（3回, 27日）(#)
	2	80.0%水和剤	800倍散布 300 L/10 a	1, *5*, *7*	*3*, *7*, *14*, *21*	圃場A：1.40（1回, 21日）(#)
						圃場B：0.72（1回, 21日）(#)
	3	80.0%水和剤	800倍散布 250, 300 L/10 a	2, *3*, *5*	*3*, *7*, *14*, *21*	圃場A：2.09（2回, 21日）(#)
						圃場B：2.15（2回, 21日）(#)
						圃場C：1.67（2回, 21日）(#)
	4	80.0%水和剤	800倍散布 300 L/10 a	2, *3*, *5*	*14*, *21*, 30	圃場A：1.76
						圃場B：0.643
						圃場C：2.44
						圃場D：2.88
	2	80.0%水和剤	800倍散布 300, 500 L/10 a	2	30, 45, 60, 75	圃場E：4.49
						圃場F：0.63
かき（果実）	2	80.0%水和剤	*600倍* 散布 500 L/10 a	5	39, 54, 89	圃場A：0.232（5回, 54日）(#)
					42, 56, 89	圃場B：0.350（5回, 56日）(#)
	2	80.0%水和剤	*600倍* 散布 500 L/10 a	5	7, 14, 21, 30	圃場A：2.14（5回, 7日）(#)
						圃場B：1.70（5回, 7日）(#)
パパイヤ（果実）	2	80.0%水和剤	600倍散布 300 L/10 a	1, 2, 3	*7*, 14, 21	圃場A：1.07
						圃場B：2.26（3回, 21日）
パイナップル（果肉）	2	80.0%水和剤	500倍散布 400 L/10 a	1, 2, 3	10, 21	圃場A：0.236
						圃場B：0.117（2回, 21日）
マンゴー（果実）	2	80.0%水和剤	600倍散布 600 L/10 a	1, 2, 3	7, 14, 21	圃場A：1.89
						圃場B：0.659

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

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

農薬名　キャプタン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
米（玄米をいう。）		5				
小麦	2		申			0.26,1.00
とうもろこし	0.01	10	○			<0.01,<0.01（未成熟とうもろこし）※1
大豆	0.01	5	○			※2
小豆類	1	5	○			<0.5,<0.5(いんげんまめ)
えんどう	0.01	5	○			※2
そら豆	0.01	5	○			※2
らっかせい	0.01	5	○			※2
その他の豆類	0.01	5	○			※2
ばれいしょ	0.05	0.05		0.05		
さといも類（やつがしらを含む。）		5				
かんしょ		5				
やまいも（長いもをいう。）		5				
こんにゃくいも		5				
その他のいも類		5				
てんさい		5				
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01	5	○			※3
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	0.01	5	○			※3
かぶ類の根	0.01	5	○			※3
かぶ類の葉	0.01	5	○			※3
西洋わさび	0.05	5	○	0.05		
クレソン	0.01	5	○			※3
はくさい	2	5	○			0.69(#),0.79(#)
キャベツ	0.01	5	○			※3
芽キャベツ	0.01	5	○			※3
ケール	0.01	5	○			※3
こまつな	0.01	5	○			※3
きょうな	0.01	5	○			※3
チンゲンサイ	0.01	5	○			※3
カリフラワー	0.01	5	○			※3
ブロッコリー	0.01	5	○			※3
その他のあぶらな科野菜	0.01	5	○			※3
ごぼう	0.02	5	○			<0.005,<0.005
サルシフィー	0.01	5	○			※3
アーティチョーク	0.01	5	○			※3
チコリ	0.01	5	○			※3
エンダイブ	0.01	5	○			※3
しゅんぎく	0.01	5	○			※3
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	1	5	○			0.200(#),0.750(#)
その他のきく科野菜	0.05	5	○	0.05		
たまねぎ	0.3	5	○			0.012,0.082($)
ねぎ（リーキを含む。）	2	5	○			0.07(#),0.51($)(#)
にんにく	0.01	5	○			※3
にら	0.01	5	○			※3
アスパラガス	0.01	5	○			※3
わけぎ	0.01	5	○			※3
その他のゆり科野菜	5	5	○			1.18,1.70($)(葉たまねぎ)
にんじん	0.01	5	○			※3
パースニップ	0.01	5	○			※3
パセリ	0.01	5	○			※3
セロリ	0.01	5	○			※3
みつば	0.01	5	○			※3
その他のせり科野菜	0.01	5	○			※3

農薬名　キャプタン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
トマト	5	5.0	○	5		
ピーマン	0.02	5	○			<0.005,<0.005
なす	5	5.0	○			0.82(#),1.54($)(#)
その他のなす科野菜	0.05	5	○			<0.01,<0.01(ししとう)
きゅうり(ガーキンを含む。)	3	5.0	○	3		
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	5	5	○			0.083(#),2.04($)(#)
しろうり	0.2	5	○			0.006(#),0.029($)(#)
すいか	0.05	5	○			<0.01(#),<0.01(#)
メロン類果実	0.02	5	○			<0.005,<0.005
まくわうり	0.01	5	○			※3
その他のうり科野菜	0.01	5	○			※3
ほうれんそう	15	5	申			1.70,6.40($)
たけのこ	0.01	5	○			※3
オクラ	0.01	5	○			※3
しょうが	0.3	5	○	0.05		0.06,0.06,0.08
未成熟えんどう	0.01	5	○			※3
未成熟いんげん	0.01	5	○			※3
えだまめ	0.01	5	○			※3
マッシュルーム		5				
しいたけ		5				
その他のきのこ類		5				
その他の野菜	0.01	5	○			※3
みかん		5				
なつみかんの果実全体		5				
レモン		5				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		5				
グレープフルーツ		5				
ライム		5				
その他のかんきつ類果実		5				
りんご	15	5.0	○・申	15		
日本なし	15	25	○	15		
西洋なし	15	25	○	15		
マルメロ	15	5	○	15		
びわ		5				
もも	0.01	15	○			※4
ネクタリン	3	3		3		
あんず(アプリコットを含む。)	5	5	○			0.466,1.78($)
すもも(プルーンを含む。)	10	5	○	10		
うめ	5	5	○			0.805～1.91($)(n=4)
おうとう(チェリーを含む。)	25	5	○・申	25		
いちご	15	20	○	15		
ラズベリー	20	20	○	20		
ブラックベリー	0.01	20	○			※5
ブルーベリー	20	20	○	20		
クランベリー	0.01	20	○			※5
ハックルベリー	20	20	○	20		
その他のベリー類果実	0.01	20	○			※5
ぶどう	25	5	○・申	25		
かき	5	5	○			1.70(#),2.14(#)
バナナ		5				
キウィー		5				
パパイヤ	5	5	○			1.07,2.26

農薬名　キャプタン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
アボカド		5				
パイナップル	0.7	5	○			0.117,0.236($)
グアバ		5				
マンゴー	5	5	○			0.659,1.89($)
パッションフルーツ		5				
なつめやし		5				
その他の果実		5				
ひまわりの種子		5				
ごまの種子		5				
べにばなの種子		5				
綿実		5				
なたね		5				
その他のオイルシード		5				
ぎんなん		5				
くり		5				
ペカン		5				
アーモンド	0.3	0.3		0.3		
くるみ		5				
その他のナッツ類		5				
その他のスパイス(根又は根茎に限る。) ※6	0.05	5		0.05		
その他のハーブ	0.05	5		0.05		
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.02				
その他の家きんの筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
その他の家きんの脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
その他の家きんの肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
その他の家きんの腎臓		0.02				
鶏の食用部分		0.02				
その他の家きんの食用部分		0.02				
鶏の卵		0.02				
その他の家きんの卵		0.02				

農薬名　キャプタン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
干しぶどう	50			50		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値（暫定基準）については、網をつけて示した。
申請（国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請された適用の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
※1：未成熟とうもろこしとして登録されている。種子処理の適用であり、残留濃度は極めて低いと推定されることから0.01 ppmを設定する。
※2：豆類（種実）として登録されている。種子処理の適用であり、残留濃度は極めて低いと推定されることから0.01 ppmを設定する。
※3：野菜類として登録されている。種子処理の適用であり、残留濃度は極めて低いと推定されることから、0.01 ppmを設定する。
※4：ももについては、使用時期が発芽前で果実に対して使用されず、収穫まで6ヶ月前後と十分な期間があり、根や葉からの浸透移行性も低い薬剤であることから、収穫時の残留濃度は極めて低いと推定されることから、0.01 ppmを設定する。
※5：ベリー類として登録されている使用時期が収穫終了後から落葉期までであり、ももと同様に収穫時の残留濃度は極めて低いと考えられることから、0.01 ppmを設定する。
※6：「その他のスパイス（根及び根茎に限る。）」とは、アサフェチダ、ウコン、ガジュツ、ガランガル、カンゾウの根及び根茎をいう。

（別紙３）

キャプタン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	2	119.6	88.6	138.0	99.8
とうもろこし	0.01	0.0	0.1	0.1	0.0
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
小豆類	1	2.4	0.8	0.8	3.9
えんどう	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.05	1.9	1.7	2.1	1.8
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01	0.3	0.1	0.2	0.5
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の根	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
かぶ類の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
西洋わさび	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	2	35.4	10.2	33.2	43.2
キャベツ	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
芽キャベツ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
きょうな	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
その他のあぶらな科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ごぼう	0.02	0.1	0.0	0.1	0.1
サルシフィー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アーティチョーク	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	1	9.6	4.4	11.4	9.2
その他のきく科野菜	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
たまねぎ	0.3	9.4	6.8	10.6	8.3
ねぎ（リーキを含む。）	2	18.8	7.4	13.6	21.4
にんにく	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アスパラガス	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
わけぎ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	5	3.0	0.5	1.0	6.0
にんじん	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
パースニップ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
ピーマン	0.02	0.1	0.0	0.2	0.1
なす	5	60.0	10.5	50.0	85.5
その他のなす科野菜	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
きゅうり（ガーキンを含む。）	3	62.1	28.8	42.6	76.8
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	5	46.5	18.5	39.5	65.0
しろうり	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
まくわうり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	15	192.0	88.5	213.0	261.0
たけのこ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
オクラ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0

（別紙３）

キャプタン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
しょうが	0.3	0.5	0.1	0.3	0.5
未成熟えんどう	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
りんご	15	363.0	463.5	282.0	486.0
日本なし	15	96.0	51.0	136.5	117.0
西洋なし	15	9.0	3.0	1.5	7.5
マルメロ	15	1.5	1.5	1.5	1.5
もも	0.01	0.0	0.0	0.1	0.0
ネクタリン	3	0.3	0.3	0.3	0.3
あんず（アプリコットを含む。）	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも（プルーンを含む。）	10	11.0	7.0	6.0	11.0
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
おうとう（チェリーを含む。）	25	10.0	17.5	2.5	7.5
いちご	15	81.0	117.0	78.0	88.5
ラズベリー	20	2.0	2.0	2.0	2.0
ブラックベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	20	22.0	14.0	10.0	28.0
クランベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ハックルベリー	20	2.0	2.0	2.0	2.0
その他のベリー類果実	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	25	217.5	205.0	505.0	225.0
かき	5	49.5	8.5	19.5	91.0
パパイヤ	5	1.0	1.5	0.5	0.5
パイナップル	0.7	1.2	1.6	1.0	1.2
マンゴー	5	1.5	1.5	0.5	1.5
アーモンド	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス（根又は根茎に限る。）	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
計		1600.9	1262.1	1771.1	1950.4
ADI比（%）		29.1	76.5	30.3	34.8

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

キャプタンの推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	2	○ 0.63	0.9	0
とうもろこし	スイートコーン	0.01	0.01	0.1	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
小豆類	いんげん	1	○ 0.5	0.8	0
らっかせい	らっかせい	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	だいこんの葉	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類の根	かぶの根	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類の葉	かぶの葉	0.01	0.01	0.0	0
はくさい	はくさい	2	2	25.9	1
キャベツ	キャベツ	0.01	0.01	0.1	0
ケール	ケール	0.01	0.01	0.1	0
こまつな	こまつな	0.01	0.01	0.0	0
きょうな	きょうな	0.01	0.01	0.0	0
チンゲンサイ	チンゲンサイ	0.01	0.01	0.1	0
カリフラワー	カリフラワー	0.01	0.01	0.1	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.01	0.01	0.1	0
その他のあぶらな科野菜	たかな	0.01	0.01	0.1	0
	菜花	0.01	0.01	0.0	0
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	0
しゅんぎく	しゅんぎく	0.01	0.01	0.0	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	1	1	5.6	0
	非結球レタス類	1	1	4.0	0
	レタス	1	1	5.7	0
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	2.5	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	2	2	7.6	0
にんにく	にんにく	0.01	0.01	0.0	0
にら	にら	0.01	0.01	0.0	0
アスパラガス	アスパラガス	0.01	0.01	0.0	0
わけぎ	わけぎ	0.01	0.01	0.0	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	5	5	8.8	0
	らっきょう	5	5	5.3	0
にんじん	にんじん	0.01	0.01	0.0	0
	にんじんジュース	0.01	0.01	0.1	0
パセリ	パセリ（生）	0.01	0.01	0.0	0
	パセリ（乾燥）	0.01	0.01	0.0	0
セロリ	セロリ	0.01	0.01	0.1	0
みつば	みつば	0.01	0.01	0.0	0
その他のせり科野菜	せり	0.01	0.01	0.0	0
トマト	トマト	5	○ 2.3	25.2	1
ピーマン	ピーマン	0.02	0.02	0.1	0
なす	なす	5	5	32.3	1
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	0.05	0.05	0.1	0
	ししとう	0.05	0.05	0.1	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	3	○ 1.5	9.5	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	5	5	49.1	2
	ズッキーニ	5	5	36.2	1
しろうり	しろうり	0.2	0.2	1.7	0
すいか	すいか	0.05	0.05	1.6	0
メロン類果実	メロン	0.02	0.02	0.3	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.01	0.01	0.2	0
	にがうり	0.01	0.01	0.1	0
ほうれんそう	ほうれんそう	15	15	72.7	2
たけのこ	たけのこ	0.01	0.01	0.1	0
オクラ	オクラ	0.01	0.01	0.0	0
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.3	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.01	0.01	0.0	0
	未成熟えんどう（豆）	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.01	0.01	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.01	0.01	0.0	0
その他の野菜	ずいき	0.01	0.01	0.1	0
	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
	そら豆（生）	0.01	0.01	0.0	0
りんご	りんご	15	○ 11	157.2	5
	りんご果汁	15	○ 1.5	15.9	1
日本なし	日本なし	15	○ 11	166.4	6

キャプタンの推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
西洋なし	西洋なし	15	○	11	154.3	5
もも	もも	0.01		0.01	0.1	0
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	10	○	7.9	46.3	2
うめ	うめ	5	○	1.91	2.6	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	25	○	21	52.4	2
いちご	いちご	15	○	12	45.8	2
ブルーベリー	ブルーベリー	20	○	18	25.8	1
ぶどう	ぶどう	25	○	22	296.4	10
かき	かき	5		5	71.5	2
パイナップル	パイナップル	0.7		0.7	10.5	0
マンゴー	マンゴー	5		5	67.4	2
アーモンド	アーモンド	0.3	○	0.2	0.1	0

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

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

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

キャプタンの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	2	○ 0.63	1.9	0
とうもろこし	スイートコーン	0.01	0.01	0.2	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	1.1	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.01	0.01	0.2	0
はくさい	はくさい	2	2	31.4	1
キャベツ	キャベツ	0.01	0.01	0.2	0
こまつな	こまつな	0.01	0.01	0.1	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.01	0.01	0.1	0
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	1	1	9.8	0
	非結球レタス類	1	1	13.9	0
	レタス	1	1	8.8	0
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	5.3	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	2	2	13.0	0
にんにく	にんにく	0.01	0.01	0.0	0
にら	にら	0.01	0.01	0.0	0
にんじん	にんじん	0.01	0.01	0.1	0
パセリ	パセリ（生）	0.01	0.01	0.0	0
トマト	トマト	5	○ 2.3	62.5	2
ピーマン	ピーマン	0.02	0.02	0.1	0
なす	なす	5	5	78.2	3
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	3	○ 1.5	21.9	1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	5	5	80.2	3
すいか	すいか	0.05	0.05	4.3	0
メロン類果実	メロン	0.02	0.02	0.6	0
ほうれんそう	ほうれんそう	15	15	168.4	6
たけのこ	たけのこ	0.01	0.01	0.1	0
オクラ	オクラ	0.01	0.01	0.0	0
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.4	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.01	0.01	0.0	0
	未成熟えんどう（豆）	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.01	0.01	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.01	0.01	0.0	0
その他の野菜	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
りんご	りんご	15	○ 11	353.1	10
	りんご果汁	15	○ 1.5	50.6	2
日本なし	日本なし	15	○ 11	316.3	10
もも	もも	0.01	0.01	0.4	0
うめ	うめ	5	○ 1.91	6.5	0
いちご	いちご	15	○ 12	129.6	4
ぶどう	ぶどう	25	○ 22	673.5	20
かき	かき	5	5	104.5	3
パイナップル	パイナップル	0.7	0.7	22.4	1

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

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

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

キャプタンの推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	2	○ 0.63	0.9	0
とうもろこし	スイートコーン	0.01	0.01	0.1	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
小豆類	いんげん	1	○ 0.5	0.8	0
らっかせい	らっかせい	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
だいこん類（根）	だいこんの根	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類（葉）	だいこんの葉	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類（根）	かぶの根	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類（葉）	かぶの葉	0.01	0.01	0.0	0
はくさい	はくさい	2	2	23.2	8
キャベツ	キャベツ	0.01	0.01	0.1	0
ケール	ケール	0.01	0.01	0.1	0
こまつな	こまつな	0.01	0.01	0.0	0
きょうな	きょうな	0.01	0.01	0.0	0
チンゲンサイ	チンゲンサイ	0.01	0.01	0.1	0
カリフラワー	カリフラワー	0.01	0.01	0.1	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.01	0.01	0.1	0
その他のあぶらな科野菜	たかな	0.01	0.01	0.1	0
	菜花	0.01	0.01	0.0	0
ごぼう	ごぼう	0.02	0.02	0.1	0
しゅんぎく	しゅんぎく	0.01	0.01	0.0	0
レタス	レタス類	1	1	5.7	2
	非結球レタス類	1	1	4.2	1
	レタス	1	1	5.7	2
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	2.3	1
ねぎ	ねぎ	2	2	6.8	2
にんにく	にんにく	0.01	0.01	0.0	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	5	5	8.8	3
にら	にら	0.01	0.01	0.0	0
アスパラガス	アスパラガス	0.01	0.01	0.0	0
わけぎ	わけぎ	0.01	0.01	0.0	0
その他のゆり科野菜	らっきょう	5	5	6.4	2
にんじん	にんじん	0.01	0.01	0.0	0
	にんじんジュース	0.01	0.01	0.1	0
パセリ	パセリ（生）	0.01	0.01	0.0	0
	パセリ（乾燥）	0.01	0.01	0.0	0
セロリ	セロリ	0.01	0.01	0.1	0
みつば	みつば	0.01	0.01	0.0	0
その他のせり科野菜	せり	0.01	0.01	0.0	0
トマト	トマト	5	○ 2.3	22.6	8
ピーマン	ピーマン	0.02	0.02	0.0	0
なす	なす	5	5	30.1	10
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	0.05	0.05	0.1	0
	ししとう	0.05	0.05	0.1	0
きゅうり	きゅうり	3	○ 1.5	9.1	3
かぼちゃ	かぼちゃ	5	5	47.7	20
	ズッキーニ	5	5	36.2	10
しろうり	しろうり	0.2	0.2	1.7	1
すいか	すいか	0.05	0.05	1.7	1
メロン類果実	メロン	0.02	0.02	0.4	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.01	0.01	0.2	0
	にがうり	0.01	0.01	0.1	0
ほうれんそう	ほうれんそう	15	15	67.9	20
たけのこ	たけのこ	0.01	0.01	0.1	0
オクラ	オクラ	0.01	0.01	0.0	0
しょうが	しょうが	0.3	0.3	0.2	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.01	0.01	0.0	0
	未成熟えんどう（豆）	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.01	0.01	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.01	0.01	0.0	0
その他の野菜	ずいき	0.01	0.01	0.1	0
	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
	そら豆（生）	0.01	0.01	0.0	0
りんご	りんご	15	○ 11	149.9	50
	りんご果汁	15	○ 1.5	15.9	5
日本なし	日本なし	15	○ 11	159.5	50

キャプタンの推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
西洋なし	西洋なし	15	○	11	154.2	50
もも	もも	0.01		0.01	0.1	0
すもも	プルーン	10	○	7.9	46.3	20
うめ	うめ	5	○	1.91	2.6	1
おうとう	おうとう	25	○	21	52.4	20
いちご	いちご	15	○	12	40.2	10
ブルーベリー	ブルーベリー	20	○	18	25.8	9
ぶどう	ぶどう	25	○	22	288.3	100
かき	かき	5		5	64.0	20
パイナップル	パイナップル	0.7		0.7	10.1	3
マンゴー	マンゴー	5		5	67.5	20
アーモンド	アーモンド	0.3	○	0.2	0.1	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）
ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。
○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

（参考）

これまでの経緯

昭和４４年１１月２０日　初回農薬登録
平成１７年１１月２９日　残留農薬基準告示
平成１９年　６月２５日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２１年１１月　２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：小麦、りんご等）
平成２１年１２月１４日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年　５月１３日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成２９年　３月　７日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年　８月２５日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１０月１２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山　浩　　国立医薬品食品衛生研究所食品部長
　石井　里枝　　埼玉県衛生研究所化学検査室長
　井之上　浩一　　立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
　折戸　謙介　　麻布大学獣医学部生理学教授
　魏　民　　大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
　佐々木　一昭　　東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
　佐藤　清　　元　一般財団法人残留農薬研究所理事
　佐野　元彦　　東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
　永山　敏廣　　明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
　根本　了　　国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
　二村　睦子　　日本生活協同組合連合会組織推進本部長
　宮井　俊一　　一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
　由田　克士　　大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
　吉成　浩一　　静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

キャプタン

食品名	残留基準値 ppm
小麦	2
とうもろこし	0.01
大豆	0.01
小豆類[注1)]	1
えんどう	0.01
そら豆	0.01
らっかせい	0.01
その他の豆類[注2)]	0.01
ばれいしょ	0.05
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.01
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	0.01
かぶ類の根	0.01
かぶ類の葉	0.01
西洋わさび	0.05
クレソン	0.01
はくさい	2
キャベツ	0.01
芽キャベツ	0.01
ケール	0.01
こまつな	0.01
きょうな	0.01
チンゲンサイ	0.01
カリフラワー	0.01
ブロッコリー	0.01
その他のあぶらな科野菜[注3)]	0.01
ごぼう	0.02
サルシフィー	0.01
アーティチョーク	0.01
チコリ	0.01
エンダイブ	0.01
しゅんぎく	0.01
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	1
その他のきく科野菜[注4)]	0.05
たまねぎ	0.3
ねぎ（リーキを含む。）	2
にんにく	0.01
にら	0.01
アスパラガス	0.01
わけぎ	0.01
その他のゆり科野菜[注5)]	5
にんじん	0.01
パースニップ	0.01
パセリ	0.01
セロリ	0.01
みつば	0.01
その他のせり科野菜[注6)]	0.01
トマト	5

注1）いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2）「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注3）「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注4）「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注5）「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注6）「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

食品名	残留基準値 ppm
ピーマン	0.02
なす	5
その他のなす科野菜[注7)]	0.05
きゅうり(ガーキンを含む。)	3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	5
しろうり	0.2
すいか	0.05
メロン類果実	0.02
まくわうり	0.01
その他のうり科野菜[注8)]	0.01
ほうれんそう	15
たけのこ	0.01
オクラ	0.01
しょうが	0.3
未成熟えんどう	0.01
未成熟いんげん	0.01
えだまめ	0.01
その他の野菜[注9)]	0.01
りんご	15
日本なし	15
西洋なし	15
マルメロ	15
もも	0.01
ネクタリン	3
あんず(アプリコットを含む。)	5
すもも(プルーンを含む。)	10
うめ	5
おうとう(チェリーを含む。)	25
いちご	15
ラズベリー	20
ブラックベリー	0.01
ブルーベリー	20
クランベリー	0.01
ハックルベリー	20
その他のベリー類果実[注10)]	0.01
ぶどう	25
かき	5
パパイヤ	5
パイナップル	0.7
マンゴー	5
アーモンド	0.3
その他のスパイス(根及び根茎に限る。)[注11)]	0.05
その他のハーブ[注12)]	0.05
干しぶどう	50

注7)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注8)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注10)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注11)「その他のスパイス(根及び根茎に限る。)」とは、アサフェチダ、ウコン、ガジュツ、ガランガル、カンゾウの根及び根茎をいう。

注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

府　食　第　１３１　号
平成 29 年 3 月 7 日

農林水産大臣
　山本　有二　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 1 月 20 日付け 23 消安第 5200 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたキャプタンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添１のとおりです。

記

キャプタンの一日摂取許容量を 0.1 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 3 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別　添　１

農薬評価書

キャプタン

２０１７年３月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 11

Ⅰ．評価対象農薬の概要 12
１．用途 12
２．有効成分の一般名 12
３．化学名 12
４．分子式 12
５．分子量 12
６．構造式 12
７．開発の経緯 12

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 14
１．動物体内運命試験 14
（１）ラット① 14
（２）ラット② 17
（３）血液中における安定性① 18
（４）血液中における安定性②＜参考資料＞ 18
（５）ヒト＜参考資料＞ 18
（６）ヤギ① 19
（７）ヤギ② 19
（８）ヤギ③ 19
（９）ヤギ④ 20
（１０）ニワトリ① 20
（１１）ニワトリ② 21
（１２）ニワトリ③ 22
（１３）ニワトリ④ 23
（１４）代謝比較試験（ラット及びヤギ） 23
２．植物体内運命試験 24
（１）トマト及びレタス① 24
（２）トマト及びレタス② 25
（３）りんご 25
（４）りんご及びオレンジ 26
（５）だいず＜参考資料＞ 27

３．土壌中運命試験 28
（１）好気的土壌中運命試験① 28
（２）好気的土壌中運命試験② 28
（３）好気的土壌中運命試験③ 29
（４）嫌気的湛水土壌中運命試験 29
（５）好気的及び好気的/嫌気的土壌中運命試験 29
（６）好気的/嫌気的土壌中運命試験 30
（７）好気的及び嫌気的土壌中運命試験＜参考資料＞ 30
（８）土壌吸着試験 30
４．水中運命試験 30
（１）加水分解試験 30
（２）水中光分解試験 31
５．土壌残留試験 31
６．作物等残留試験 32
（１）作物残留試験 32
（２）畜産物残留試験 32
７．一般薬理試験 33
８．急性毒性試験 34
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 36
１０．亜急性毒性試験 37
（１）32 又は 25 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 37
（２）28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞ 37
（３）亜急性毒性試験（畜産動物）＜参考資料＞ 38
（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 38
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 39
（１）2 年間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 39
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 39
（３）66 週間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 40
（４）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 40
（５）130 週間発がん性試験（ラット） 41
（６）26 か月間発がん性試験（マウス） 41
（７）22 か月間発がん性試験（マウス） 42
（８）80 週間発がん性試験（ラット及びマウス） 43
１２．生殖発生毒性試験 45
（１）3 世代繁殖試験（ラット） 45
（２）1 世代繁殖試験（ラット） 46
（３）発生毒性試験（ラット） 46
（４）発生毒性試験（ウサギ①） 46

（５）発生毒性試験（ウサギ②）..... 47
（６）発生毒性試験（ウサギ③）..... 47
（７）発生毒性試験（ウサギ④）＜参考資料＞..... 48
（８）発生毒性試験（ハムスター①）..... 48
（９）発生毒性試験（ハムスター②）＜参考資料＞..... 49
（１０）発生毒性試験（サル）..... 49
（１１）発生毒性試験（ニワトリ）＜参考資料＞..... 50
（１２）発生毒性試験（ウサギ、代謝物 B）..... 50
１３．遺伝毒性試験..... 50
１４．その他の試験..... 53
（１）復帰突然変異試験..... 53
（２）代謝比較試験（ラット及びマウス）..... 55
（３）DNA 結合性の検討試験（*in vitro*）..... 56
（４）DNA 結合性の検討試験（*in vivo*）..... 57
（５）DNA 代謝過程の検討試験（ヒト二倍体線維芽細胞）..... 58
（６）マウス小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験..... 58
（７）前腫瘍性変化検討試験（マウス）..... 59
（８）十二指腸への影響検討試験（マウス）..... 60
（９）微小管への作用検討試験..... 61
（１０）精子への作用検討試験..... 61
（１１）2 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料＞..... 62
（１２）マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察..... 62
（１３）キャプタンの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度（MIC）..... 62

Ⅲ．食品健康影響評価..... 63

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称..... 75
・別紙 2：検査値等略称..... 76
・別紙 3：作物残留試験成績..... 77
・別紙 4：畜産物残留試験成績..... 90
・参照..... 93

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関連－

1969 年	11 月	20 日	初回農薬登録
2003 年	7 月	1 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
2003 年	7 月	3 日	関係書類の接受（参照 1）
2003 年	7 月	18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年	10 月	8 日	追加資料受理（参照 2） （キャプタンを含む要請対象 93 農薬を特定）
2003 年	10 月	27 日	第 1 回農薬専門調査会
2004 年	1 月	28 日	第 6 回農薬専門調査会
2005 年	1 月	12 日	第 22 回農薬専門調査会
2013 年	4 月	9 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受（参照 3）
2013 年	4 月	15 日	第 471 回食品安全委員会（取り下げについて説明）

－適用拡大、ポジティブリスト制度及び飼料中の残留基準設定関連－

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 4）
2007 年	6 月	25 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 0625003 号）
2007 年	6 月	26 日	関係書類の接受（参照 5～9）
2007 年	6 月	28 日	第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年	11 月	2 日	農林水産大臣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（小麦、りんご等）
2009 年	12 月	14 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 1214 第 2 号）、関係書類の接受（参照 10～12）
2009 年	12 月	17 日	第 314 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	1 月	20 日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（23 消安第 5200 号）
2012 年	1 月	23 日	関係書類の接受（参照 13～15）
2012 年	1 月	26 日	第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年	5 月	13 日	追加資料受理（参照 16、17）
2013 年	9 月	27 日	第 29 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	10 月	23 日	第 30 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	12 月	17 日	第 32 回農薬専門調査会評価第三部会
2016 年	9 月	15 日	関係書類の接受（参照 24、25）
2016 年	10 月	31 日	第 141 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	11 月	30 日	第 142 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	12 月	13 日	第 632 回食品安全委員会（報告）
2016 年	12 月	14 日	から 2017 年 1 月 12 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年	2 月	16 日	第 145 回農薬専門調査会幹事会

2017年　3月　1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
2017年　3月　7日　第641回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006年12月20日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

（2011年1月6日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2011年1月13日から

（2015年6月30日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2017年1月6日まで）
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

（2017年1月7日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
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＞

（2006年3月31日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
小澤正吾
高木篤也
出川雅邦
長尾哲二

石井康雄　武田明治　林　真
江馬　眞　津田修治*　平塚　明
太田敏博　津田洋幸　吉田　緑

*：2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

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

*：2007 年 4 月 11 日から

**：2007 年 4 月 25 日から

***：2007 年 6 月 30 日まで

****：2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）　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	
三枝順三 ***	根本信雄	

*：2009 年 1 月 19 日まで

**：2009 年 4 月 10 日から

***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

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

（2016 年 3 月 31 日まで）

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

・評価第一部会
上路雅子（座長）　清家伸康　藤本成明
赤池昭紀（座長代理）　林　　真　堀本政夫
相磯成敏　平塚　明　山崎浩史
浅野　哲　福井義浩　若栗　忍
篠原厚子

・評価第二部会
吉田　緑（座長）*　腰岡政二　細川正清
松本清司（座長代理）　佐藤　洋　本間正充
小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　根岸友惠　吉田　充
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
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

＜第 29 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

＜第 30 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

＜第 32 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

太田敏博	高木篤也	西川秋佳

＜第 141 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

＜第 142 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　永田　清　　松本清司
上路雅子

＜第 145 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　永田　清　　松本清司
上路雅子

要　約

フタルイミド構造をもつ殺菌剤「キャプタン」（CAS No.133-06-2）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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（トマト、レタス等）、作物等残留、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（ラット及びマウス）、1 及び 3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ、ハムスター及びサル）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キャプタン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び小腸（十二指腸粘膜過形成等：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られたことも含め、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギ及びハムスターを用いた発生毒性試験において母動物に影響が認められている用量で外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をキャプタン（親化合物のみ）と設定した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の無毒性量 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

キャプタン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、ウサギを用いた発生毒性試験③の 30 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物で認められた着床後損失割合及び死亡胚数増加並びに胎児で認められた外表異常、内臓異常及び骨格異常であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量である 300 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：キャプタン

英名：captan（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：*N*-(トリクロロメチルチオ)シクロヘキサ-4-エン-1,2-ジカルボキシイミド

英名：*N*-(trichloromethylthio)cyclohex-4-ene-1,2-dicarboximide

CAS (No.133-06-2)

和名：3a,4,7,7a-テトラヒドロ-2-[(トリクロロメチル)チオ]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン

英名：3a,4,7,7a-tetrahydro-2-[(trichloromethyl)thio]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

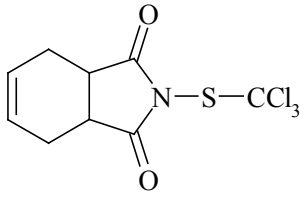
４．分子式

$C_9H_8Cl_3NO_2S$

５．分子量

300.6

６．構造式



７．開発の経緯

キャプタンは、エッソ・ラボラトリーによって開発されたフタルイミド構造をもつ殺菌剤であり、SH 基の阻害により、殺菌効果を示すと考えられている。米国、EU、オーストラリア等において登録されている。

国内では 1969 年に農薬登録されており、りんご、うめ等に登録されている。また、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、農薬取締

法に基づく農薬登録申請（適用拡大：小麦、りんご等）及び飼料中残留基準値設定の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］及びその他の試験［Ⅱ．14］はキャプタンのトリクロロメチルチオ基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]キャプタン」という。）、イミド環 1 及び 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[imi-^{14}C]キャプタン」という。）、シクロヘキセン環 1 及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc-^{14}C]キャプタン」という。）、^{14}C で標識（標識位置不明）したもの（以下「^{14}C-キャプタン」という。）並びにチオール基を ^{35}S で標識したもの（以下「^{35}S-キャプタン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からキャプタンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値をとして示した。

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

①吸収率

排泄試験［1.（1）④］の 10 mg/kg 体重（以下［1.（1）］において「低用量」という。）の単回経口投与群の尿中の放射能から、投与後 72 時間における吸収率は、少なくとも 81.5%と算出された。（参照 18、19、24）

②分布

SD ラット（一群雌雄各 5～6 匹）に[cyc-^{14}C]キャプタンを低用量若しくは 500 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、又は低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与し、1 日後に[cyc-^{14}C]キャプタンを低用量で単回経口投与（以下［1.（1）］において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。（参照 6、18、19、24）

表１　投与７日後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

群	投与量（mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	性別	投与７日後
単回	10	雄	腎臓(0.079)、血液(0.054)、胃[a](0.034)、脾臓(0.032)、筋肉(0.032)、心臓(0.029)、小腸[a](0.028)、骨(0.028)、大腸[a](0.025)、肺(0.024)、脂肪(0.023)、血漿(0.023)
		雌	腎臓(0.099)、子宮(0.051)、血液(0.050)、脾臓(0.043)、脂肪(0.039)、胃[a](0.038)、筋肉(0.035)、大腸[a](0.033)、小腸[a](0.030)、骨(0.030)、肺(0.029)、心臓(0.029)、血漿(0.024)
	500	雄	脂肪(2.86)、血液(2.65)、脾臓(2.22)、筋肉(1.72)、胃[a](1.38)、心臓(1.26)、脳(1.23)、腎臓(1.22)、血漿(1.20)
		雌	子宮(2.47)、脂肪(2.45)、脾臓(2.30)、血液(1.97)、筋肉(1.76)、心臓(1.37)、脳(1.28)、小腸[a](1.09)、血漿(1.06)
反復[b]	10	雄	腎臓(0.043)、肺(0.037)、血液(0.036)、脾臓(0.034)、心臓(0.023)、骨(0.019)、筋肉(0.018)、性腺(0.017)、大腸[a](0.016)、肝臓(0.014)、小腸[a](0.014)、胃[a](0.011)、脳(0.011)、脂肪(0.011)、血漿(0.011)
		雌	腎臓(0.039)、肺(0.034)、脾臓(0.033)、血液(0.033)、性腺(0.021)、大腸[a](0.021)、骨(0.020)、小腸[a](0.016)、心臓(0.015)、子宮(0.012)、脳(0.011)、胃[a](0.011)、脂肪(0.011)、筋肉(0.016)、肝臓(0.011)、血漿(0.011)

[a]：内容物含む

[b]：反復投与群では最終投与７日後

③代謝

体内分布試験［1.（1）②］で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表２に示されている。

高用量群における投与後 48～72 時間の尿中に存在する未変化のキャプタン及び代謝物の割合は、投与後 6～36 時間に採取した尿中の割合と同様であった。（参照 18、19、24）

表 2　尿及び糞中代謝物（%TRR）

群	投与量（mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	性別	試料	投与後時間§	キャプタン	代謝物
単回	10	雄	尿	6～36	n.d.	C+D(36.1)#、G(26.7)、B(15.4)、F(7.4)、I(7.1)、E(4.6)
		雌			n.d.	C+D (50.5) #、G(23.6)、B(6.97)、F(6.2)、I(4.7)、E(4.7)
		雄	糞	6～72	6.5	C+D (36.2) #、B(29.5)、G(10.8)、F(8.5)、I(2.7)
		雌			16.8	B(38.5)、C+D (25.5) #、F(3.9)、G(3.5)、I(1.3)
	500	雄	尿	6～36	1.3	C+D (53.5) #、G(20.7)、I(5.9)、F(5.8)、B(5.7)、E(4.3)
		雌			1.3	C+D (52.3) #、G(20.9)、B(7.0)、F(6.4)、I(5.1)、E(4.3)
		雄	糞	6～72	44.1	B(30.0)、C+D (11.8) #、G(6.7)
		雌			40.9	B(38.4)、C+D (9.4) #、G(2.9)
反復	10	雄	尿	6～36	n.d.	C+D (51.4) #、G(14.4)、B(12.4)、F(10.4)、I(5.2)、E(4.6)
		雌			0.7	C+D (51.7) #、G(24.2)、B(6.1)、I(5.7)、F(5.3)、E(3.4)
		雄	糞	6～72	n.d.	B(37.6)、G(31.0)、C+D (14.9) #、I(7.7)、F(2.6)
		雌			6.4	B(35.7)、C+D (30.6) #、G(11.4)、F(5.7)、I(3.9)

#：分離できず
§：反復投与群では最終投与後
n.d.：検出されず

④排泄

体内分布試験［1.（1）②］で得られた尿及び糞から、尿及び糞中排泄率が求められた。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 72 時間でいずれの投与群においても 90%TAR 以上が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。単回及び反復投与群では、大部分（77.2%TAR～90.8%TAR）が投与後 24 時間で排泄されたことから、反復投与による排泄パターンの違いは認められなかった。高用量群では、投与後 24 時間で 14.4%TAR～17.5%TAR と排泄が緩やかで、投与後 48 時間で 65.9%TAR～71.7%TAR が排泄された。呼気中への $^{14}CO_2$ の排泄は 0.14%TAR 未満と僅かであった。（参照 18、19、24）

表 3　投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	10		500		10	
群	単回		単回		反復	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	81.5	81.7	67.7	72.9	88.1	90.7
糞	9.2	8.3	22.5	24.7	9.0	6.9
合計	90.7	90.0	90.2	97.6	97.1	97.6

注：反復投与群では最終投与後 72 時間

（2）ラット②

SD ラット（雌雄各 8 匹 [1]）に[tri-^{14}C]キャプタンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は SD ラット（雄 2 匹）に[tri-^{14}C]キャプタンを 20 mg/kg 体重で腹腔内投与して、体内分布、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

臓器・組織中の分布について、投与 1 日後の放射能濃度は膀胱、腎臓、肝臓及び肺で血液中より高かったが、その後、経時的に減少し、投与 8 日後では膀胱、腎臓及び肺以外では 1 μg/g 未満であった。

各投与群の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄された。排泄パターンは、腹腔内投与群と経口投与群でほぼ同様であったが、腹腔内投与後の排泄はやや緩慢であった。

投与後 72 時間の尿中では、未変化のキャプタンはいずれも検出されず、経口投与群では代謝物 N が 54.0%TRR、代謝物 P が 18.6%TRR、代謝物 N の一酸化二硫化物誘導体が 13.8%TRR が認められた。腹腔内投与群では代謝物 P のみが検出された。呼気中の残留放射能は、ほとんどが $^{14}CO_2$ であった。（参照 6、19、24）

表 4　各投与群の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与経路	経口 [a]		腹腔内	
投与量（mg/kg 体重）	100		20	
試料採取時期	0～24 時間	0～96 時間	0～4 日	0～10 日
尿	41.7	51.8	45.5	60.3
糞	14.3	15.9	5.8	24.6
呼気	22.3	22.8 [b]	18.4	18.4 [c]
合計	78.3	90.5	69.7	103

[a]：雌雄各 2 匹の平均
[b]：0～48 時間の呼気

[1] 排泄は雌雄各 2 匹、分布は経時的に雌雄各 2 匹が割り当てられた。

[c]：0～4 日の呼気

ラットを用いた動物体内運命試験［1.(1)及び(2)］から、キャプタンのラット体内における主な代謝経路は、①トリクロロメチルチオ基の脱離による代謝物 B の生成及びチオホスゲン（推定中間体）の生成、②代謝物 B の水酸化及びエポキシ化、③チオホスゲンの酸化、加水分解による CO_2 の生成、④チオホスゲンのシステインとの反応による代謝物 P の生成、三酸化硫黄イオンとの反応による代謝物 N の生成、であると考えられた。

（３）血液中における安定性①

ヒト全血（詳細不明）に[cyc-^{14}C]キャプタンを 1 μg/mL で添加し、37℃で約 22 秒間インキュベートして、経時的に残留放射能の成分の分析が実施された。キャプタンは速やかに分解され、半減期は 4 秒であった。残留放射能中には未変化のキャプタンのほかに分解物 B が検出された。（参照 24）

（４）血液中における安定性②＜参考資料[2]＞

ヒト及びウサギの血液（詳細不明）にキャプタンを 1 又は 100 μg/mL で添加して、安定性が検討された。

血液中へ添加したキャプタンは速やかに分解され、半減期はヒトで 0.5～0.9 分、ウサギで 0.3 分であった。ヒトの血漿にキャプタンを 1 μg/mL 添加した場合には、分解は血液中よりもやや緩やかであった。（参照 24）

（５）ヒト＜参考資料[3]＞

a. 経口

ヒトボランティア（健康成人男性 2 名）に、微細に粉末化したキャプタンをゼラチンカプセルに充填したものを 0.1 又は 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 12 時間前から投与 3 日後まで 12 時間ごとに尿中の代謝物 B 及び P が測定された。

尿中には代謝物 B 及び P が検出され、それぞれ 1%～2%及び 4%～9%（投与量を 100 としたキャプタン換算値）認められた。（参照 6、24）

b. 経皮

ヒトボランティア（健康成人男性 2 名[4]）の両手前腕又は両そけい部にキャプタン 150 mg/10 mL を半量ずつ塗布し、塗布 12 時間後に石けん及び温水を用いて洗浄して、塗布後 5 日の尿について代謝物 B の測定が実施されたが、検出さ

[2] 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。
[3] 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。
[4] a.の試験と同じヒトボランティアが対象とされた。

れなかった。（参照 24）

（６）ヤギ①

泌乳期ヤギ（品種不明、1 頭）に[imi-^{14}C]キャプタンを 1 日 3 回、4 日間で合計 10 回カプセル経口（14 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 4 時間後の組織中の残留放射能は腎臓で 2.3 μg/g 、肝臓で 1.7 μg/g 認められ、それ以外の組織では 0.4～0.7 μg/g 程度であった。試験期間中の乳汁中の放射能は、0.13～0.63 μg/g で推移した。組織及び乳汁中にはいずれも未変化のキャプタンは認められず、主要成分として代謝物 C 及び D が検出されたほか、代謝物 B、E 及び I が認められた。投与放射能は、主に尿中に排泄され、糞中には未変化のキャプタンが認められた。（参照 24）

（７）ヤギ②

泌乳期ヤギ（品種不明、一群 1 頭）に非標識のキャプタンを 1 日 1 回、7 日間カプセル経口（40 又は 200 mg/頭）投与し、8 日目から[imi-^{14}C]キャプタンを 1 日 3 回、3 日間カプセル経口（40 又は 200 mg/頭）投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 5 日でいずれの投与群においても約 80%TAR が尿、糞及び乳汁中に認められ、回収放射能の 97%は最終投与後 2 日で回収された。40 mg/頭投与群では最終投与 6 日後、200 mg/頭投与群では最終投与 7 日後の組織（肝臓、脳、乳腺、心臓、筋肉、腎臓及び脂肪）中の残留放射能はいずれの投与群でも低く、0.003～0.123 μg/g（0.242%TAR 以下）であった。糞では抽出放射能の 80%～95%、乳汁中では 56%～78%が有機相に回収され、未変化のキャプタン及び代謝物 B が主要成分であった。組織及び尿中では抽出放射能の 82%～98%が水相に回収され、ほとんどが極性成分まで代謝されていることが示された。（参照 24）

（８）ヤギ③

泌乳期ヤギ（品種不明、1 頭）に[tri-^{14}C]キャプタンを 1 日 3 回（最終日は 1 回）、4 日間で合計 10 回カプセル経口（0.47 mg/kg 体重/回）投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 4 時間後の腎臓、肝臓、心臓、筋肉、脂肪、胆嚢及び乳腺中の残留放射能はいずれも 1%TAR 未満であり、肝臓で 2.01 μg/g、腎臓で 1.57 μg/g、乳腺で 0.916 μg/g、胆のうで 0.352 μg/g、心臓で 0.270 μg/g、血液で 0.248 μg/g、筋肉で 0.159 μg/g、脂肪で 0.019～0.026 μg/g 認められた。試験期間中の乳汁中の残留放射能は、経時的に高くなり、最終投与 4 時間後で最も高く 1.70 μg/g であった。

最終投与後 4 時間で糞中に 20.5%TAR、尿中に 5.96%TAR 及び乳汁中に 1.49%TAR が回収された。尿中の主要代謝物は P（24.2%TRR）であった。肝臓、腎臓及び乳汁からも代謝物 P が検出された。

乳汁中の残留放射能は、大部分が構成成分に取り込まれていることが考えられた。肝臓及び腎臓中の残留放射能は、未同定の抱合体への変換又は生体構成成分に取り込まれていると考えられた。

消化管中でキャプタンのトリクロロメチルチオ基が開裂し、CO_2、有機性揮発成分等に変換されたと推測された。（参照 24）

（９）ヤギ④

泌乳期ヤギ（品種不明、2 頭）に[tri-^{14}C]キャプタンを 1 日 2 回、7 日間カプセル経口（50 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 16 時間後の腎臓、肝臓、横隔膜、筋肉及び脂肪中の残留放射能は、いずれも 1%TAR 未満であり、肝臓で 4.65 μg/g、腎臓で 4.35 μg/g、横隔膜で 0.47 μg/g、筋肉で 0.46 μg/g、脂肪で 0.06～0.11 μg/g であった。試験期間中の乳汁中の残留放射能は、0.220～2.19 μg/g で推移した。

肝臓、腎臓、脂肪、乳汁及び筋肉中の残留放射能中には同定された代謝物はなく、放射能の糖、有機酸、リン脂質、タンパク質等の生体構成成分への取り込みが認められた。（参照 24）

（１０）ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、雌 4 羽）に[tri-^{14}C]キャプタンを 1 日 1 回、5 日間カプセル経口（0.78 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵及び最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度は表 5 に示されている

卵黄、肝臓及び腎臓中の残留放射能が検討された結果、肝臓中に代謝物 P、腎臓中に代謝物 N、O 及び P が存在すると考えられた。

また、最終投与後 4 時間で 44.2%TAR が排泄物中から回収された。（参照 24）

表 5　卵及び最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度

試料		残留放射能	
		μg/g	%TAR
卵黄[a]		0.039～0.220[b]	0.10[c]
卵白[a]		0.005～0.068[b]	0.09[c]
血液		0.168	－
腎臓		0.817	0.13
肝臓		0.413	0.26
筋肉	大腿部	0.062	0.07
	胸部	0.046	0.07
脂肪（腹部）		0.027	0.01
皮膚		0.064	0.04
砂のう		0.178	0.05
卵巣		0.368	0.27
輸卵管		0.220	0.35
心臓		0.128	0.01

[a]：卵は 1 日 2 回採取された。
[b]：5 日間の最小値及び最大値
[c]：5 日間の合計値
－：データなし

（１１）ニワトリ②

産卵鶏（Ross Hisex Brown、雌 9 羽[5]）に[tri-^{14}C]キャプタンを含むゼラチンカプセルを 1 日 1 回飼料に混合して、10 日間混餌（1.5 mg/羽/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵及び最終投与 16 時間後の組織中残留放射能濃度は表 6 に示されている。

卵黄、卵白、肝臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能中には未変化のキャプタンは認められず、同定された代謝物は肝臓中に検出された代謝物 P（0.001 μg/g）のみで、放射能は脂肪酸、グリセロール、タンパク質等の生体構成成分へ広く取り込まれていると考えられた。

最終投与後 16 時間で 53.9%TAR が排泄物中から回収された。（参照 24）

[5] 残留放射能の測定には 3 羽の試料を用いた。残り 6 羽の試料は、代謝物同定に供された。

表 6　卵及び最終投与 16 時間後の組織中残留放射能濃度

試料		残留放射能（μg/g）[a]
卵黄[b]		<0.005～0.39[c]
卵白[b]		0.01～0.11[c]
肝臓		0.30
腎臓		0.68
筋肉	脚部	0.06
	胸部	0.06
腹膜脂肪		0.04
皮膚及び皮下脂肪		0.07

[a]：3 羽分の平均値
[b]：卵は 1 日 2 回採取された。
[c]：10 日間の最小値及び最大値

（１２）ニワトリ③

産卵鶏（白色レグホン種、雌 4 羽）に[cyc-^{14}C]キャプタンを 1 日 1 回、5 日間カプセル経口（0.5 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵及び最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

代謝物 B が最大で 68.9%TRR、代謝物 C 及び D の混合物（分離できず）が最大で 26.0%TRR 認められた。

また、最終投与後 4 時間で 67.3%TAR が排泄物中から回収された。（参照 24）

表 7　卵及び最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度及び代謝物

試料		残留放射能		キャプタン	代謝物(%TRR)	
		μg/g	%TAR		B	C+D
卵黄[a]		0.140～0.283[b]	0.31[c]	n.d.	59.0	26.0
卵白[a]		0.223～0.300[b]	0.74[c]	n.d.	16.1	2.4
血液		0.400				
心臓		0.502	0.06			
肝臓		0.563	0.56	n.d.	43.6	21.1
腎臓		0.686	0.18	n.d.	37.7	21.7
砂嚢		0.427	0.18			
皮膚(脂肪を含む)		0.278	0.28			
卵巣		0.379	0.46			
卵管中の卵		0.423	0.92			
筋肉	大腿部	0.459	0.64	n.d.	59.7	16.8
	胸部	0.471	1.08	n.d.	67.6	18.1
	腹部	0.08～1.08	0.08～1.08	n.d.	68.9	3.8

[a]：卵は 1 日 2 回採取された。
[b]：5 日間の最小値及び最大値
[c]：5 日間の合計値
n.d.：検出されず　　/：実施されず

（１３）ニワトリ④

産卵鶏（品種不明、10 羽 [6]）に[cyc-^{14}C]キャプタンを含むカプセルを 1 日 1 回飼料に混合し、10 日間混餌（1.5 mg/羽/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

卵及び最終投与 16 時間後の組織中残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能中に未変化のキャプタンは認められなかった。主要成分は代謝物 B であり、最大で腹腔内脂肪中に 76.8%TRR 検出された。

また、最終投与後 16 時間で 82.8%TAR～87.7%TAR が排泄物中から回収された。排泄物中には代謝物 Ct が 22.8%TRR、Dt が 10.2%TRR、B が 8.9%TRR、F が 4.3%TRR、E が 2.4%TRR 及び I が 1.3%TRR 認められた。（参照 24）

表 8　卵及び最終投与 16 時間後の組織中残留放射能及び代謝物

試料		残留放射能[a] (μg/g)	キャプタン	代謝物（%TRR）
卵黄[b]		0.24～0.83[c]	n.d.	B(73.7)、Ct(6.0)、E(1.6)、Dt(1.3)
卵白[b]		0.43～0.84[c]	n.d.	B(60.6)、Ct(6.6)、Dt(1.6)
肝臓		0.66	n.d.	B(64.2)、Ct(5.2)、Dt(1.3)、I(0.1)
腎臓		－	n.d.	－
筋肉	脚部	0.55	n.d.	B(51.5)、Ct(8.9)、E(1.7)、Dt(1.5)、F(0.6)
	胸部	0.63	n.d.	
腹腔内脂肪		0.13	n.d.	B(76.8)、Ct(2.1)、Dt(0.5)、I(0.4)
皮膚及び皮下脂肪		0.38	n.d.	－

[a]：3 羽分の平均値
[b]：卵は 1 日 2 回採取された。
[c]：10 日間の最小値及び最大値
n.d.：検出されず　　－：データなし

（１４）代謝比較試験（ラット及びヤギ）

①ラット

SD ラット（雌雄各 8 匹 [7]）に[imi-^{14}C]キャプタンを、雄ラットには 77.4～91.9 mg/kg 体重、雌ラットには 77.7～83.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

---

[6] 残留放射能の測定には 3 羽の試料を用いた。残り 7 羽の試料は、代謝物同定に供された。
[7] 投与 1、2、4 及び 8 日後に雌雄各 2 匹がと殺された。

臓器・組織中の分布について、投与 1 日後の放射能濃度は腎臓及び生殖腺で血液中より高かったが、その後、経時的に減少し、投与 8 日後では測定した全ての臓器・組織の残留放射能濃度は 1 μg/g 未満であった。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で 98.0%TAR、雌で 95.7%TAR であり、投与後 48 時間で 92%TAR が排泄された。主に尿中へ排泄され、尿中排泄率は雄で 90.2%TAR、雌で 78.9%TAR であった。なお、呼気中への排泄は認められなかった。

尿中には未変化のキャプタンは検出されず、主要成分は代謝物 C（38.4%TRR）及び B（15.0%TRR）であった。ほかに代謝物 D、E、F、G、I 及び M が認められた。尿中に検出された代謝物に性差は認められなかった。（参照 24）

②ヤギ

ヤギ（品種及び性別不明、1 頭）に[imi-^{14}C]キャプタンを 3 日間反復で経口（200 mg/頭）投与して、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

尿中に検出された代謝物はラットと同様であり、代謝物 C、E、F 及び G が認められた。主要代謝物は G（35.1%TRR）であった。（参照 24）

２．植物体内運命試験

（１）トマト及びレタス①

ポット栽培のトマト（品種：patio、E hybrid）及びレタス（品種：Paris Island Cos.）に [cyc-^{14}C]キャプタンのメタノール/アセトン溶液を 4,480 g/ha で 7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 3 時間後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終散布 3 時間後の試料中の放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

残留放射能中の主要成分は未変化のキャプタンで、ほかに代謝物 B、E 及び Q が検出されたが、10%TRR を超える代謝物は存在しなかった。非抽出性放射能は、炭水化物、アミノ酸、リグニン等の構成成分へ取り込まれていると考えられた。（参照 24）

表 9　最終散布 3 時間後の試料中の放射能分布及び代謝物

作物	試料	総残留放射能 (mg/kg)	キャプタン		代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
トマト	葉	202	128	70.4	B(4.6)、Q(0.4)	8.8
	茎	30.1				
	根	0.21				
	果実	6.72	5.48	81.5	B(4.5)、Q(0.4)	0.9
レタス	葉	64.4	49.7	77.2	B(9.5)、E(0.9)、Q(0.6)	3.0
	根	0.30				

注）トマトの葉及び茎は混合　　/：実施されず

（2）トマト及びレタス②

ポット栽培のトマト（品種：patio、E hybrid）及びレタス（品種：Paris Island Cos.）に[tri-^{14}C]キャプタンのメタノール/アセトン溶液を 4,480 g/ha で 7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 3 時間後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終散布 3 時間後の試料中の放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能中の主要成分は未変化のキャプタンであった。主要代謝物は最大で 0.3%TRR 検出された Q であり、そのほか 7～9 種の未同定微量代謝物が検出された。非抽出性放射能は、炭水化物、アミノ酸、リグニン等の構成成分へ取り込まれていると考えられた。（参照 24）

表 10　最終散布 3 時間後の試料中の放射能分布及び代謝物

作物	試料	総残留放射能 (mg/kg)	キャプタン		代謝物 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
トマト	葉	129	92.7	80.8	Q(0.3)	7.2
	茎	21.8				
	根	0.20				
	果実	6.90	5.29	76.6	Q(0.2)	3.3
レタス	葉	68.5	52.2	76.2	Q(0.3)	13.7
	根	1.34				

注）トマトの葉及び茎は混合　　/：実施されず

（3）りんご

りんご（品種：ゴールデン・デリシャス、4 年生）の 1 本の枝（果実 3 個及び葉を含む。）を噴霧用チャンバーで覆い、1.2 mg/mL の濃度の水和剤に調製した[imi-^{14}C]キャプタン 10 mL を収穫 81、50 及び 20 日前並びに収穫日に 1～3 回散布し、採取した果実及び茎葉を用いて、植物体内運命試験が実施された。

果実及び茎葉の抽出画分の代謝物は表 11 に示されている。

果皮及び果肉において、代謝物 B 及び F が 10%TRR を超えて認められた。

（参照 24）

表 11　果実及び茎葉の抽出画分の代謝物

処理回数	処理開始から収穫日までの日数	試料	画分	残留放射能[a] (%TRR[b])	キャプタン		代謝物 (%TRR)
					mg/kg	%TRR	
1	0	果実	表面洗液	95.8	12.5	78.0	B(7.6)、F(1.2)、Q(<1.0)、E(<0.1)
			果皮	3.3	1.64	46.0	B(33.1)、F(8.1)、E(0.5)、Q(0.1)
			果肉	0.8	0.022	15.0	B(47.5)、Q(3.7)、E(2.0)、F(0.5)
		茎葉	-	98.5	-	84.4	B(5.4)、F(2.1)、Q(<1.0)、E(<0.1)
1	20	果実	表面洗液	89.6	13.9	79.0	B(5.7)、F(0.4)、Q(<1.0)、E(<1.0)
			果皮	4.5	1.35	36.7	B(16.7)、F(11.7)、E(2.3)、Q(0.5)
			果肉	2.7	0.029	6.1	B(28.8)、Q(5.0)、F(2.0)、E(0.5)
		茎葉	-	84.9	-	74.4	B(4.4)、F(2.4)、Q(<1.0)、E(<1.0)
2	50	果実	表面洗液	81.4	9.34	67.9	B(6.1)、F(1.1)、E(<1.2)、Q(<1.0)
			果皮	4.8	0.743	24.7	B(6.1)、F(1.1)、Q(0.2)、 E(<1.2)
			果肉	7.7	0.028	3.0	B(18.0)、E(5.6)、Q(2.8)、F(2.4)
		茎葉	-	71.5	-	67.4	B(3.6)、F(2.0)、E(<1.0)、Q(<1.0)
3	81	果実	表面洗液	64.2	4.29	71.1	B(5.2)、F(1.3)、E(<1.4)、Q(<1.0)
			果皮	9.3	4.29	71.1	B(5.2)、F(1.3)、E(<1.4)、Q(<1.0)
			果肉	17.2	0.030	2.8	B(13.4)、E(3.3)、F(1.1)、Q(1.0)
		茎葉	-	84.2	-	71.4	B(3.3)、Q(1.1)、F(0.7)、E(<1.0)

[a]：果実及び茎葉でそれぞれ 100 としている
[b]：果皮、果肉及び茎葉は抽出画分
-：なし

（4）りんご及びオレンジ

りんご（品種：ピピン）及びオレンジ（品種：ネーブル）の果実表面に、25 mg/mL に調製した[imi-^{14}C]キャプタンのアセトン溶液を 100 µL 塗布し、処理

1、7 及び 14 日後に表面洗液、果汁、搾りかす及び果皮に分け、これらの試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

試料中の放射能分布及び処理 14 日後の残留放射能中の代謝物は表 12 に示されている。

残留放射能中の主要成分として、未変化のキャプタンのほかに、代謝物 B、C 及び D が認められた。10%TRR を超えて認められた代謝物は B のみであった。（参照 24）

表 12　試料中の放射能分布及び処理 14 日後の残留放射能中の代謝物

作物	処理後日数	1	7	14		
					キャプタン	代謝物
	試料	残留放射能 (%TRR)			(%TRR)	
りんご	表面洗液	47.1	92.2	34.4		
	果汁	21.3	5.2	16.3	36.9	B(49.1)、C 及び D(5.0)
	搾りかす	31.6	2.6	49.3	44.6	B(42.2)、C 及び D(1.4)
	果皮					
オレンジ	表面洗液	79.4	89.8	23.4		
	果汁	<0.1	0.2	1.6	n.d.	B(92.8)
	搾りかす	0.3	0.1	5.3	12.1	B(72.3)
	果皮	20.3	9.9	69.7	1.8	B(81.4) 、C 及び D(1.0)

n.d.：検出されず　　/：実施せず

（５）だいず＜参考資料[8]＞

だいず種子（品種：ブラッグ）と[imi-^{14}C]キャプタン製剤を混合し種子表面をコーティング（0.164 mg/種）後に播種し、播種 115 及び 123 日後にさや、茎葉及び土壌を採取して、試料中の放射能の分布が検討された。また、^{14}C-キャプタン製剤未処理対照群が設けられた。

試料中の放射能分布は表 13 に示されている。

^{14}C-キャプタン製剤で処理した種子と未処理の種子で、残留放射能に顕著な差は認められなかったことから、だいず種子の表面を製剤で処理することによって、植物体及び土壌へはほとんど移行しないことが推測された。（参照 24）

8 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

表 13　試料中の放射能分布

	播種後採取日数	残留放射能（mg/kg）			
		さや	茎葉	植物体	土壌
^{14}C-キャプタン製剤未処理種子	115	0.001	0.002	0.002	0.001
^{14}C-キャプタン製剤処理種子	115	0.008	0.001	0.010	0.002
	123	0.003	-	-	-

植物体内におけるキャプタンの主要代謝経路は、①N-S 結合の解離による代謝物 B 及びチオホスゲン（推定中間体）の生成、②代謝物 B の水酸化、③キャプタン及び B のエポキシ化、④イミドの加水分解、⑤チオホスゲンの分解による構成成分への取り込みであると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

砂壌土（米国）の土壌水分をほ場容水量の 80%に調整し、[tri-^{14}C]キャプタンを 6.1 又は 4.6 mg/kg 乾土となるように処理し、加湿空気を通気して、$^{14}CO_2$ 及び揮発性有機物を捕集し、25℃の暗所下で最長 30 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

キャプタンの分解は速く、6.1 mg/kg 処理区で CO_2 は投与 1 日後に 46.1%TAR、4.6 mg/kg 処理区では試験終了時に 84.5%TAR 認められた。CO_2 以外の揮発性成分、土壌中の抽出画分及び抽出残渣に同定された分解物はなく、キャプタンのトリクロロメチルチオ基部分は無機化されると考えられた。（参照 24）

（２）好気的土壌中運命試験②

砂壌土（米国）の土壌水分をほ場容水量の 75%に調整し、[tri-^{14}C]キャプタンを 8.76 mg/kg 乾土となるように処理し、酸素雰囲気下、$^{14}CO_2$ 及び揮発性有機物を捕集し、25±2℃の暗所下で最長 28 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。また、好気的条件下でのキャプタンの非生物学的分解を検討するため、滅菌土壌を用いた試験が実施された。

キャプタンの好気的条件下での分解は速く、処理 4 時間後の非滅菌土壌中の未変化のキャプタンは 45.1%TAR であった。推定半減期は 4 時間未満であると考えられた。処理 28 日後に未変化のキャプタンは 0.1%TAR 検出され、CO_2 への分解が処理 3 日後に 58.7%TAR、28 日後に 80.8%TAR 認められた。CO_2 への分解過程で生じる分解物 S が最大で 1.12%TAR 検出されたほかに同定された分解物はなかった。

滅菌土壌を用いた条件では、生成した CO_2 は処理 3 日後に 25.9%TAR、28

日後に 39.1%TAR であった。（参照 24）

（３）好気的土壌中運命試験③

砂壌土（米国）の土壌水分を適度に調整し（詳細不明）、[imi-^{14}C]キャプタンを 5.33 mg/kg 乾土となるように処理し、$^{14}CO_2$ を捕集する処理区又は容器をポリエチレンで覆い土壌中の分解物を分析する処理区とし、両処理区とも室温下に 244 日間放置する好気的土壌中運命試験が実施された。

CO_2 の生成は経時的に増加し、試験期間終了時には 94.2%TAR 認められた。また、キャプタンの分解は速く、処理 7 日後のキャプタンは 0.94%TAR であった。ほかに分解物 B、E、F、I 及び L が検出されたことから、キャプタンの好気的土壌中での分解は、N-S 結合の解離により分解物 B へ変換された後、エポキシ化、イミド環の開裂、加水分解等により、CO_2 まで分解されると推定された。（参照 24）

（４）嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（米国）24.2 g に 100 mL の水を加え、窒素雰囲気下で密閉した 8 週間後に、[imi-^{14}C]キャプタンを 6.21 mg/kg となるように処理し、窒素を通気した条件で、最長 252 日後まで $^{14}CO_2$ を捕集又は窒素を充填し 25℃の暗所下で最長 256 日後まで表層の水を含む土壌を採取する嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理後 252 日の CO_2 は 9.10%TAR で、CO_2 のほかに揮発性分解物は検出されなかった。

表層の水を含む土壌中のキャプタンは処理 7 日後には検出されず、分解物 B、F、K 及び L が試験期間中に最大で 46.4%TAR、36.4%TAR、20.8%TAR 及び 21.6%TAR 認められた。（参照 24）

（５）好気的及び好気的/嫌気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）の土壌水分をほ場容水量の 80%に調整した後、[tri-^{14}C]キャプタンを 4.6 又は 6.1 mg/kg 処理し 25℃の暗所下で加湿空気を通気し、6.1 mg/kg 処理区では $^{14}CO_2$ 及び揮発性有機物を処理 1 日後まで捕集する好気的土壌中運命試験、4.6 mg/kg 処理区では処理 1 日後に窒素通気条件に変換し、処理 30 日後までインキュベートする好気的/嫌気的土壌中運命試験が実施された。

6.1 mg/kg 処理区では、[tri-^{14}C]キャプタン処理後 1 日で CO_2 が 46.1%TAR 検出され、キャプタンの急速な分解が認められた。4.6 mg/kg 処理区では、処理後 30 日で CO_2 が 85.6%TAR 検出された。CO_2 のほかに同定された分解物はなかった。（参照 24）

（６）好気的/嫌気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[tri-^{14}C]キャプタンを 8.76 mg/kg 乾土となるように処理した後、土壌水分をほ場容水量の 75%に調整し、好気条件下で $^{14}CO_2$ 及び揮発性有機物を捕集し 10 時間プレインキュベーション後、窒素通気により嫌気条件に変換して、25±2℃の暗所下で最長 90 日間インキュベートする好気的/嫌気的土壌中運命試験が実施された。また、キャプタンの非生物学的分解を検討するため、滅菌土壌を用いて同様な試験が実施された。

試験期間中の CO_2 の生成量は、非滅菌土壌の最大 132%TAR に対し、滅菌土壌では 75.4%TAR であり、キャプタンの土壌中の分解には土壌中微生物が寄与していると考えられた。

キャプタンの好気的/嫌気的条件下での分解は速く、主要分解物である CO_2 は、処理後 3 日に非滅菌土壌で 34.7%TAR、滅菌土壌で 20.3%TAR、処理後 90 日に非滅菌土壌で最大 132%TAR、滅菌土壌で 75.4%TAR であった。試験終了時にキャプタンは 0.08%TAR 検出され、ほかに水溶性の分解物 S が最大 6.32%TAR 認められた。嫌気条件変換後 0～7 日の値から算出した推定半減期は 0.91 日であった。（参照 24）

（７）好気的及び嫌気的土壌中運命試験＜参考資料[9]＞

好気的土壌中運命試験の結果、キャプタン並びに分解物 B 及び F の DT_{50} は、0.44～1.09 日、5.87～14.4 日及び 6.00～11.1 日であった。ほ場試験（米国土壌）におけるキャプタン及び分解物 B の DT_{50} は、0.33～7.04 日及び 2.63～33.9 日であった。また、嫌気的土壌中運命試験におけるキャプタンの DT_{90} は 7 日未満であった。（参照 24）

（８）土壌吸着試験

キャプタンを用いて、4 種の国内土壌［埴壌土（福島）、シルト質埴壌土（茨城）及び砂質埴壌土（愛知及び岡山）］における土壌吸着試験が実施された。

振とう後の残存率の変化量が 10%以上であり、吸着等温係数は得られなかった。（参照 24）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（フタル酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の各緩衝液に[cyc-^{14}C]キャプタンを 2.15 mg/L となるように添加した後、25℃の暗所下で最長 18 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

---

[9] 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

pH 5、pH 7 及び pH 9 でのキャプタンの推定半減期は、それぞれ 11.7 時間、4.7 時間及び 8.1 分であった。（参照 24）

（２）水中光分解試験

①蒸留水及び自然水

滅菌蒸留水又は滅菌自然水［河川水（千葉）］に非標識のキャプタンを 1.5 mg/L となるように添加し、25±3℃で最長 36 時間キセノン光（光強度：35.7 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キャプタンの分解は速く、半減期は、光照射区の滅菌蒸留水及び滅菌自然水でそれぞれ 12.7 及び 1.8 日であった。暗所対照区においても同様に分解し、半減期は滅菌蒸留水及び滅菌自然水でそれぞれ 13.0 及び 1.6 日で、光照射区と大きな違いは認められなかった。（参照 24）

②緩衝液

pH 5（詳細不明）の滅菌緩衝液に[tri-^{14}C]キャプタンを 1 μg/L となるように添加し、25℃で最長 48 時間 UV 光（光強度：20 W/m^2、波長：320～380 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キャプタンの分解は、光照射区と暗所対照区で同様であり、推定半減期は約 10 時間であった。光照射区の分解は光でなく加水分解によるものと考えられた。（参照 24）

５．土壌残留試験

洪積土・埴壌土（大阪）、火山灰土・壌土（茨城①及び静岡②）、沖積土・壌土（静岡）、沖積土・埴土（宮崎）、火山灰土・埴壌土（茨城①及び富山②）、沖積土・砂壌土（兵庫）及び花岡岩風化土壌（福岡）を用いてキャプタンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 24）

表 14　土壌残留試験成績

試験		濃度	土性	推定半減期
容器内試験	畑地	160 mg/kg[1)]	洪積土・埴壌土	19.5 日
			火山灰土・壌土①	32 日
		1 mg/kg[1)]	沖積土・壌土	3.5 日
			火山灰土・壌土②	5 日
		80,000 g ai/ha [2)]	火山灰土・埴壌土②	41 時間
ほ場試験	畑地	4,000 g ai/ha[2)#)]	沖積土・壌土	5 日
			沖積土・埴土	5 日
		53,300 g ai/ha[2)§)]	火山灰土・埴壌土①	1 日
			沖積土・砂壌土	74 日
		160,000 g ai/ha[2)]	火山灰土・壌土①	41 日
		3,200 g ai/ha[2)]	花岡岩風化土壌	13 日

[1)]：原体　[2)]：水和剤　[#)]：4 回処理　[§)]：3 回処理

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

野菜、果実等を用いて、キャプタンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

キャプタンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたりんご（果実）の 9.66 mg/kg であった。（参照 24）

（２）畜産物残留試験

①去勢牛

去勢牛（品種不明、一群 2 頭）にキャプタンを 9 週間混餌（原体：0、100、600 及び 1,200 ppm）投与し、投与 3、6 及び 9 週間後並びに最終投与後 3 週間の回復期間後にと殺して畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

キャプタンはいずれの組織からも検出されず、代謝物 B の最大残留値は 1,200 ppm 投与群の投与 42 日後の肝臓における 14.4 μg/g であった。（参照 24）

②泌乳牛-1

泌乳牛（品種不明、一群雌 5 頭）にキャプタンを 28 日間混餌（原体：0、100、600 及び 1,200 ppm）投与し、投与 21 及び 29 日後並びに最終投与後 4 日間の回復期間後にと殺して畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

キャプタンの最大残留値は心臓で 0.02 μg/g と僅かであった。代謝物 B の最

大残留値は、1,200 ppm 投与群の投与 21 日後の心臓における 13 μg/g、代謝物 C の最大残留値は、1,200 ppm 投与群の投与 29 日後の腎臓における 0.58 μg/g であった。（参照 24）

③泌乳牛-2

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 4 頭）にキャプタンを 29 日間カプセル経口（0、10、30 及び 100 mg/kg 飼料相当）投与し、最終投与 3 時間以内に各群 3 頭及び最終投与後 7 日間の回復期間後に各群 1 頭と殺して畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中では代謝物 B が 0.006～0.298 μg/g、代謝物 Ct が 0.018～0.310 μg/g、代謝物 Dt が 0.006～0.060 μg/g で推移した。組織中の最大残留値は代謝物 B が 0.31 μg/g（肝臓）、代謝物 Ct が 0.27 μg/g（腎臓）及び代謝物 Dt が 0.07 μg/g（腎臓）であった。回復期間後にはいずれの代謝物も検出されなかった。（参照 24）

④ブタ、ブロイラー及び採卵鶏

LWD ブタ（1 群 3 頭）、チャンキーブロイラー（1 群 6 羽）及び採卵鶏（ジュリア種、1 群 6 羽）にキャプタンを 5、10、20 及び 40 ppm の濃度でブタ及び採卵鶏は 4 週間、ブロイラーは 7 週間混餌投与し、キャプタンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

キャプタンはいずれの投与群においても検出されなかった。（参照 24）

7．一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 24）

表 15　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 5	0、300、1,000、3,000 (経口)	300	1,000	3,000 mg/kg 体重投与群で流涙(投与 5 分～24 時間後)、1,000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下(投与 5～30 分後)及び軟便(投与 6～24 時間後)

	自発運動量	ICR マウス	雄 10	0、300、 1,000、3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下(投与 60～160 分後)
	呼吸・ 循環器系	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、1、3、10 (静脈内)	1	3	10 mg/kg 体重投与群で心拍数減少(一過性)及び R-R 間隔延長(投与直後以降) 3 mg/kg 体重以上投与群で呼吸数増加、呼吸振幅減少(投与 0.5 分以降)及び血圧下降
平滑筋 (摘出回腸)		Hartley 系モル モット	雄 3	10^{-6}、10^{-5}、 10^{-4} g/mL (*in vitro*)	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	直接作用なし アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮に対して 10^{-4} g/mL で抑制
消化管輸送能		ICR マウス	雄 5	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
末梢神経 (横隔膜神経筋)		Wistar ラット	雄 7	10^{-6}、10^{-5}、 10^{-4} g/mL (*in vitro*)	10^{-4} g/mL	—	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 5	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄 3	10^{-6}、10^{-5}、 10^{-4} g/mL (*in vitro*)	10^{-4} g/mL	—	影響なし

溶媒として 0.05%Tween-80 生理食塩液が用いられた。
—：最大作用量は設定できず

8．急性毒性試験

キャプタン（原体）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 24）

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	ラット (系統不明) 一群雄 2～10 匹	約 9,000		投与量：0、100、1,000、3,160、5,630、10,000、15,000 mg/kg 体重 10,000 mg/kg 体重以上投与群：体重減少(投与 1 週後まで)、下痢及び

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				血尿 10,000 mg/kg 体重以上で死亡例(投与日～投与 7 日後)
	SD ラット 一群雌雄各 5 又は 10 匹	7,000	6,170	投与量：5,000、6,500、7,800(雄)/7,200(雌)、8,300、10,800、14,000 mg/kg 体重 雄：7,800 mg/kg 体重以上で眼漏及び衰弱、6,500 mg/kg 体重以上で摂餌量減少、自発運動低下、鼻汁及び虚弱、5,000 mg/kg 体重以上で血尿及び下痢、(投与 2 時間～13 日後 [a]) 雌：14,000 mg/kg 体重で衰弱、10,800 mg/kg 体重以上で振戦、7,200 mg/kg 体重以上で鼻汁及び血尿、6,500 mg/kg 体重以上で虚弱、眼漏及び運動失調、5,000 mg/kg 体重以上で摂餌量減少、自発運動低下及び下痢(投与 5 時間～13 日後 [a]) 雌雄：6,500 mg/kg 体重以上で死亡例(雄で投与 3.5 時間～7 日後、雌で投与 1～11 日後)
	Fischer ラット 一群雌雄 各 10 匹	3,570	4,320	投与量：雄；1,800、2,700、4,050、6,075、9,113 mg/kg 体重、雌；1,690、2,197、2,856、3,713、4,827、6,275、8,157、10,604、13,786 mg/kg 体重 鎮静(投与 1 時間～8 日後)、鼻漏、流涙、流涎及び軟便(投与 6 時間～8 日後)(症状の認められなかった最高用量不明) 死亡例で肺のうっ血、脾臓の暗褐色化 雄：2,700 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1～5 日後) 雌：2,197 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1～5 日後)
	ウサギ (系統不明) 一群雄 1～3 匹	約 2,000		投与量：0、100、1,000、3,160、10,000 mg/kg 体重 死亡例で下痢、3,160 mg/kg 体重以上で死亡例(投与日～投与 1 日後)
経皮	Fischer ラット 一群雌雄 各 10 匹	>5,000	>5,000	鎮静 投与局所への影響はなし 死亡例なし

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	ウサギ (系統不明) 一群雄 2～4 匹	>5,000		紅斑及び鱗屑 死亡 1 例(投与量不明、コクシジウム症)
腹腔内	ラット (系統不明) 一群雄 2～13 匹	56～100		急性線維化膿炎症 32 mg/kg 体重以上(全投与群)で死亡例
吸入 (ダスト)	SD ラット 一群雌雄 各 10 匹	LC_{50} (mg/L)		体重低下、流涎、血涙、鼻からの着色分泌物、呼吸困難、行動抑制、顔面着色、呼吸器系(肺、咽頭及び気管支)への白色物質貯留及び外皮の着色 0.56 mg/L 以上(全投与群)で死亡例
		0.72	0.87	

/：なし

[a]：症状発現時期不明のため症状消失時期を記載

キャプタンの代謝物 B を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 19、24）

表 17　急性経口毒性試験概要（代謝物 B）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ラット (系統不明、 一群雄 5 匹)	1,470		流涙、刺激に対する過敏性、触診時における発声、急速な努力呼吸、運動失調、平衡・正向反射の失調、四肢のもがき 464 mg/kg 体重以上で死亡例(肺の充血、胃幽門部及び小腸の炎症、腎臓及び副腎のうっ血)

/：なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）及び NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施され、いずれも眼に対して刺激性が認められた。なお、洗眼によって、症状は軽減された。モルモット（系統不明）及びヒト（成人白人の男女）を対象とした皮膚刺激性試験が実施され、いずれも刺激性が認められた。

Hartley モルモット、モルモット（系統不明）、NZW ウサギ及びヒト（成人白人の男女）を対象とした皮膚感作性試験が実施された。モルモットでは陽性（Maximization 法及び Draize 法）、NZW ウサギでは陰性（Draize 法）、ヒトでは陽性であった。（参照 8、19、24）

１０．亜急性毒性試験

（１）32 又は 25 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[10]＞

ラット（系統不明、一群雌雄各 5 又は 6 匹）を用いた混餌（原体：0、250、2,500 及び 10,000 ppm 又は 0、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 32 又は 25 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 18　32 又は 25 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		投与期間	250 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	32 週	15.5	164		673
	雌		17.8	189		755
	雄	25 週			346	656
	雌				396	717

32 及び 25 週間投与のいずれにおいても 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。（参照 19、24）

（２）28 日間亜急性毒性試験（マウス）〈参考資料[11]〉

B6C3F1 マウス又は ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、5,000、10,000、16,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	16,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	B6C3F1	雄	260	640	1,370	2,410	3,240
		雌	290	670	1,590	2,420	3,510
	ICR	雄	260	680	1,340	2,180	2,640
		雌	290	690	1,360	2,420	2,940

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

なお、マウスの十二指腸に対する短期投与を含む検体投与による影響は、その他の試験［14.(6)～(8)］に示されている。（参照 24）

---

[10] 動物数が少なく、血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

[11] 血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されておらず、また病理組織学的検査における検査動物数が不十分であることから、参考資料とした。

表 20　28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

系統	B6C3F1		ICR	
投与群	雄	雌	雄	雌
20,000 ppm	・死亡（2 例） ・摂餌量減少	・摂餌量減少		
16,000 ppm 以上	・削痩[a]、運動抑制[a]、虚弱[a]及び眼周囲の脱毛[a]	・削痩[a]、運動抑制[a]、虚弱[a]及び眼周囲の脱毛[a]	・削痩[a]、運動抑制[a]、虚弱[a]及び眼周囲の脱毛[a]	・削痩[a]、運動抑制[a]、虚弱[a]及び眼周囲の脱毛[a]
10,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

（３）亜急性毒性試験（畜産動物）＜参考資料[12]＞

①ウシ

ホルスタイン種ウシ（一群雌 1 頭）を用いた混餌（原体：0、500 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 174 日間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。（参照 24）

②ブタ

デュロック種ブタ（一群雌 2～3 頭）を用いた混餌（原体：0、500 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 151 及び 174 日間投与の亜急性毒性試験が実施された。151 日間投与群には、その後 23 日間の回復期間が設定された。

検体投与による影響は認められなかった。（参照 24）

（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄 5 匹）を用いた経皮（原体：0、12.5、110 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 110 mg/kg 体重/日であると考えられた。12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で表皮肥厚等が認められたので、皮膚に対する無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 19、24）

[12] 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

表 21　21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・紅斑[a]、浮腫[a]及び落屑[a] ・摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・紅斑[a]、浮腫[a]及び落屑[a]
110 mg/kg 体重/日		
12.5 mg/kg 体重/日以上	・表皮肥厚[a]及び角化亢進[a]	・表皮肥厚[a]、皮膚炎[a]及び角化亢進[a]

[a]：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）2 年間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料[13]＞

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量及び投与スケジュールは表 22 及び表 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、10,000 ppm 投与群では 25 週目から半数には原体、半数には再結晶体を投与し、55 週目に全例をと殺した。

表 22　2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	34.3	203	339
	雌	51.9	236	465

表 23　2 年間慢性毒性試験（ラット）の投与スケジュール

投与群（ppm）	投与開始後（週）	0	2	3	5	14	15 週以降
1,000	混餌濃度（ppm）	500	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
5,000		500	1,000	2,500	5,000	5,000	5,000
10,000		500	1,000	2,500	5,000	5,000	10,000

注：摂餌忌避があったことから、混餌濃度は 500 ppm から漸増された。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。10,000 ppm 投与群の原体投与及び再結晶体投与において、体重増加抑制の程度に顕著な違いは認められなかった。（参照 24）

（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、12.5、60.0 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められ

[13] 動物数が少なく、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

なかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 19、24）

（３）66 週間慢性毒性試験（イヌ）［1957 年、非 GLP］＜参考資料[14]＞

イヌ（雑種、一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体： 0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、投与量及び平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 66 週間慢性毒性試験が実施された。

表 24　66 週間慢性毒性試験（イヌ）の投与量及び平均検体摂取量

投与期間	0～9 週	10～17 週	18～66 週	平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	
				雄	雌
投与量（mg/kg 体重/日）	10	10	10	8.62	8.55
	25	50	100	72.6	73.3
	50	100	300	209	201

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。（参照 24）

（４）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、12 及び 18 か月後と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 250 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 25 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 25　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		25 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	250 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	25	98	250
	雌	25	99	244

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 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 8、9、19、24）

[14] 動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 26　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・肝及び腎絶対及び比重量[15]増加	・肝細胞肥大[a]
100 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（投与 14 週以降） ・肝細胞肥大	・体重増加抑制（投与 14 週以降）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

（５）130 週間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、125、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 130 週間発がん性試験が実施された。

表 27　130 週間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		125 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雌雄	5	24	98

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 7 日以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（24 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 8、9、24）

（６）26 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、6,000、10,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与[16]による 26 か月間発がん性試験が実施された。

表 28　26 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm	10,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	599	1,030	1,890
	雌	634	1,080	1,880

注：試験全期間を通しての平均検体摂取量

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に、十二指腸の増殖性病変及び腫瘍性病変発生頻度は表 30 に示されている。

6,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められた。

本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸粘膜過形成等が認

[15] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

[16] 投与 4 週間後までは、0、2,000、6,000 及び 10,000 ppm で投与された。

められたので、無毒性量は雌雄とも 6,000 ppm 未満（雄：599 mg/kg 体重/日未満、雌：634 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 8、9、24）

（十二指腸の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(7)]を参照。）

表 29　26 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
16,000 ppm	・生存数減少（12/80 例） ・削痩（投与 61～89 週）及び行動活発（投与 92～101 週）[a]	・生存数減少（19/80 例）[a] ・削痩（投与 61～93 週）及び脱毛（眼周囲、投与 87～100 週）
6,000 ppm 以上	・腹部膨満 ・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・胃粘膜過形成[b] ・十二指腸粘膜過形成	・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・胃粘膜過形成[b]・十二指腸粘膜過形成

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。[b]：16,000 ppm 投与群は有意差なし

表 30　十二指腸の増殖性病変及び腫瘍性病変発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0	6,000	10,000	16,000	0	6,000	10,000	16,000
検査動物数	74	73	72	75	72	78	76	76
粘膜過形成	3	39***	36***	24***	6	33***	37***	34***
粘膜下組織腺過形成	0	1	3	1	0	2	1	2
腺腫	1	11**	7	11**	2	10*	8	12*
腺癌	1	10***	14***	30***	0	17***	14***	20***
未分化肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0

2×2Yates の補正付きカイ二乗検定　*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$

（7）22 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 100 匹）を用いた、混餌（原体：0、100、400、800 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 22 か月間発がん性試験が実施された。十二指腸の病理組織検査標本については再検査が行われた。

表 31　22 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	800 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	15.1	60.9	123	925
	雌	17.7	70.4	142	1,040

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 32 に、十二指腸の増殖性病変及び腫瘍性病変発生頻度は表 33 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で十二指腸の腺腫及び腺癌の増加傾向が認められた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 以上投与群の雌で十二

指腸のリンパ球浸潤等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm（123 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（70.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、9、19、24）

（十二指腸の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14.(1)～(7)]を参照。）

表 32　22 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・眼周囲の脱毛 [a] ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・十二指腸のリンパ球浸潤、限局性粘膜上皮過形成及びび漫性粘膜上皮過形成 [b] ・盲腸の亜急性炎症 ・直腸の慢性炎症	・眼周囲の脱毛 [a] ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・十二指腸の限局性粘膜上皮過形成 [b]
800 ppm 以上	800 ppm 以下	・十二指腸のリンパ球浸潤 [b]
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。
[b]：有意差はないが、投与の影響と判断した。
注：十二指腸については、再検査結果を採用した。

表 33　十二指腸の増殖性病変及び腫瘍性病変発生頻度

性別	雄					雌				
投与群（ppm）	0	100	400	800	6,000	0	100	400	800	6,000
検査動物数	91	83	93	87	84	85	82	83	81	91
限局性粘膜過形成（合計）	4	2	7	6	12*#	11	9	8	13	20
（ごく軽度）	2	0	5	1	8	8	8	4	5	6
（軽度）	2	2	2	5	4	3	1	4	8	13
（中等度）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
び漫性粘膜上皮過形成（合計）	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
（軽度）	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腺癌	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
腺腫	2	3	0	1	4	3	1	1	7	3
異型性腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Fisher の直接確率法：*p<0.05（所見の合計に対して）
Wilcoxon の順位和検定：#p<0.05（所見の程度に対して）

（８）80 週間発がん性試験（ラット及びマウス）

①ラット＜参考資料 [17]＞

Osborne-Mendel ラット（対照群雌雄各 10 匹、投与群一群雌雄各 50 匹）を

[17] 試験期間中に投与量を変更しており、投与量と毒性発現の関係が明確でないため、参考資料とした。

用いた 80 週間混餌（原体：0、2,530 及び 6,050 ppm[18]：平均検体摂取量は 0、126 及び 303 mg/kg 体重/日）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。投与終了後、投与終了 33 又は 34 週間後にと殺された。腫瘍性病変の統計検定については、別の試験で用いられた未処理の対照群と本試験の対照群を足した合計 75 匹を総合対照として実施された。

投与群では被毛の薄化、脱毛、粘膜の蒼白化、皮膚炎、頻呼吸、血尿、膣出血及び体重増加抑制が認められた。発がん性は認められなかった。（参照 9、24）

②マウス

B6C3F1 マウス（対照群雌雄各 10 匹、投与群一群雌雄各 50 匹）を用いた 80 週間混餌（原体：0、8,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は 0、900 及び 2,400 mg/kg 体重/日）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。動物は、投与終了 11 週間後にと殺された。腫瘍性病変の統計検定については、別の試験で用いられた未処理の対照群と本試験の対照群を足した合計 80 匹を総合対照として実施されている。

投与群では興奮、被毛の薄化、脱毛、腹部膨満及び体重増加抑制が認められた。16,000 ppm 投与群の雌雄で平均体重の低下、雄で十二指腸粘膜の限局性過形成が認められた。十二指腸の腫瘍性病変発生頻度は表 34 に示されている。16,000 ppm 投与群の雌雄で十二指腸の腺腫/ポリープ及び腺癌の合計の増加が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm（900 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、9、24）

（十二指腸の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(7)]を参照。）

表 34　十二指腸の腫瘍性病変発生頻度

性別	雄				雌			
投与群（ppm）	0[a]	0[b]	8,000	16,000	0[a]	0[b]	8,000	16,000
検査動物数	68	9	43	46	68	9	49	48
腺腫/ポリープ	0	0	2	2	1	1	1	0
腺癌	0	0	1	3	0	0	0	3
腺腫/ポリープ及び腺癌の合計	0	0	3	5↑	1	1	1	3

Fisher 直接（確率）検定　↑↓：$p < 0.05$
[a]：総合対照　　[b]：対照

[18] 投与期間中の平均投与量が算出された（0、2,000、4,000 及び 8,000 ppm で投与を開始し、投与 21 週目に 4,000 ppm を 2,000 ppm に、41 週目に 8,000 ppm を 4,000 ppm に変更した。）。

１２．生殖発生毒性試験

（１）3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日になるように飼料中に添加）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。また、F_1 世代の 3 産目（F_{2c}）において、母動物を妊娠 19 日に帝王切開して胎児に及ぼす影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物とも 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 25 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。

500 mg/kg 体重/日投与群の F_2 世代の胎児で低体重が認められたので、胎児の無毒性量は 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 8、19、24）

表 35　3 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">親：P、児：F_1</th><th colspan="2">親：F_1、児：F_{2ab}、
胎児：F_{2c}</th><th colspan="2">親：F_{2b}、児：F_{3ab}</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="4">親動物</td><td>500 mg/kg 体重/日</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>250 mg/kg 体重/日以上</td><td></td><td>・体重増加抑制（投与 14 週以降）</td><td></td><td></td><td>・体重増加抑制</td><td>・体重増加抑制</td></tr>
<tr><td>100 mg/kg 体重/日以上</td><td>・体重増加抑制（投与 34 週以降）[a]</td><td rowspan="2">100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし</td><td>・体重増加抑制</td><td>・体重増加抑制</td><td rowspan="2">100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし</td><td rowspan="2">100 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>25 mg/kg 体重/日</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">児動物</td><td>500 mg/kg 体重/日</td><td colspan="2">・新生児数減少</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>250 mg/kg 体重/日以上</td><td colspan="2"></td><td colspan="2">・生存率低下（哺育 1 及び 4 日）</td><td colspan="2">・生存率低下（哺育 1 及び 4 日）</td></tr>
<tr><td>100 mg/kg 体重/日以上</td><td colspan="2">・体重増加抑制（雌雄）</td><td colspan="2">・体重増加抑制（雌雄）</td><td colspan="2">・体重増加抑制（雌雄）</td></tr>
<tr><td>25 mg/kg 体重/日</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">胎児</td><td>500 mg/kg 体重/日</td><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">・低体重</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>250 mg/kg 体重/日以下</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

/：なし

[a]：250 mg/kg 体重/日以上投与群では投与 14 週以降

（２）１世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、6、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物及び児動物ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8、24）

（３）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、18、90 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC を 0.5%含む 0.05%酢酸水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、母動物では 90 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 450 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 18 mg/kg 体重/日、胎児で 90 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 7、19、24）

表 36　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・脱毛（妊娠 8 日以降）及び毛づくろい行動の欠如（妊娠 8～12 日）[a]	・低体重 ・骨格変異（胸椎半椎体不完全癒合、第 14 肋骨）増加 ・恥骨骨化遅延
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 7 及び 8 日 [b]）及び摂餌量減少（妊娠 7～9 日 [b]）	90 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
18 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。
[b]：450 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降

（４）発生毒性試験（ウサギ①）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、6、12、25 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 6～10 日）、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（投与期間）、胎児では 60 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、本試験における無毒性量は母動物で 12 mg/kg 体重/日、胎児で 25 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 7、24）

（５）発生毒性試験（ウサギ②）

NZW ウサギ（一群雌 14～18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において 40 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、160 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格変異が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 40 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 7、24）

表 37　発生毒性試験（ウサギ②）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
160 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 [a] ・吸収胚数及び着床胚損失増加 ・体重減少（妊娠 9 日以降）	・骨格変異（舌骨の骨化遅延、第 13 肋骨 [a]）
40 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 [a]	40 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

（６）発生毒性試験（ウサギ③）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に流産の兆候が観察され、切迫と殺された。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少等、胎児では第 13 肋骨過剰等の骨格変異が認められたので、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。母動物に毒性の認められる用量で、胎児に外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められた。（参照 7、8、19、24）

表 38　発生毒性試験（ウサギ③）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・糞中粘液（妊娠 15～18 日）[a] ・着床後損失割合及び死亡胚数増加[a] ・子宮重量減少[a] ・同腹児体重減少[a]	・低体重 ・外表異常（脳瘤[a]、躯幹全体の重度の異常[a]、外脳症/眼瞼開存等[a]、臍ヘルニア[a]、前肢の極端な屈曲[a]、尾の軽度のねじれ[a]） ・内臓異常（中脳水道の極度な拡張[a]、肝臓表面ののう胞） ・骨格異常（猿頭症[a]、上顎骨癒合[a]、第 11 椎弓欠損[a]、第 11 肋骨欠損[a]、母指欠損[a]） ・骨格変異（第 4、5 及び 6 腰椎の部分的骨化、第 6 及び 7 腰椎横突起未骨化）
30 mg/kg 体重/日以上	・糞量減少[a]及び下痢[a] ・体重減少（妊娠 7～10 日）及び摂餌量減少（妊娠 7～10 日）[b]	・骨格変異（歯の部分的骨化、27 仙骨前椎骨、第 13 肋骨過剰）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。
[b]：100 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7～10 日以降

（７）発生毒性試験（ウサギ④）＜参考資料[19]＞

NZW ウサギ（一群雌 12 匹）の妊娠 6～18 日にカプセル経口（原体：0、20、40 及び 80 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児ともにいずれの投与群とも検体投与による影響は認められなかった。（参照 24）

（８）発生毒性試験（ハムスター①）

Golden Syrian ハムスター（一群雌 30 匹）の妊娠 5～10 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡率増加等、胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母動物に顕著な毒性が認められた最高用量で、胎児に外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。（参照 24）

19 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

表 39　発生毒性試験（ハムスター①）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・体重減少（妊娠 5～8 日以降）[a] ・死亡率増加[a] ・吸収胚増加 ・生存胎児数減少	・低体重 ・性比に差（雄：雌＝127：83） ・尾の変形[a] ・全身浮腫[a] ・複合異常[a] ・肋骨変形[a]
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが投与の影響と判断した。

（９）発生毒性試験（ハムスター②）＜参考資料[20]＞

Golden Syrian ハムスター（対照群：43 又は 99 匹、投与群：一群雌 2～10 匹）の妊娠 7 又は 8 日に強制単回経口（原体：0、200、300、400、500、600、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 溶液）投与又は妊娠 6～10 日に強制経口（原体：100、200、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。対照として、妊娠 Golden Syrian ハムスターの未処理群（雌 43 匹）又は溶媒対照群として CMC 投与群（雌 99 匹）が設定され、妊娠 15 日にと殺された。

母動物では、単回投与では 600 mg/kg 体重/日以上、妊娠 6～10 日投与では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加が認められた。

胎児では、妊娠 6～10 日投与では用量相関的に死亡率が増加したが、単回投与の死亡率は明確な用量相関性を示さなかった。ほかに胎児では単回投与の 750 mg/kg 体重/日以上投与群で外脳症の増加、300 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例においても外脳症が認められた。単回投与の 300 mg/kg 体重/日以上投与群及び妊娠 6～10 日投与の 500 mg/kg 体重/日投与群で肋骨癒合が認められた。（参照 7、24）

（１０）発生毒性試験（サル）

アカゲザル（一群雌 7 匹）の妊娠 22～32 日に強制経口（原体：6.25、12.5 及び 25.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.9%ゼラチン溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 25.0 mg/kg 体重/日投与群で流産（2 例）が認められ、胎児では 25.0 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚（1 例）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 12.5 mg/kg 体重/日であった。奇形は認められなかった。（参照 7、9、24）

[20] 投与期間が十分でなく動物数も少ないため、参考資料とした。

（１１）発生毒性試験（ニワトリ）＜参考資料[21]＞

白色レグホン種受精卵（一群 20 卵以上）の気室又は卵黄内にキャプタン溶液を 0.05 mL/卵で注射（原体：0、3、6、10～12 及び 18～20 mg/kg、溶媒：DMSO）し、38℃、湿度 60%で、孵化するまでの 21 日間インキュベートして、発生毒性試験が実施された。

気室内注射後 21 日の死亡率は、18～20 mg/kg 投与群で著しく高かった。卵から孵化したひなの奇形の発生率は、対照群で 2.0%未満であったのに対し、気室又は卵黄内注射した卵の合計では 7.81%と高く、奇形数は、頭部で 26、翼肢部で 31、足肢部で 19 及び下体部で 25 であった。（参照 16）

（１２）発生毒性試験（ウサギ、代謝物 B）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（代謝物 B：0、5、10 及び 22.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-0.7%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 22.5 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 18、19、24）

１３．遺伝毒性試験

キャプタン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養細胞及びラットを用いた UDS 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト及びラットカンガルーの培養細胞並びにマウス及びラットを用いた染色体異常試験、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験、マウスを用いたスポット試験並びにラット及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。

In vitro の復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において陽性であったが、UDS 試験では *in vitro* 及び *in vivo* ともに陰性であった。*In vivo* においては、マウスを用いた小核試験及び染色体異常試験で陽性の報告があるが、これらは全て同一文献に由来するものであった。他の報告ではマウスを用いた小核試験 2 文献及びラットを用いた染色体異常試験 2 文献で陰性であり、陽性結果に再現性は認められていない。スポット試験は陰性であった。優性致死試験では、マウス及びラットに 5 日間腹腔内投与又は 5 日間経口投与した試験で陽性の報告が 1 文献あったが、マウスにより高い濃度で 5

[21] 特殊な暴露方法であることから、参考資料とした。

日間経口投与した試験では陰性であり、混餌投与、経口投与、腹腔内投与で行われた他の 3 試験でも陰性であったことから、陽性結果には再現性がなく、総合的に判断して陰性と考えられた。トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では、肝臓及び十二指腸において陰性であった。

In vitro 及び *in vivo* における DNA の結合性の検討試験［14.(3)及び(4)］の結果、発がん標的臓器である十二指腸においてキャプタンが DNA と直接反応して付加体を形成しないかは明確ではないものの、小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験［14.(6)］において、キャプタンは十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められた 6,000 ppm （雄：599 mg/kg 体重/日、雌：634 mg/kg 体重/日）を 9 倍近く上回る 5,000 mg/kg 体重/日においても小腸陰窩細胞に核異常を誘発しなかった。

食品安全委員会は、これらを総合的に判断し、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した。（参照 6、9、20～24）

表 40　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1538 株）	2.00～32.0 μg/プレート(+/-S9)	陽性
		Escherichia coli（WP2、WP2 *uvrA*、WP2*recA*、WP2*exrA*、WP2*uvrAexrA* 株）	1,000 μg/プレート [a]	陽性
		E. coli（SD4-73 株）	250、1,000 μg/ディスク	陽性
		E. coli（チミン要求性）	1,000 μg/ディスク	陽性
	UDS 試験	ヒト胎児肺由来二倍体線維芽細胞（WI-38）	①0.932～15.0 μg/mL (-S9、3 時間処理) ②1.11～90.2 μg/mL (+S9、3 時間処理) ②3.70～301 μg/mL (+S9、3 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	①0.05～0.3 μg/mL (-S9、3 時間処理) ②0.05～0.2 μg/mL (-S9、3 時間処理) ③12.5～100 μg/mL (+S9、3 時間処理) ④20～50 μg/mL (+S9、3 時間処理) ⑤15～35 μg/mL (+S9、3 時間処理)	陽性 (-S9) 疑陽性 (+S9)
	染色体	ヒト胎児肺細胞	10 μg/mL、24 時間処理	陽性

	異常試験	(L-132)		
		ヒト胎児皮膚由来線維芽細胞	0.5～4.0 μg/mL (4 又は 24 時間処理)	陽性
		ラットカンガルー腎由来細胞	1.25～5.0 μg/mL、16 時間処理	陽性
in vivo	UDS 試験	Wistar ラット（肝臓） (一群雄 5 匹)	0、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	遺伝子突然変異試験	トランスジェニック Muta マウス (肝臓及び十二指腸) (一群雄 6 匹)	600、2,000、6,000 ppm (28 日間混餌投与、最終投与 3 日後に標本採取)	陰性
	小核試験	マウス (系統及び雌雄不明、一群 5 匹) (骨髄細胞)	10、50、100、400、800 mg/kg 体重/日 (2 日間経口投与、初回投与 30 時間後標本採取)	陽性
		Swiss マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髄細胞)	15.8、31.3、62.5 mg/kg 体重/日 (2 日間腹腔内投与、最終投与 24 時間後標本採取)	陰性
		ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髄細胞)	40、200、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後標本採取)	陰性
	染色体異常試験	マウス (系統及び雌雄不明、一群 5 又は 7 匹) (骨髄細胞)	100、400、600、800、1,000 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与、最終投与 6 時間後標本採取)	陽性
		マウス (系統不明、雄 5 匹) (精原細胞及び精母細胞)	精原細胞： 10、50、100、400、800 mg/kg 体重/日 精母細胞： 10、50、100、400、800、1,000 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与、最終投与 6 時間後標本採取)	陽性
		SD ラット (一群雄 6 匹) (骨髄細胞)	200、400、800 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与、最終投与 3 時間後標本採取)	陰性
		Wistar ラット (一群雄 5 匹) (骨髄細胞)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) 200、400、800 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陰性
	マウススポット試験	雄：T 系統マウス 雌：C57Bl/6 マウス (一群雌 106 匹)	100、1,000、5,000 ppm (5 日間混餌投与)	陰性
	優性致死試験	Osborne-Mendel ラット (一群雄 15 匹)	2.5、5.0、10.0 mg/kg 体重/日 (5 日間腹腔内投与)	陽性 [b]
		CBA-J マウス (一群雄 15 匹)	50、100、200 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陽性 [b]
		マウス (系統不明、一群雄 15	500、3,000、7,000 ppm (8 週間混餌投与)	陰性

		匹)		
		ICR マウス （雄、一群当たりの動物数不明）	1,250、2,500、5,000 ppm (1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日) (7 週間混餌投与)	陰性
		C3H マウス （一群雄 15 匹）	200、600 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陰性
		ICR マウス （一群雄 5～11 匹）[c]	15、30 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 9、12 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 500、800 mg/kg 体重 (単回経口投与) 25、50 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陰性

注）+/ - S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：処理したろ紙を寒天培地上又は逆さにした蓋の上に置いた。

[b]：妊娠雌当たりの総着床数の減少は認められなかったが初期死胚数の増加がみられた。

[c]：7,500 匹の雌ラットの 2 年間の背景データと比較された。

主として動物及び植物由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 41 に示されているとおり、陰性であった。（参照 19、24）

表 41　遺伝毒性試験概要（代謝物 B）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	100～10,000 μg/プレート（+/-S9）	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）復帰突然変異試験

①グルタチオン又はシステイン存在下での復帰突然変異試験

キャプタン、ホルペット及びカプタホールの突然変異誘発性に対するグルタチオン及びシステインの影響を検討するため、キャプタン、ホルペット及びカプタホールに対しモル比で 1～30 倍のグルタチオン又はシステイン共存下で、*S.typhimurium*（TA100 又は TA102 株）を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験条件は表 42 に示されている。

表 42　試験条件

被験物質	菌株	処理濃度 (μg/プレート)	添加量（モル比）	
			グルタチオン	システイン
キャプタン	TA100	7.5	0～5.0	0～20.0
		10	0～12.0	0～30.0
ホルペット	TA100	25	0～12.0	0～30.0
カプタホール	TA102	1.0	0～24.0	0～30.0

キャプタン 7.5 及び 10 μg/プレート処理ではグルタチオン/キャプタンのモル比が 12 倍、システイン/キャプタンのモル比が 10 倍以上でキャプタンの変異原性が対照レベルまで阻害された。

ホルペット 25 μg/プレート処理ではグルタチオン/ホルペット及びシステイン/ホルペットのモル比が 6 及び 20 倍以上でホルペットの変異原性が対照レベルまで阻害され、カプタホール 1 μg/プレート処理ではシステイン/カプタホールのモル比が 30 倍でカプタホールの変異原性が対照レベルまで阻害された。（参照 24）

②グルタチオン存在下での復帰突然変異試験

キャプタンの突然変異誘発性に対するグルタチオンの影響を検討するため、グルタチオン共存下で ***S.typhimurium***（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株）及び ***E.coli***（WP2***uvrA*** 株）を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験条件は表 43 に示されている。

表 43　試験条件

被験物質	菌株	処理濃度 (μg/プレート)	S9 代謝活性化系の有無	グルタチオン (μg/プレート)
キャプタン	***S.typhimurium***（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株） ***E.coli***（***WP2uvrA*** 株）	0.333～333	－	0
			＋	0
		1.00～100	－	0
			＋	50
		1.00～10.0	－	0
			＋	50

グルタチオン非存在下においてキャプタンは S9 代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数を増大させたが、グルタチオン存在下においては代謝活性化系存在下及び非存在下での TA100、代謝活性化系存在下での TA98、TA1535、TA1537 及び WP2***uvrA*** では復帰変異コロニー数が対照レベルまで阻害された。代謝活性化系非存在下での TRA98、TA1535、TA1537 及び WP2***uvrA*** では復帰変異コロニー数の増加に抑制が認められた。（参照 24）

（２）代謝比較試験（ラット及びマウス）

①消化管における残留放射能及び代謝物の解析

SD ラット（一群 2 匹、雌雄不明）及び ICR マウス（一群 6 匹、雌雄不明）に非標識のキャプタン 5,000 ppm を 90 日間混餌投与後に[tri-^{14}C]キャプタンを 250 mg/kg 体重で単回経口投与又は非標識のキャプタン 5,000 ppm を 148 日間混餌投与後に[tri-^{14}C]キャプタンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、消化管における分布試験、代謝物の解析等が実施された。

最終投与 2 時間後の消化管中の残留放射能及び消化管における代謝物は表 44 に示されている。

胃抽出画分の主要成分は未変化のキャプタンであったが、十二指腸では未変化のキャプタンの割合が減少し、極性成分が増加したことから、キャプタンは pH の高い十二指腸で分解が進むことが考えられた。（参照 24）

表 44　最終投与 2 時間後の消化管中の残留放射能及び消化管における代謝物

動物	投与量	5 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重			
	組織	残留放射能 (%TAR)	残留放射能 (%TAR)	キャプタン (%TRR)	代謝物（%TRR）	
					極性成分	非極性成分
ラット	胃	21.1	66.6	99.0	0.8	0.1
	十二指腸	1.7	0.7	33.0	58.2	8.7
	小腸末端部	46.4	27.8	92.8	6.8	0.4
	大腸	0.3	<0.1	－	－	－
マウス	胃	6.3	10.5	98.2	1.5	0.3
	十二指腸	1.1	5.3	65.7	32.1	2.2
	小腸末端部	8.5	13.0	55.3	36.4	8.2
	大腸	33.9	45.4	－	－	－

－：データなし

②尿及び糞中排泄並びに代謝物の解析

SD ラット（雌雄各 3 匹）及び ICR マウス（雌雄各 3 匹）に[tri-^{14}C]キャプタンを 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 12 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 45 に示されている。

投与後 12 時間の排泄量から、ラットよりマウスの排泄が速やかであることが示された。投与後 96 時間では、ラット及びマウスともに 80%TAR 以上が排泄された。主に尿中へ排泄された。

糞中には主に未変化のキャプタンがラットでは 96.3%TRR、マウスでは 93.0%TRR 存在し、ほかに代謝物 N の誘導体及び P が 1.6%TRR～3.8%TRR 検出された。尿中では未変化のキャプタンは 1%TRR 未満と僅かで、代謝物 N の誘導体がラットでは 77.5%TRR、マウスでは 68.4%TRR、代謝物 P がラットで

は 19.1%TRR、マウスでは 29.7%TRR 検出された。（参照 24）

表 45　投与後 12 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

動物	ラット		マウス	
採取時間	0～12	0～96	0～12	0～96
尿	12.0	42.2	31.1	44.1
糞	0	15.6	9.8	21.9
呼気（CO_2）	11.0	24.3	17.7	18.7
カーカス	/	1.4	/	0.6
合計	23.0	83.5	58.6	85.3

/：なし

③キャプタン投与後の消化管粘膜の pH

SD ラット（一群 5～9 匹、雌雄不明）及び ICR マウス（一群 5～8 匹、雌雄不明）に非標識のキャプタンを 21 週間混餌（原体：0、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は不明）投与後に胃及び十二指腸を採取し、粘膜表面の pH が測定された。

胃及び十二指腸の粘膜表面の pH は、表 46 に示されている。（参照 24）

表 46　胃及び十二指腸の粘膜表面の pH

動物	ラット				マウス			
組織	胃		十二指腸		胃		十二指腸	
混餌濃度（ppm）	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	3.17	3.09	6.10	6.07	3.58	3.53	6.33	6.15
500	3.02	2.91	6.18	6.11	4.01	3.50	6.09*	6.11
5,000	2.98	2.96	6.19	6.27	3.96	3.58	6.08*	6.13

*両側分散分析　$p<0.05$

（３）DNA 結合性の検討試験（*in vitro*）

①キャプタンの化学的分解

キャプタンの緩衝液（トリス）中での分解は温度及び pH に依存し、pH 9 での分解は pH 7 よりも速く、高温ではさらに分解が速くなった。グルタチオンを添加した条件では分解が速くなったが、生成した分解物は同様で、代謝物 B、チオオキソチアゾリン-4-カルボキシル酸塩の誘導体、チオホスゲン（$CSCl_2$）、二硫化炭素（CS_2）及び硫化カルボニル（COS）であった。（参照 6、9、24）

②キャプタンと DNA との結合性

[tri-^{14}C]キャプタンと子ウシ胸腺由来 DNA を緩衝液（トリス）中、グルタチオン存在下又は非存在下 25℃でインキュベートした結果、キャプタンは濃度依存的に DNA と会合することが示唆されたが、DNA 結合放射能の経時的な増加

は認められなかったことから、DNA と共有結合し付加体を形成することはないと考えられた。（参照 6、9、24）

③キャプタン及びデオキシヌクレオシド又は核酸塩基との結合性

[tri-^{14}C]キャプタンとデオキシヌクレオシド又は核酸塩基をトリス緩衝液（pH 7）中、グルタチオン存在下又は非存在下でインキュベートした結果、デオキシヌクレオシド及び核酸塩基のキャプタンとの結合は検出されなかった。（参照 6、9、24）

④ DNA 合成試験

ヒト包皮線維芽細胞（HSBP）をキャプタン及び DNA プライマーと 37℃で 2 時間インキュベートした後、ヌクレオチドの取り込みエラーを検討した。

キャプタンの添加により、DNA 合成の忠実度が減少した。（参照 6、24）

（４）DNA 結合性の検討試験（*in vivo*）

①ラット及びマウス

Osborne-Mendel ラット（雌雄、匹数不明）に[tri-^{14}C]キャプタンを 300 mg/kg 体重で単回経口又は ICR マウス（雄、匹数不明）に[tri-^{14}C]キャプタンを 1,600 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 4 時間後に雄の肝臓、精巣及び十二指腸、投与 24 時間後に胃、十二指腸、肝臓、腎臓及び精巣が採取され、抽出した DNA 中の放射活性が測定された。

十二指腸中の DNA から特に高い放射活性は認められなかった。（参照 6、9、24）

②マウス-1

ICR マウス（一群雄 6～12 匹）に ^{35}S-キャプタンを 3 mmol/kg 体重で単回経口投与した 6 時間後に肝臓を採取して、キャプタンと DNA との結合性について検討された結果、抽出した DNA の共有結合指数は 38 と測定された。DNA との共有結合については明確に示されなかった。（参照 6、9、24）

③マウス-2

ICR マウス（一群雄 100 匹）に ^{35}S-キャプタンを 900 mg/kg 体重（溶媒：0.7%CMC-Tween80 溶液）で単回経口投与して、投与 6 時間後に採取された胃、十二指腸、空腸、肝臓及び骨髄中の DNA との共有結合が検討された。溶媒を投与した陰性対照群、^{14}C で標識された 1-メチル-1-ニトロソウレア 80 mg/kg 体重を単回経口投与した陽性対照群が設定された。

陰性対照群では採取した組織中の DNA には放射活性は認められなかった。キャプタン投与群及び陽性対照群の組織から抽出した DNA からは放射能が認

められたが、DNA 抽出物にはタンパクが含まれており、キャプタンと DNA との共有結合については明確に示されなかった。（参照 6、9、24）

④マウス-3

ICR マウス（雄 2 匹）に[tri-^{14}C]キャプタンを 156 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 24 時間後に胃、肝臓、腎臓、精巣、十二指腸及び腸が採取され、抽出した DNA 中の放射活性が測定された。

採取したいずれの組織中の DNA からも放射活性が検出された。一方、透析により 36%～90%の放射活性が除かれたため、キャプタンと DNA は非共有結合しているか、可溶性 ^{14}C ヌクレオチドを非酵素的に加水分解する共有結合であることが示唆された。また、発がんの標的である十二指腸と他の組織で結合性に差は認められなかった。（参照 6、9、24）

（５）DNA 代謝過程の検討試験（ヒト二倍体線維芽細胞）

ヒト包皮線維芽細胞（HSBP）に ^{14}C-キャプタン（標識位置不明）を添加し、一定時間培養した後、細胞毒性、断裂した DNA 鎖の検出、UDS、DNA との結合性及びタンパクとの結合性が検討された。

生細胞率は、^{14}C-キャプタンの添加濃度に依存して減少した。pH 6.6 条件下では pH 7.6 条件下に比べキャプタン添加による高頻度の DNA 損傷が観察され、添加濃度が高いほど DNA のニックが観察された。キャプタン処理細胞は無処置細胞より DNA をタンパク質に結合させた。また、キャプタンは DNA 合成を阻害し、ニシン精子 DNA 及びヒト二倍体線維芽細胞 DNA と複合体を形成した。（参照 6、24）

（６）マウス小腸陰窩細胞における核異常誘発検討試験

雄マウスに検体を投与後、十二指腸を採取して、小腸陰窩細胞の核異常の有無が観察された。

試験方法の概要は、表 47 に示されている。

試験①～③において、キャプタン投与後の小腸陰窩細胞に核異常は認められなかった。④では、1,2-ジメチルヒドラジン（DMH）の経口投与後の小腸陰窩細胞に核異常が認められた。DMH 及びキャプタンを同時投与した場合の核異常は DMH 単独投与と同レベルであり、キャプタン投与により核異常が増悪することはないと考えられた。GSH の合成阻害剤であるブチオニンスルホキシミン（BSO）をキャプタン投与前に前処理した⑤において、BSO は十二指腸の GSH 濃度を低下させたが、いずれの投与群においても小腸陰窩細胞の核異常は認められなかった。⑥では、小腸陰窩細胞に核異常が認められたが、用量相関性は明確には示されなかった。また、⑦では小腸陰窩細胞の核異常は認められなかった。

以上より、表 47 の条件下において、キャプタン、原体混在物 1 及び代謝物 B は、小腸陰窩細胞に核異常を誘発しないと考えられた。（参照 9、24）

表 47　試験方法の概要

試験	使用動物	投与期間及び方法	投与量	組織採取時間（最終投与後）
①	C57B1 マウス （一群 5 又は 6 匹）	7 日間混餌	キャプタン：0、8,000、16,000 ppm	1 日後
②	ICR マウス （一群 10 匹）	5 日間経口	キャプタン：0、100、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	4 時間後
③	ICR マウス （一群 5 又は 6 匹）	単回経口	キャプタン：0、200、2,000 mg/kg 体重/日	24 時間後
④[a]	ICR マウス （一群 4 又は 5 匹）	キャプタン： 単回経口 DMH： 単回腹腔	キャプタン：0、400 mg/kg 体重/日 DMH：0、10、20 mg/kg 体重/日 キャプタン/DMH： 400/10、400/20 mg/kg 体重/日	24 時間後
⑤[b]	ICR マウス （一群 3～5 匹）	単回経口	キャプタン： 0、50、100、200、400、2,000、4,000 mg/kg 体重/日 BSO/キャプタン： 1,300/50、1,300/100、1,300/200、1,300/400、1,300/2,000、1,300/4,000 mg/kg 体重/日	24 時間後
⑥	ICR マウス （一群 6 匹）	単回経口	原体混在物 1：0、25、50、100 mg/kg 体重/日	24 時間後
⑦	ICR マウス （一群 4 又は 5 匹）	単回経口	代謝物 B：0、250、500、750、1,000、1,500 mg/kg 体重/日	24 時間後

DMH；1,2-ジメチルヒドラジン　BSO；ブチオニンスルホキシミン

[a]：試験④では、キャプタン投与群のほかに陽性対照の DMH 投与群、キャプタン及び DMH 同時投与群が設定された。

[b]：試験⑤では、キャプタン投与群のほかにキャプタン投与 4 時間前に BSO 前処理群が設定された。

（7）前腫瘍性変化検討試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 20～26 匹）にキャプタンを混餌（原体：0、6,000 ppm：平均検体摂取量 660～719 mg/kg 体重/日）投与して、投与 3、6、9、12 か月及び 20 か月超に腸管の病理組織学的検査等が実施された。さらに、回復群（一群雄 13～22 匹）として、投与 6 か月後に 6 又は 12 か月、投与 12 か月後に回復期間 6 又は 8 か月の回復期間が設定された。

投与群において、小腸陰窩円柱上皮の過形成は、投与 3 か月後から認められ、投与期間に相関して限局性過形成が増加し、び漫性過形成が減少した。過形成病変部位は、小腸の上部 7 cm 内から経時的に末端部へ拡大したが、限局性過形成の 95%が上部 7 cm 内に限局していた。小腸円柱上皮細胞の良性腫瘍は 6 か

月目に初めて認められ、悪性腫瘍は投与後 18 か月以上の群に認められた。

回復群では、小腸の過形成は、び漫性及び限局性ともに発現が減少し、投与の停止により病変が抑えられたが、腫瘍の発現率は、対照群に対して増加傾向を示し、12 か月投与後 6 又は 8 か月回復させた群では、18 か月投与を継続した群とほぼ同頻度であった。（参照 24）

（８）十二指腸への影響検討試験（マウス）

①マウス-1

ICR マウス（一群雄 15 匹）にキャプタンを混餌（原体：0、6,000 ppm）投与し、投与 28、56 及び 91 日後に各群 5 匹をと殺して十二指腸の病理組織学的検査等が実施され、PCNA 標識指数、陰窩細胞の平均数及び陰窩の高さに対する絨毛の割合が検討された。

6,000 ppm 投与群の全期間において小腸の組織学的変化が認められた。絨毛の退化及び陰窩細胞の過形成が幽門から十二指腸上部 7 cm に認められた。十二指腸のブルンネル腺を持つ部分及び末端が作用を受けており、有糸分裂型の数的な増加が過形成部に認められ、同部位の拡張した固有層に炎症性細胞の浸潤が認められた。28 日間の投与ではび漫性過形成が、56 及び 91 日間の投与では限局性過形成が認められ、いずれも十二指腸の上部 7 cm に局在した。

また、陰窩細胞数は投与 28 日で最大となり、以降減少し、投与 56 日後以降、陰窩細胞の PCNA 標識指数の増加、絨毛と陰窩の高さの比の減少が認められた。（参照 24）

②マウス-2

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）にキャプタンを 56 日間混餌（原体：0、400、800、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与して、十二指腸への影響が検討された。

表 48　十二指腸への影響（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	800 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	61.8	126	428	864
	雌	85.3	159	531	1,010

試験結果の概要は、表 49 に示されている。

3,000 ppm 以上投与群の雄で認められた十二指腸の陰窩細胞過形成は、胃の幽門部から上部 7 cm の十二指腸に限定されていた。（参照 24）

表 49　試験結果の概要

投与群	雄	雌
6,000 ppm		・前胃上皮の過形成[a]
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・BrdU 標識指数増加、絨毛/陰窩比減少 ・固有層への炎症性細胞浸潤[a] ・十二指腸[a]及び空腸[a]の陰窩細胞過形成	・体重増加抑制 ・BrdU 標識指数増加、絨毛/陰窩比減少
800 ppm 以上	・腺胃における腺の萎縮を伴う胃小窩の限局性の肥厚 ・陰窩細胞数増加	・固有層への炎症性細胞浸潤[a] ・陰窩細胞数増加 ・十二指腸の陰窩細胞の過形成[a]
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

③マウス-3

ICR マウス（一群雄 25 匹）にキャプタンを混餌（原体：0、3,000 ppm、平均検体摂取量：61.3 mg/kg 体重/日）投与し、投与 1、3、7、14 及び 28 日後に各群 5 匹をと殺して、小腸及び胃での経時的変化が検討された。

3,000 ppm 投与群において、投与 1 日後から十二指腸内腔の膨脹が認められたが、投与 28 日後では認められなかった。投与 3 日後に十二指腸で陰窩細胞過形成（4/5 例）、絨毛の短縮（3/5 例）、腸絨毛細胞の崩壊（2/5 例）が認められ、7 日後には腸絨毛先端に未熟細胞（5/5 例）が認められた。これらの所見の発現頻度及び程度は、投与 7 日から 28 日後まで持続して認められた。

十二指腸以外では、投与 3 及び 7 日後に胃腺部の胃炎（1/5 例）、28 日後に胃に限局性錯角化症（1/5 例）が認められた。空腸及び回腸には、いずれの時点でも検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 25）

（９）微小管への作用検討試験

キャプタン（原体）の微小管及びマイクロフィラメントとの相互作用が検討された。

ブタ脳から調製したチューブリンを用いてキャプタン（5～30 μM）の影響が検討された結果、濃度及び時間依存的にチューブリンの重合が阻害され、脱重合が促進された。また、マウス線維芽細胞を用いた試験においても、微小管の脱重合が促進された。一方、ウサギの筋肉から調製されたアクチン及びマウス線維芽細胞におけるアクチンとは相互作用しなかった。（参照 6、24）

（１０）精子への作用検討試験

マウス（系統不明、一群雄 5 匹）にキャプタンを 50、200 及び 800 mg/kg 体重/日で 5 日間経口投与し、初回投与 35 日後の精子が採取され、形態学的異常が検討された。

50 mg/kg 体重/日以上投与群で精母細胞の異常が、200 mg/kg 体重/日以上投与群で精子の形態学的異常が認められた。（参照 24）

（１１）2 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料[22]＞

DBA/2J マウス（一群雄約 110 匹、一群雌 215～224 匹）の交配直前の雄に 5 日間経口（原体：0、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 溶液）投与して 2 世代繁殖試験が実施された。

出産率への影響は認められなかった。

児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群 F_1 及び F_2 世代で生存率低下（哺育 4 日）、F_2 世代の雌で離乳時体重増加抑制、50 mg/kg 体重/日以上投与群の F_1 世代の雌雄及び F_2 世代の雄で離乳時体重増加抑制、F_1 世代で生存出生児率減少が認められた。（参照 24）

（１２）マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察

キャプタン又はチオホスゲンは、十二指腸陰窩細胞の基底部に存在する幹細胞に到達する前に、生体内のグルタチオン及びタンパク質のチオール基と反応して急速に代謝分解されると考えられている。血中における半減期も短く、これらが十二指腸の標的細胞において DNA 傷害性を示すとは考え難い。

キャプタンを高用量で投与した場合は、十二指腸に到達したキャプタン又は代謝物が、グルタチオン及び他のチオール基を枯渇させることにより小腸絨毛上皮細胞に損傷を与え、先端部分からの脱落及び絨毛の短縮を促進し、陰窩細胞の増殖及び幹細胞の過形成を増加させ、継続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が、十二指腸の腺腫及び癌の発現頻度の増加を引き起こすと考えられている。食品安全委員会はこの考察を支持する。（参照 9、19、24）

（１３）キャプタンの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度（MIC）

キャプタンのウサギの腸内微生物叢における代表的な嫌気的細菌（*Bacteroides* sp.及び *Enterococcus faecalis*）及び酵母（*Candida albicans*）における MIC が測定された。

Bacteroides sp.、*Enterococcus faecalis* 及び *Candida albicans* の MIC は、それぞれ 20～50、50～500 及び 2～5 μg/mL であった。（参照 18、24）

---

[22] 交配直前の雄のみに 5 日間投与して実施された試験であり、試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「キャプタン」の食品健康影響評価を実施した。

[cyc-^{14}C]キャプタンのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中の放射能から推定した吸収率は、少なくとも 81.5%であった。投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は 90%TAR 以上であり、主に尿中に排泄された。尿及び糞中の主要代謝物は、B、G 並びに C 及び D の混合物であった。[tri-^{14}C]キャプタンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与群では代謝物 N が 54.0%TRR、P が 18.6%TRR、N の一酸化二硫化物誘導体が 13.8%TRR 認められた。腹腔内投与群では代謝物 P のみが検出された。

^{14}C で標識されたキャプタンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B が最大 76.8%TRR（ニワトリ腹腔内脂肪）、C 及び D の混合物が最大 26.0%TRR（ニワトリ卵黄）認められた。

^{14}C で標識されたキャプタンを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のキャプタンのほかに、10%TRR を超えて検出された代謝物として B 及び F が認められた。また、植物固有の代謝物として Q が認められた。

キャプタンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、キャプタンの最大残留値は、りんご（果実）の 9.66 mg/kg であった。

キャプタン並びに代謝物 B、C、Ct 及び Dt を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は、キャプタンでは泌乳牛の心臓の 0.02 μg/g、代謝物 B では去勢牛の肝臓の 14.4 μg/g、代謝物 C では泌乳牛の腎臓の 0.58 μg/g、代謝物 Ct では乳汁中の 0.310 μg/g、代謝物 Dt では泌乳牛の腎臓の 0.07 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、キャプタン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び小腸（十二指腸粘膜過形成等：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られたことも含め、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギ及びハムスターを用いた発生毒性試験において母動物に影響が認められている用量で外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、植物固有の代謝物 Q が認められたが、10%TRR 未満であった。また、植物体内運命試験で 10%TRR を超える代謝物として B 及び F が、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B 並びに C 及び D の混合物が認められたが、これらはいずれもラットにおいても

検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をキャプタン（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 50 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 51 に示されている。

マウスを用いた 26 か月発がん性試験において、無毒性量が設定できなかった（雄：599 mg/kg 体重/日未満、雌：634 mg/kg 体重/日未満）が、より低い用量で 22 か月間実施された発がん性試験では、無毒性量が得られており、マウスにおける無毒性量は 70.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の無毒性量 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

キャプタン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、ウサギを用いた発生毒性試験③の 30 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物で認められた着床後損失割合及び死亡胚数増加並びに胎児で認められた外表異常、内臓異常及び骨格異常であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量である 300 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験②及び③
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

※一般の集団

ARfD	3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	一般薬理試験
（動物種）	マウス
（期間）	単回
（投与方法）	経口
（最大無作用量）	300 mg/kg 体重
（安全係数）	100

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験③
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

参考

＜JMPR＞

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験及び発生毒性試験
（動物種）	ラット（繁殖試験）及び サル（発生毒性試験）
（期間）	不明
（投与方法）	不明
（無毒性量）	12.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

※一般の集団

ARfD	設定の必要なし

＜米国＞

cRfD	0.13 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	1 世代及び 3 世代繁殖試験の総合評価
（動物種）	ラット
（期間）	1 世代及び 3 世代

（投与方法）　混餌
（無毒性量）　12.5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

※13～49 歳の女性
aRfD　0.1 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 7～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　10 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

※一般の集団
aRfD　設定の必要なし

＜EFSA＞
ADI　0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 7～19 日
（投与方法）　経口
（無毒性量）　10 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 7～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

（参照 7、8、18、19）

表 50　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)*				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0、25、98、250 雌：0、25、99、244		一般毒性 雌雄：25 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）	雌雄：25 雌雄：不明 （発がん性は認められない）	雌雄：25 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）	雌雄：25 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
	130 週間発がん性試験	0、125、500、2,000 ppm 雌雄：0、5、24、98		一般毒性 雌雄：98 雌雄：毒性所見なし （発がん性は認められない）		雌雄：24 雌雄：体重増加抑制 （発がん性は認められない）	雌雄：24 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
	3 世代繁殖試験	0、25、100、250、500		親動物 雌雄：25 児動物 雌雄：12.5 母動物：12.5 親動物：不明 児動物：体重増	親動物 雌雄：25 児動物 雌雄：12.5 親動物：不明 児動物：体重増加抑制等	親動物及び児動物 雌雄：25 胎児：250 親動物及び児動物 ：体重増加抑制	親動物 P 雄：25 P 雌：100 F_1 雄：25 F_1 雌：25 F_2 雄：100 F_2 雌：100 児動物 F_1 雄：- F_1 雌：-

			加抑制等 母動物：体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響は認められない）	（繁殖能に対する影響は認められない）	胎児：低体重 （繁殖能に対する影響は認められない）	F_2雄：- F_2雌：- F_3雄：25 F_3雌：25 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響は認められない） （催奇形性は認められない）
1 世代繁殖試験	0、6、12.5、25		親動物：25 児動物：12.5 親動物及び児動物：毒性所見なし		親動物及び児動物：25 親動物及び児動物：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物：25 児動物：12.5 親動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制
3 世代繁殖試験及び 1 世代繁殖試験の総合評価			親動物及び児動物：12.5			

	発生毒性試験	0、18、90、450	母動物：18 胎児：90 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 （催奇形性は認められない）		母動物：18 胎児：90 母動物：不明 胎児：不明 （催奇形性は認められない）	母動物：18 胎児：90 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 （催奇形性は認められない）	母動物：18 胎児：90 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 （催奇形性は認められない）
マウス	26 か月間発がん性試験	0、6,000、10,000、16,000 ppm 雄：0、599、1,030、1,890 雌：0、634、1,080、1,880		一般毒性 雌雄：- 雌雄：体重増加抑制等 （雌雄で十二指腸の腺腫/ポリープ及び腺癌の和が増加）		雌雄：- 雌雄：十二指腸粘膜過形成等 （雌雄で十二指腸の腺腫及び腺癌の増加）	雌雄：- 雌雄：十二指腸腫瘍増加等 （雌雄で十二指腸の腺腫及び腺癌の増加）
	22 か月間発がん性試験	0、100、400、800、6,000 ppm 雄：0、15.1、60.9、123、925 雌：0、17.7、70.4、142、1,040		雌雄：120 雌雄：体重増加抑制等 （雌雄で小腸の良性及び悪性腫瘍が増加）	雄：61 雌：71 雌雄：不明 （十二指腸の腫瘍が増加）	雄：123 雌：70.4 雌雄：十二指腸のリンパ性浸潤等 （雌雄で十二指腸の腺癌及び腺腫が増加傾向）	雄：60.9 雌：70.4 雌雄：十二指腸の病理組織学的変化 （十二指腸の腫瘍が増加）

	80 週間発がん性試験	0、8,000、16,000 ppm 雌雄：0、900、2,400		一般毒性 雌雄：900 雌雄：体重増加抑制等 （雌雄で十二指腸の腺腫/ポリープ及び腺癌の合計が増加）		雌雄：900 雌雄：平均体重低下等 （雌雄で十二指腸の腫瘍が増加）	雌雄：- （十二指腸の腫瘍増加）
ウサギ	発生毒性試験①	0、6、12、25、60	母動物：12 胎児：25 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：12 胎児：25 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）	母動物及び胎児：25 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②	0、10、40、60	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異 （催奇形性は認められない）			母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異 （催奇形性は認められない）	母動物：10 胎児：40 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異 （催奇形性は認められない）

	発生毒性試験③	0、10、30、100	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異等 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異等 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：10 母動物及び胎児：不明 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：10 母動物：体重減少等 胎児：骨格変異 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異等 （催奇形性は認められない）
ハムスター	発生毒性試験	0、50、200、400				母動物及び胎児：200 母動物：死亡率増加等 胎児：低体重等	母動物：50 胎児：50 催奇形性：200 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、12.5、60.0、300			雌雄：300 雌雄：嘔吐等	雌雄：300 雌雄：毒性所見なし	雌雄：300 雌雄：毒性所見なし
サル	発生毒性試験	0、6.25、12.5、25.0				母動物及び胎児：12.5 母動物：流産等 胎児：吸収胚	母動物及び胎児：12.5 母動物：流産等 胎児：死亡

						（奇形は認められない）	（催奇形性は認められない）
ADI（cRfD）			NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.1	NOAEL:12.5 UF:100 CRfD:0.13	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：12.1 SF：100 ADI：0.121
ADI 設定根拠資料			ラット繁殖試験及びサル発生毒性試験	ラット 1 及び 3 世代繁殖試験	ウサギ発生毒性試験	ウサギ発生毒性試験	ラット 1 世代繁殖試験

注）　/：試験記載なし　　NOAEL：無毒性量　　UF：不確実係数　　cRfD：慢性参照用量　　SF：安全係数　　ADI：一日摂取許容量

*：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 51-1　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験		投与量 (mg/kg 体重)	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)
ラット	急性毒性試験		雄：0、100、1,000、3,160、5,630、10,000、15,000	雄：5,630 雄：体重減少
			5,000、6,500、7,800(雄) /7,200(雌)、8,300、10,800、14,000	雄：－ 雌：－ 雄：血尿及び下痢 雌：自発運動低下、下痢等
			雄；1,800、2,700、4,050、6,075、9,113 雌；1,690、2,197、2,856、3,713、4,827、6,275、8,157、10,604、13,786	雄：－ 雌：－ 雌雄：鼻漏、流涙、流涎及び軟便
マウス	一般薬理試験	一般状態(Irwin 法)	雄：0、300、1,000、3,000	雄：300 雄：自発運動低下及び軟便
		自発運動量	雄：0、300、1,000、3,000	雄：300 雄：自発運動低下
ウサギ	急性毒性試験		雄：0、100、1,000、3,160、10,000	雄：1,000 雄：死亡
ARfD				NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料				マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない

1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 51-2　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重/日）
ウサギ	発生毒性試験②	0、10、40、160	母動物：40 母動物：吸収胚数及び着床胚損失増加
	発生毒性試験③	0、10、30、100	母動物：30 胎　児：30 母動物：着床後損失割合及び死亡胚数増加 胎　児：外表異常、内臓異常、骨格異常
ハムスター	発生毒性試験①	0、50、200、400	母動物：200 胎　児：200 母動物：吸収胚増加及び生存胎児数減少 胎　児：尾の変形、全身浮腫、複合異常等
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験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。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

略称	化学名
B	cis-4-cyclohexene-1,2-dicarboximide
K	cis-6-cyano-3-cyclohexene-carboxylic acid
F	cis-6-carboxy-3-cyclohexene-carboxamide
L	cis-4-cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid
G	3-hydroxy-cis-1-carboxy-4-cyclohexene-carboxamide
E	9-aza-4-oxatricyclo (5,3,$0^{3,5}$)-decane-8,10-dione
I	4,5-dihydroxy-cis-cyclo-hexene-1,2-dicarboximide
C	3-hydroxy-cis-4-cyclo-hexene-1,2-dicarboximide
Ct	trans-3-hydroxy-cis-4-cyclo-hexene-1,2-dicarboximide
D	5-hydroxy-3-cyclohexene-1,2-dicarboximide
Dt	trans-5-hydroxy-3-cyclohexene-1,2-dicarboximide
M	phthalimide
N	dithiobis(methansulfonic acid)
O	S-oxy-dithiobis(methansulfonic acid)
P	thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid
Q	N-[Trichloromethylthio]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptane-2,3-dicarboximide
S	thiocarbonic acid
原体混在物１	

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C_{max}	最高濃度
DT_{50}	半減期
DT_{90}	90%消失時間
CMC	カルボキシメチルセルロース
GSH	還元型グルタチオン
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
TAR	総投与（処理）放射能
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小　麦 (露　地) (玄　麦) 平成19年度	1	2,000WP	4	14 21 28	0.22 0.09 0.03	0.22 0.09 0.03	0.27 0.10 0.04	0.26 0.10 0.04
	1			14 21 28	1.01 0.45 0.20	1.00 0.43 0.19	0.91 0.55 0.17	0.90 0.53 0.17
未成熟 とうもろこし (子実-外皮、ひげ、しんを除去) 平成15年度	1	0.4% 種子粉衣	1	69	<0.01	<0.01		
	1			69	<0.01	<0.01		
いんげんまめ (露　地) (子　実) 昭和46年度	1	933 WP	1	48			<0.04	<0.04
いんげんまめ (露　地) (子　実) 昭和48年度	1	1,330 WP	1 3 a	51 7	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005		
いんげんまめ (露　地) (子　実) 平成15年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・2,000 WP	3 a	28 42 56	<0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5	<0.25 <0.25 <0.25	<0.25 <0.25 <0.25
	1	・0.3% 種子粉衣 ・4,000 WP	3 a	28 42 56	<0.5 <0.5 <0.5	<0.5 <0.5 <0.5	<0.25 <0.25 <0.25	<0.25 <0.25 <0.25
はくさい (露　地) (可食部) 昭和48年度	1	2,670 WP	2 2 5 5	1 3 1 3	0.90 0.72 1.04 0.70	0.89 0.67 1.03 0.69	0.61 0.69 0.97 0.63	0.61 0.64 0.95 0.62
	1	2,000 WP	2 2 5 5	1 3 1 3	1.44 0.86 0.92 0.79	1.41 0.75 0.80 0.79	1.34 0.60 0.86 0.74	1.26 0.58 0.79 0.71
ごぼう (露　地) (根　部) 平成7年度	1	2,000 WP	5	14 21 28	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1			14 21 28	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
レタス (露　地) (茎　葉) 平成5年度	1	2,000 WP	5	3 7 14	0.312 1.10 0.200	0.308 0.107 0.196	0.231 1.25 0.202	0.219 1.23 0.200
	1			3 7 14	0.544 0.280 0.512	0.544 0.280 0.511	1.12 1.03 0.781	1.10 1.02 0.750

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (露　地) (鱗茎−外皮とひげ根を除く) 昭和46年度	1	2,130 WP	3	10			<0.01	<0.01
			3	20			<0.01	<0.01
			6	10			<0.01	<0.01
			6	20			<0.01	<0.01
	1	2,660 WP	4	10			<0.01	<0.01
			4	20			<0.01	<0.01
たまねぎ (露　地) (鱗茎−外皮とひげ根を除く) 平成9年度	1	2,660 WP	5	1	0.011	0.010	<0.005	<0.005
				3	0.008	0.008	0.013	0.070
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			1	0.021	0.020	0.019	0.018
				3	0.082	0.082	0.070	1.70
				7	0.012	0.012	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
葉たまねぎ (露　地) (可食部) 平成20年度	1	2,000 WP	5	3			2.68	2.58
				7			1.21	1.18
				14			0.13	0.12
				21			0.03	0.02
	1			3			3.39	3.28
				7			1.72	1.70
				14			0.35	0.35
				21			0.19	0.19
セルリー [b] (施　設) (茎部−根及び葉を除く) 平成元年度	1	2,000 WP	3	21	0.300	0.287	0.639	0.626
				30	0.167	0.160	0.230	0.228
				45	0.017	0.016	0.007	0.006
	1			21	2.90	2.81	1.80	1.79
				30	0.701	0.701	0.682	0.672
				44	0.011	0.010	0.029	0.028
トマト (施　設) (果　実) 平成6年度	1	・0.4%種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・1,330 ~1,670 WP (3~7 回目)	7 [a]	1	1.32	1.27	1.61	1.56
				3	0.959	0.950	0.946	0.922
				7	0.974	0.960	0.789	0.764
				14	0.658	0.654	0.594	0.579
	1			1	1.87	1.86	1.76	1.73
				3	2.71	2.69	2.07	2.05
				7	2.04	2.01	1.84	1.84
				14	1.20	1.19	0.794	0.792
	1	・0.4%種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・2,000 ~2,500 WP (3~7 回目)		1	1.44	1.44	1.32	1.28
				3	1.67	1.58	1.49	1.44
				7	1.57	1.54	1.58	1.58
				14	1.27	1.22	0.904	0.882
	1			1	1.28	1.25	1.39	1.36
				3	1.18	1.15	1.31	1.28
				7	1.26	1.24	1.23	1.18
				14	0.885	0.885	0.653	0.644
トマト (施　設) (果　実) 平成19年度	1	・0.4%種子粉衣 ・20,000 WP 灌注	7	1	1.26	1.20	1.33	1.32
				3	1.96	1.94	1.66	1.60
				7	1.93	1.90	1.99	1.97
				14	1.38	1.32	0.79	0.78

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	・3,000WP (2~7 回目)		1 3 7 14	0.59 0.39 0.39 0.30	0.58 0.39 0.39 0.30	0.46 0.48 0.60 0.40	0.44 0.48 0.58 0.38
ピーマン (施　設) (果実−へたを除く) 平成元年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注	2	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
な　す (施　設) (果実−へたを除く) 昭和59年度	1	2,500 WP	5	1 3 7	1.22 1.38 0.78	1.21 1.36 0.75	1.02 1.05 0.576	0.990 1.05 0.552
		3,330 WP		1 3 7	1.80 1.50 1.01	1.75 1.43 1.00	3.22 1.56 0.681	3.17 1.54 0.645
	1	2,500 WP		1 3 7	0.75 0.41 0.03	0.74 0.40 0.03	0.876 0.478 0.041	0.858 0.475 0.040
		3,330 WP		1 3 7	0.95 0.82 0.02	0.92 0.82 0.02	1.52 0.582 0.202	1.50 0.573 0.200
な　す (施　設) (果　実) 平成7年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP	2	70			<0.005	<0.005
	1			70			<0.005	<0.005
ししとう (露　地) (果　実) 平成19年度	1	20,000 WP	2	46			<0.01	<0.01
	1			46			<0.01	<0.01
甘長 とうがらし (施　設) (果　実) 平成22年度	1	20,000 WP 灌注	2	86 93 100	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1			86 93 100	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
きゅうり (施　設) (果　実) 平成6年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・1,330 ~3,330 WP (3~7 回目 散布)	7 a	1 3 7 14	1.10 0.713 0.132 <0.005	1.10 0.700 0.131 <0.005	0.800 0.882 0.191 <0.005	0.792 0.856 0.182 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
		・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・1,000 ~2,500 WP (3~7 回目 散布)		1 3 7 14	1.08 0.550 0.079 0.080	1.06 0.545 0.078 0.079	0.892 0.433 0.076 0.049	0.874 0.418 0.074 0.047
	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・3,330WP (3~7 回目 散布)		1 3 7 14	0.805 0.231 0.068 0.025	0.796 0.226 0.067 0.025	0.423 0.154 0.028 0.025	0.408 0.152 0.027 0.024
		・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・2,500WP (3~7 回目 散布)		1 3 7 14	0.533 0.128 0.037 0.029	0.530 0.128 0.036 0.028	0.422 0.122 0.022 0.032	0.412 0.120 0.022 0.032
かぼちゃ (施　設) (果実-果梗を除く) 平成元年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・3,000WP (3~7 回目 散布)	7[a]	14 21 30	0.919 0.549 0.139	0.903 0.524 0.136	0.912 2.07 0.121	0.903 2.04 0.120
	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・3,000WP (3,4 回目散 布) ・3,400 WP (5 回目散 布) ・3,600 WP (6,7 回目散 布)		14 21 30	0.028 0.065 0.085	0.028 0.062 0.083	0.052 0.017 0.058	0.052 0.017 0.057
しろうり (露　地) (果実-果梗を除く) 平成元年度	1	・0.4% 種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・2,500~ 4,000WP (3 回目以 降)	5 5 5 7[a] 7[a] 7[a]	7 14 21 7 14 21	0.051 0.012 <0.005 0.047 0.006 0.008	0.050 0.011 <0.005 0.046 0.006 0.008	0.074 0.018 0.006 0.086 0.029 0.012	0.068 0.018 <0.006 0.082 0.029 0.011

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
	1	・0.4%種子粉衣 ・10,000 WP 灌注 ・2,000WP (3 回目以降)	5	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	7	0.019	0.018	0.020	0.020
			7[a]	14	<0.005	<0.005	0.007	0.006
			7[a]	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
すいか (露　地) (可食部) 昭和51年度	1	6,000 WP	6[a]	1[a]	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			6[a]	3[a]	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			6[a]	7[a]	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		6[a]	1[a]	<0.005	<0.005	0.04	0.02
			6[a]	3[a]	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			6[a]	7[a]	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
すいか (施　設) (可食部) 平成7年度	1	・0.4%種子粉衣 ・20,000 WP 灌注	2	70			<0.005	<0.005
	1		2	70			<0.005	<0.005
メロン (施　設) (果実−果皮を除く) 平成元年度	1	・0.4%種子粉衣 ・20,000 WP 灌注 ・4,000 WP (3 回目以降)	5	1[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	3[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	7[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	1[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	3[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	7[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	3[a]	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			5	7[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			5	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	1[a]	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			7[a]	3[a]	0.009	0.008	0.006	0.006
			7[a]	7[a]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			7[a]	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施　設) (果実−果皮を除く) 平成15年度	1	0.4%種子粉衣	1	99	<0.01	<0.01		
	1		1	101	<0.01	<0.01		
ほうれんそう (施設) (茎葉－赤色根部を含み、ひげ根及び変質葉を除去) 平成22年度	1	1,830 WP	1	14	6.43	6.40	2.95	2.91
				21	0.02	0.02	0.02	0.02
				28	0.22	0.22	0.14	0.14
	1	1,800 WP		14	1.74	1.70	1.73	1.69
				21	0.10	0.10	0.08	0.08
				28	0.03	0.02	0.02	0.02
えだまめ (さ　や) 平成15年度	1	0.4%種子粉衣	1	67	<0.01	<0.01		
	1		1	68	<0.01	<0.01		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン 公的分析機関 最高値	平均値	社内分析機関 最高値	平均値
温　州 みかん (施　設) (果肉) 昭和57年度	1	6,670 WP	5	1 [a] 3 [a] 7 [a]	0.79 0.96 0.61	0.76 0.96 0.60	0.396 0.156 0.113	0.392 0.156 0.111
	1			1 [a] 3 [a] 4 [a]	1.40 0.40 0.28	1.39 0.40 0.28	0.310 0.065 0.046	0.304 0.064 0.046
温　州 みかん (施　設) (果皮) 昭和57年度	1	6,670 WP	5	1 [a] 3 [a] 7 [a]	11.2 17.6 20.8	11.2 16.8 20.8	9.92 15.7 18.9	9.84 15.2 18.6
	1			1 [a] 3 [a] 4 [a]	32.2 18.2 14.2	32.1 17.8 13.7	30.4 14.0 9.28	29.6 13.7 9.24
温　州 みかん (施　設) (ジュース) 昭和57年度	1	6,670 WP	5	7 [a]	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			4 [a]	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
りんご (無　袋) (果　実) 昭和46年度	1	50 WP/樹	4 9 [a]	77 56			0.06 0.09	0.06 0.08
りんご (無　袋) (果　実) 昭和47年度	1	・6,670 WP ・9,330 WP (3 回目以降)	13 [a]	1 3 5 10	0.019 0.018 0.041 0.008	0.018 0.018 0.039 0.008		
りんご (無　袋) (果　実) 平成3年度	1	8,000 WP	8 [a]	3 7 14 21	1.72 1.87 1.30 1.88	1.69 1.79 1.28 1.82		
	1	8,000 WP		3 7 14 21	1.67 4.30 2.22 1.53	1.61 4.24 2.12 1.50		
りんご (無　袋) (果　実) 平成8年度	1	6,000 WP	6	3 7 14 21	4.76 3.42 3.66 2.71	4.58 3.37 3.47 2.70	5.66 5.82 3.71 3.92	5.54 5.66 3.62 3.84
		8,000 WP		3 7 14 21	6.67 6.85 2.47 1.30	6.34 6.82 2.36 1.26	7.07 7.14 3.30 2.81	6.88 7.00 3.24 2.72
	1	6,000 WP		3 7 15 22	5.03 4.75 2.61 1.45	4.95 4.55 2.56 1.41	6.80 5.13 2.75 1.49	6.52 5.02 2.74 1.46
		8,000 WP		3 7 15 22	6.09 6.02 2.84 2.44	5.78 5.77 2.78 2.32	6.72 7.28 3.21 3.11	6.64 7.24 3.17 2.99

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無　袋) (果　実) 平成14年度	1	5,000 WP	6	3	3.06	2.91	2.15	2.15
				7	2.79	2.66	3.42	3.39
				14	2.10	2.09	3.93	3.87
				21	2.44	2.34	1.65	1.63
	1	6,000 WP		3	2.53	2.40	1.38	1.38
				7	1.47	1.40	1.28	1.27
				14	0.58	0.56	0.46	0.45
				21	0.33	0.33	0.61	0.60
りんご (無　袋) (果　実) 平成17年度	1	8,000 WP	6	3	1.81	1.76	1.28	1.28
				7	1.52	1.48	1.92	1.90
				14	0.74	0.73	1.33	1.32
				21	0.52	0.51	0.49	0.48
	1			3	3.95	3.92	3.14	3.08
				7	4.21	4.11	2.77	2.76
				14	1.85	1.82	1.19	1.16
				21	1.33	1.32	1.58	1.53
りんご (無　袋) (果　実) 平成18年度	1	8,000 WP	6	1	9.66	9.47	6.87	6.84
				3	3.17	3.14	3.28	3.28
				7	4.21	4.06	4.83	4.80
				14	2.76	2.66	3.97	3.90
	1	6,670 WP		1	2.26	2.17	2.53	2.48
				3	1.83	1.76	2.60	2.44
				7	1.53	1.52	2.63	2.49
				14	1.23	1.18	1.81	1.70
な　し (露地・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	6,670 WP	5	3			0.701	0.682
			5	7			0.504	0.504
			5	14			0.437	0.436
			7	3			1.05	1.04
			7	7			0.787	0.774
			7	14			0.640	0.620
			9	3			1.35	1.34
			9	7			1.00	0.994
			9	14			0.690	0.686
	1	5,330 WP	5	3			6.85	6.79
			5	7			1.86	1.80
			5	14			2.25	2.25
			7	3			5.31	5.24
			7	7			2.64	2.58
			7	14			2.57	2.54
			9	3			6.22	6.16
			9	7			1.85	1.80
			9	14			2.57	2.56
な　し (無　袋) (果　実) 平成14年度	1	5,330 WP	9	3	4.22	4.06	1.46	1.46
				7	4.56	4.51	1.13	1.13
				14	1.31	1.26	0.86	0.86
	1			3	2.25	2.24	1.71	1.70
				7	2.05	1.98	1.06	1.05
				14	1.75	1.69	0.77	0.77

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
な　し (無　袋) (果　実) 平成18年度	1	4,000 WP	9	3 7 14 21	3.40 3.07 1.44 1.10	3.31 3.01 1.44 1.04	3.37 3.31 1.56 1.10	3.26 3.13 1.55 1.06
な　し (無　袋) (果　実) 平成17年度	1	4,670 WP	9	3 7 14 21	1.66 1.58 0.05 0.24	1.64 1.54 0.05 0.23	2.34 1.64 0.42 <0.05	2.33 1.58 0.40 <0.05
も　も (露地・無袋) (果　肉) 昭和50年度	1	8,000 WP	8 a	2 5 10	1.11 1.34 0.318	1.06 1.31 0.295	0.160 0.036 0.018	0.16 0.04 0.02
	1	4,000 WP	8 a	1 5 10	0.934 <0.004 <0.004	0.893 <0.004 <0.004	0.038 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01
も　も (露地・無袋) (果　肉) 昭和56年度	1	8,000 WP	6 a	1 3 7	0.210 0.208 0.576	0.207 0.204 0.550		
	1	5,330 WP	6 a	1 3 7	0.354 0.268 0.209	0.351 0.268 0.209		
あんず (果　実) 平成10年度	1	100 WP	3	7 a 14 a 21			0.634 0.465 0.471	0.624 0.453 0.466
	1	3,500 WP	3	7 a 14 a 21			5.71 5.33 1.78	5.70 5.28 1.78
う　め (露地・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	6,670 WP	3 3 5 a	14 a 21 14 a			0.960 0.813 2.99	0.954 0.805 2.96
	1	6,670 WP	3 3 5 a	14 a 21 14 a			1.29 1.84 2.62	1.27 1.83 2.61
う　め (果実−果梗及び核を除く) 平成16年度	1	2,000 WP	3	7 a 14 a 21	5.51 3.14 1.02	5.32 3.01 1.00	5.26 2.92 0.82	5.20 2.76 0.82
	1	6,000 WP	3	7 a 14 a 21	5.55 3.51 1.93	5.43 3.34 1.91	4.65 4.47 1.72	4.50 4.46 1.71
おうとう (果実−核を除く、果皮を含む) 昭和55年度	1	・5,000 WP ・7,000 WP (2回目以降)	4 3 2	7 14 20	0.27 0.12 0.06	0.26 0.12 0.06	0.50 0.20 0.12	0.49 0.20 0.12
	1	5,000 WP	4 3 2	7 14 20	2.60 1.79 0.13	2.57 1.73 0.12	4.62 3.08 0.22	4.60 3.08 0.22
おうとう (施　設) (果　実) 平成2年度	1	7,000 WP	4 4 5 5	14 21 14 21	1.37 0.712 1.82 0.633	1.30 0.707 1.73 0.628	1.56 0.906 2.32 1.50	1.49 0.889 2.28 1.42

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		4	14	0.670	0.656	0.810	0.784
			4	21	0.572	0.544	0.648	0.636
			5	14	0.784	0.772	1.54	1.50
			5	21	0.418	0.402	0.543	0.532
	1	5,600 WP	5	14	1.52	1.48	2.25	2.20
				21	0.935	0.893	1.03	0.992
	1			14	0.715	0.688	1.25	1.24
				21	0.274	0.262	0.268	0.252
おうとう (施　設) (果　実) 平成17年度	1	5,000 WP	5	3			3.98	3.86
				7			2.07	2.03
				14			0.44	0.44
				21			0.65	0.64
	1			3			2.74	2.66
				7			1.92	1.88
				14			0.63	0.62
いちご (施　設) (果　実) 平成7年度	1	1,500 WP	2	21 [a]	0.882	0.842	0.618	0.598
			2	30	0.264	0.254	0.200	0.198
			2	45	0.027	0.026	0.017	0.016
			3	21 [a]	0.875	0.852	0.862	0.862
			3	30	0.429	0.426	0.477	0.476
			3	45	0.057	0.056	0.043	0.042
いちご (施　設) (果　実) 平成6年度	1	2,000 WP	2	21 [a]	0.446	0.440	0.323	0.312
			2	30	0.181	0.180	0.138	0.134
			2	45	0.024	0.024	0.023	0.023
			3	21 [a]	0.623	0.620	0.367	0.363
			3	30	0.223	0.216	0.182	0.182
			3	45	0.072	0.072	0.035	0.034
ブルーベリー 品種：エリオット (露　地) (果　実) 平成22年度	1	10,560 WP	2	21	4.3	4.2		
				30	3.0	3.0		
				45	0.5	0.4		
ブルーベリー 品種：ジャージー (露　地) (果　実) 平成22年度	1	10,560 WP	2	21	7.0	6.8		
				30	5.1	5.1		
				45	0.7	0.6		
ぶどう 品種：デラウェア (果　実) 昭和46年度	1	2,500 WP	3 [a]	23 [a]			0.480	0.429
			5 [a]	15 [a]			0.571	0.464
ぶどう 品種：デラウェア (果　実) 昭和48年度	1	3,000 WP	3 [a]	27 [a]			0.68	0.65
			5 [a]	13 [a]			1.69	1.62

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう 品種：ナイアガラ (露地・無袋) (果　実) 昭和61年度	1	3,000 WP	1	3 a	8.97	8.88	9.35	9.12
			1	7 a	4.76	4.68	4.84	4.80
			1	14 a	1.85	1.79	2.18	2.17
			1	21 a	1.10	1.07	1.46	1.40
			5 a	3 a	33.6	33.1	38.2	38.0
			5 a	7 a	16.9	16.6	21.6	21.4
			5 a	14 a	8.90	8.76	11.4	11.2
			5 a	21 a	8.58	8.30	-	-
			7 a	3 a	44.5	43.4	43.2	42.3
			7 a	7 a	20.9	20.5	22.0	21.9
			7 a	14 a	12.6	12.3	13.0	13.0
			7 a	21 a	9.03	8.91	11.3	11.3
ぶどう 品種：キャンベル (露地・無袋) (果　実) 昭和61年度	1	3,000 WP	1	3 a	1.70	1.67	1.97	1.94
			1	7 a	2.88	2.76	2.52	2.48
			1	14 a	0.76	0.76	0.820	0.812
			1	21 a	0.74	0.72	0.458	0.457
			5 a	3 a	2.31	2.24	2.86	2.85
			5 a	7 a	2.65	2.56	4.08	4.03
			5 a	14 a	1.69	1.65	2.63	2.62
			5 a	21 a	1.10	1.06	2.81	2.78
			7 a	3 a	4.72	4.67	5.50	5.34
			7 a	7 a	2.66	2.64	3.36	3.29
			7 a	14 a	3.66	3.56	3.16	3.14
			7 a	21 a	2.05	1.98	1.16	1.15
ぶどう 品種：巨峰 (果　実) 昭和62年度	1	3,000 WP	2	3 a			3.98	3.90
			2	7 a			1.66	1.64
			2	14 a			3.46	3.45
			2	21 a			2.16	2.09
			3 a	3 a			5.80	5.72
			3 a	7 a			5.57	5.52
			3 a	14 a			3.26	3.18
			3 a	21 a			3.74	3.73
			5 a	3 a			4.62	4.54
			5 a	7 a			3.67	3.64
			5 a	14 a			3.00	2.98
			5 a	21 a			3.72	3.66
ぶどう 品種：巨峰 (露地・無袋) (果　実) 昭和62年度	1	3,000 WP	2	3 a			3.36	3.35
			2	7 a			1.94	1.90
			2	14 a			2.84	2.83
			2	21 a			2.19	2.15
			3 a	3 a			5.36	5.26
			3 a	7 a			3.19	3.16
			3 a	14 a			3.48	3.43
			3 a	21 a			3.60	3.53
			5 a	3 a			4.79	4.74
			5 a	7 a			5.26	5.25
			5 a	14 a			4.37	4.32
			5 a	21 a			3.14	3.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう 品種：デラウェア (露地・無袋) (果　実) 昭和62年度	1	2,500 WP	2	3 a			3.74	3.74
			2	7 a			2.54	2.52
			2	14 a			1.99	1.96
			2	21 a			1.67	1.67
			3 a	3 a			3.44	3.37
			3 a	7 a			2.38	2.34
			3 a	14 a			2.56	2.55
			3 a	21 a			1.72	1.70
			5 a	3 a			5.48	5.44
			5 a	7 a			4.90	4.83
			5 a	14 a			3.43	3.43
			5 a	21 a			3.30	3.28
ぶどう 品種：ブラック オリンピア (施設・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	3,000 WP	2	14 a			3.79	3.75
			2	21 a			2.76	2.75
			2	30			1.78	1.76
			3 a	14 a			2.55	2.54
			3 a	21 a			1.23	1.22
			3 a	30			1.88	1.86
			5 a	14 a			3.67	3.63
			5 a	21 a			2.75	2.74
			5 a	30			2.10	2.09
ぶどう 品種：巨峰 (施設・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	3,000 WP	2	14 a			1.03	1.02
			2	21 a			0.534	0.524
			2	30			0.647	0.643
			3 a	14 a			0.692	0.688
			3 a	21 a			0.896	0.880
			3 a	30			0.792	0.786
			5 a	14 a			2.69	2.66
			5 a	21 a			2.66	2.64
			5 a	30			1.08	1.06
ぶどう 品種：デラウェア (施設・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	3,000 WP	2	14 a			4.11	3.91
			2	21 a			2.61	2.60
			2	30			2.53	2.44
			3 a	14 a			4.53	4.39
			3 a	21 a			6.16	6.11
			3 a	30			6.37	6.34
			5 a	14 a			9.44	9.16
			5 a	21 a			10.8	10.8
			5 a	30			7.88	7.72
ぶどう 品種：デラウェア (露地・無袋) (果　実) 昭和63年度	1	3,000 WP	2	14 a			5.68	5.66
			2	21 a			3.76	3.67
			2	30			2.93	2.88
			3 a	14 a			7.10	7.08
			3 a	21 a			8.55	8.54
			3 a	30			7.18	7.09
			5 a	14 a			8.05	7.82
			5 a	21 a			9.45	9.41
			5 a	30			9.77	9.72

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう 品種：デラウェア (施設・無袋) (果　実) 平成18年度	1	3,000 WP	2	30 45 60 75	2.27 1.98 0.11 <0.05	2.24 1.88 0.10 <0.05	4.60 2.95 0.14 <0.05	4.49 2.90 0.14 <0.05
ぶどう 品種：巨峰 (施設・無袋) (果　実) 平成18年度	1	5,000 WP	2	30 45 60 75	0.64 0.20 0.47 0.06	0.63 0.20 0.46 0.06	0.28 0.07 0.25 0.06	0.28 0.06 0.24 0.06
か　き 品種：松本早生富有 (露地・無袋) (果　実) 平成7年度	1	6,670 WP	5	39 54 89	0.085 0.147 0.154	0.080 0.145 0.153	0.166 0.239 0.155	0.164 0.232 0.149
か　き 品種：富有 (露　地) (果　実) 平成7年度	1	6,670 WP	5	42 56 89	0.231 0.356 0.038	0.230 0.350 0.037	0.285 0.200 0.026	0.283 0.200 0.026
か　き 品種：次郎 (露地・無袋) (果　実) 平成8年度	1	6,670 WP	5	7 14 21 29	1.20 1.16 1.51 1.21	1.18 1.13 1.46 1.20	2.24 1.57 1.70 1.22	2.14 1.54 1.68 1.22
か　き 品種：富有 (露地・無袋) (果　実) 平成8年度	1	6,670 WP	5	7 14 21 30	1.71 1.03 0.761 0.676	1.70 1.00 0.759 0.648	1.39 0.704 0.318 0.343	1.36 0.666 0.317 0.338
パパイヤ (施　設) (果実 - へた及び種子を除く) 平成3年度	1	4,000 WP	1 1 1 2 2 2 3 3 3	7 14 21 7 14 21 7 14 21	0.505 0.219 0.158 0.958 0.593 0.553 1.98 1.07 1.01	0.495 0.218 0.153 0.929 0.591 0.546 1.89 1.07 1.00		
パパイヤ (施　設) (果実 - へた及び種子を除く) 平成4年度	1	4,000 WP	1 1 1 2 2 2 3 3 3	7 14 21 7 14 21 7 14 21	2.41 1.15 1.06 3.73 2.05 1.13 3.43 2.27 2.32	2.30 1.15 1.04 3.54 2.04 1.13 3.30 2.23 2.26		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					キャプタン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
パイナップル （露　地） （果　肉） 昭和54年度	1	6,400 WP	1	10 [a]	0.122	0.116	0.010	0.010
			1	21	0.071	0.070	<0.008	<0.008
			2	10 [a]	0.355	0.336	0.013	0.012
			2	21	0.061	0.056	<0.008	<0.008
			3	10 [a]	0.379	0.370	0.075	0.074
			3	21	0.247	0.236	0.010	0.010
	1		1	10 [a]	0.142	0.128	0.013	0.012
			1	21	0.082	0.080	<0.008	<0.008
			2	10 [a]	0.196	0.191	0.032	0.031
			2	21	0.141	0.117	<0.008	<0.008
			3	10 [a]	0.544	0.535	0.074	0.070
			3	21	0.125	0.112	<0.008	<0.008
マンゴー （施　設） （果実 - へた及び種子を除く） 平成3年度	1	8,000 WP	1	7	0.260	0.258		
			1	14	0.263	0.249		
			1	21	0.154	0.149		
			2	7	1.02	0.997		
			2	14	0.334	0.328		
			2	21	0.177	0.175		
			3	7	1.97	1.89		
			3	14	0.305	0.300		
			3	21	0.152	0.150		
	1		1	7	0.284	0.269		
			1	14	0.110	0.110		
			1	21	0.019	0.019		
			2	7	0.382	0.376		
			2	14	0.154	0.153		
			2	21	0.069	0.068		
			3	7	0.681	0.659		
			3	14	0.225	0.221		
			3	21	0.055	0.054		

注）WP：水和剤

・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は該当箇所に [a] を付した。

・現在の登録申請外の作物は、作物名に [b] を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：畜産物残留試験成績＞

①去勢牛

牛組織内の代謝物 B 濃度（μg/g）

投与群 (ppm)	開始後 日数	筋肉		脂肪		腎臓		肝臓	
100	21	0.11	0.21	0.09	0.11	0.08	0.25	0.10	0.22
	42	0.07	0.14	0.18	0.07	0.19	0.13	0.28	0.31
	63	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
600	21	0.72	0.19	0.78	0.19	0.88	0.17	0.20	1.30
	42	1.40	0.93	0.59	1.00	1.40	1.90	1.80	2.70
	63	0.30	0.10	0.16	0.05	0.41	0.26	0.36	0.12
1,200	21	5.0	6.2	8.1	9.3	10.5	7.2	10.0	9.5
	42	4.3	9.2	9.2	3.5	3.6	9.5	5.9	14.4
	63	4.0	8.7	0.59	2.0	3.6	11.2	6.0	2.3
	回復 21 日目	<0.05		<0.05		<0.05		0.05, <0.05	

②泌乳牛-1

キャプタン、代謝物 B 及び C の各組織における残留濃度（μg/g）

薬　量 (ppm)	サンプリング (日)	キャプタン	B	C	キャプタン	B	C
		脂　肪			心臓		
100	21	0.00	0.03	0.01	0.02	0.12	0.02
	29	0.00	0.03	0.01	0.00	0.01	0.00
	32	0.00	0.11	0.04	0.00	0.00	0.00
600	21	0.00	0.97	0.08	0.00	2.7	0.16
	29	0.00	0.39	0.13	0.00	0.65	0.01
	32	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
1,200	21	0.00	4.00	0.12	0.02	13	0.16
	29	0.00	1.1	0.24	0.00	3.0	0.03
	32	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
		腎臓			肝臓		
100	21	0.00	0.04	0.02	0.00	0.06	0.01
	29	0.00	0.02	0.00	0.00	0.01	0.00
	32	0.00	0.03	0.00	0.00	0.01	0.00
600	21	0.00	1.8	0.05	0.00	0.83	0.02
	29	0.00	0.52	0.18	0.00	0.85	0.06
	32	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00
1,200	21	0.00	7.5	0.18	0.00	8.2	0.05
	29	0.00	4.1	0.58	0.00	3.1	0.27
	32	0.01	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00
		筋　肉					
100	21	0.00	0.09	0.01			
	29	0.00	0.01	0.00			
	32	0.01	0.01	0.00			
600	21	0.00	2.8	0.06			
	29	0.01	0.78	0.05			

	32	0.00	0.00	0.00
1,200	21	0.00	12	0.19
	29	0.00	3.5	0.29
	32	0.00	0.00	0.00

*：数値は 2 連の平均値

③泌乳牛-2

乳汁及び組織中に認められた代謝物の濃度

乳汁及び組織	投与量 (ppm)	残留量（μg/g）				キャプタン当量 (μg/g)
		B	Ct	Dt	合計	
乳汁	0	*	*	*	*	*
	10	*	0.02	*	0.02	0.04
	30	0.03	0.06	*	0.09	0.17
	100	0.20	0.23	0.04	0.47	0.89
脂肪	0	*	*	*	*	*
	10	*	*	*	*	*
	30	0.03	*	*	0.03	0.06
	100	0.08	0.03	*	0.11	0.21
腎臓	0	*	*	*	*	*
	10	0.02	0.02	*	0.04	0.08
	30	0.09	0.09	0.02	0.20	0.38
	100	0.25	0.27	0.07	0.59	1.11
肝臓	0	*	*	*	*	*
	10	0.02	*	*	0.02	0.04
	30	0.12	0.04	*	0.16	0.31
	100	0.31	0.11	*	0.42	0.82
筋肉	0	*	*	*	*	*
	10	0.02	0.02	*	0.04	0.08
	30	0.07	0.06	0.01	0.14	0.27
	100	0.24	0.18	0.04	0.46	0.88

*：定量限界（0.01 μg/g）未満

乳汁中の代謝物の残留量（平均値）（μg/g）

投与量	投与日	B	Ct	Dt
0 ppm	-1	*	*	*
	1	*	*	*
	4	*	*	*
	7	*	*	*
	10	0.009	*	*
	14	*	*	*
	21	*	*	*
	28	*	*	*
	30	*	*	*
	32	NA	NA	NA
	35	NA	NA	NA
10 ppm	-1	*	*	*

	1	0.008	0.023	*
	4	*	0.020	*
	7	0.006	0.020	*
	10	0.006	0.020	*
	14	0.006	0.020	*
	21	0.008	0.020	*
	28	0.006	0.018	*
	30	*	*	*
	32	*	*	*
	35	*	*	*
30 ppm	-1	*	*	*
	1	0.028	0.083	0.013
	4	0.020	0.063	0.006
	7	0.025	0.063	0.009
	10	0.016	0.060	0.008
	14	0.030	0.060	0.006
	21	0.030	0.060	0.006
	28	0.030	0.063	*
	30	0.010	*	*
	32	*	*	*
	35	*	*	*
100 ppm	-1	*	*	*
	1	0.153	0.310	0.060
	4	0.160	0.245	0.035
	7	0.298	0.265	0.035
	10	0.190	0.183	0.025
	14	0.173	0.200	0.030
	21	0.198	0.210	0.033
	28	0.208	0.225	0.035
	30	0.020	0.100	*
	32	*	*	*
	35	*	*	*

*：定量限界（0.01 μg/g 未満）。但し、平均値の計算では 0.005 とみなした。
NA：1 頭も測定されなかった。

④ブタ、ブロイラー及び採卵鶏

各組織におけるキャプタンの残留濃度（μg/g）

投与量	ブタ					ブロイラー					採卵鶏
(ppm)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	卵黄
5	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
10	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
40	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01

＜参照＞

1　諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2　7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3　食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
4　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）
5　食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安 0625003 号）
6　JMPR: "CAPTAN", Pesticide residues in food-1995 evaluations. Part II. Toxicology.
7　JMPR: "CAPTAN (addendum)", Pesticide residues in food – 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues.
8　EPA: Amendment to the 1999 Captan RED,2004
9　EPA:CAPTAN: Fourth Report of the Cancer Assessment Review Committie,2004
10　食品健康影響評価について（平成 21 年 12 月 14 日付け厚生労働省発食安 1214 第 2 号）
11　農薬抄録「キャプタン」（殺菌剤）（2008 年 8 月 18 日改訂）：アリスタライフサイエンス株式会社、未公表
12　キャプタン剤の作物残留性に関する試験成績（小麦、りんご、おうとう、ぶどう）：アリスタライフサイエンス株式会社、未公表
13　食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 20 日付け 24 消安第 3062 号）
14　有害物質の畜産物中への移行残留調査報告書：社団法人日本科学飼料学会、2005 年、未公表
15　JMPR: Pesticide Residues in Food - 2000: Evaluations 2000. Part 1 – Residues
16　農薬抄録「キャプタン」（殺菌剤）（2013 年 1 月 31 日改訂）：アリスタライフサイエンス株式会社、未公表
17　キャプタン剤の作物残留性に関する試験成績（ほうれんそう）：アリスタライフサイエンス株式会社、2013 年、未公表
18　JMPR: CAPTAN, Pesticide residues in food – 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues.
19　EFSA: Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance captan, 2009

20 FENG JY and LIN BY. Cytogenetic Effects of an Agricultural Antibiotic, Captan, on Mouse Bone Marrow and Testicular Cells. Environmental Research, 43(1987)359-363
21 H.TEZUKA, S. TERAMOTO, M. KANEDA, R. HENMI, N. MURAKAMI and Y. SHIRASU. CYTOGENETIC AND DOMINANT LETHAL STUDIES ON CAPTAN. Mutation Research, 57(1978)201-207
22 EPSTEIN SS., ARNOLD E., ANDREA J., Bass W. and BISHOP Y. Detection of Chemical Mutagens by the Dominant Lethal Assay in the Mouse. Toxicology and Applied Pharmacology, 23(1972)288-325
23 Investigation of effects on bone marrow chromosomes of the rat after sub-acute oral administration：Life science research、1979 年、未公表
24 農薬抄録「キャプタン」（殺菌剤）（2016 年 9 月 4 日改訂）：アリスタライフサイエンス株式会社、一部公表
25 雄マウスにおける小腸及び胃での経時的変化（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory（英国）、1996 年、未公表

厚生労働省発生食 1004 第２号
平 成 ２９ 年 １０ 月 ４ 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋 田 充 殿

厚生労働大臣 加 藤 勝 信

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アミノシクロピラクロル
農薬エトフェンプロックス
動物用医薬品スペクチノマイシン
農薬フェンブコナゾール
動物用医薬品プレドニゾロン
農薬プロピコナゾール

平成 29 年 11 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 10 月 4 日付け厚生労働省発生食 1004 第２号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくフェンブコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フェンブコナゾール

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：フェンブコナゾール[Fenbuconazole (ISO)]

（２）用　途：殺菌剤

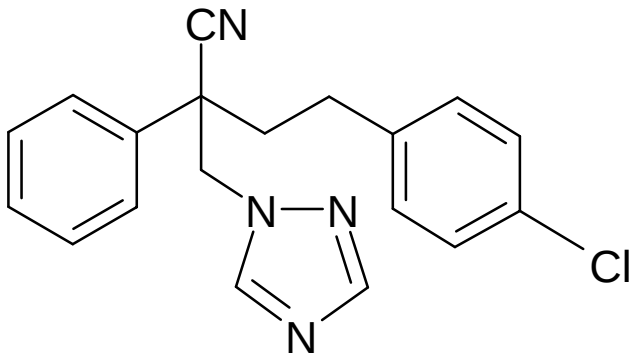
トリアゾール系殺菌剤である。菌類の細胞膜を構成する主要成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより菌類の生育を阻害すると考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

(*RS*)-2-[(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methyl]-4-(4-chlorophenyl)-2-phenylbutanenitrile (IUPAC)

1*H*-1,2,4-Triazole-1-propanenitrile, α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-phenyl- (CAS：No. 114369-43-6)

（４）構造式及び物性



*R*体：*S*体 = 1:1

分 子 式	$C_{19}H_{17}ClN_4$
分 子 量	336.82
水溶解度	3.77×10^{-3} g/L (25℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 3.22 (25℃)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（１）国内での使用方法

①　22.0%フェンブコナゾールフロアブル

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
りんご	赤星病	8000～12000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
	黒星病 うどんこ病	5000～12000倍					
	ﾓﾆﾘｱ病	5000倍					
	褐斑病 黒点病 すす点病 すす斑病	10000倍					
な　し	黒星病	5000～12000倍		収穫７日前まで			
	赤星病	8000～12000倍					
	輪紋病	5000倍					
	うどんこ病	5000～10000倍					
かき	炭疽病 うどんこ病 落葉病	5000倍			2回以内		2回以内
も　も	黒星病 灰星病			収穫前日まで	4回以内		4回以内
おうとう	灰星病 幼果菌核病				2回以内		2回以内
ネクタリン	黒星病 灰星病				4回以内		4回以内
すもも	灰星病						
うめ	黒星病 すす斑病				2回以内		2回以内
あんず	灰星病			収穫21日前まで			
ぶどう	黒とう病 うどんこ病 灰色かび病 褐斑病	8000倍		収穫30日前まで	3回以内		3回以内

① 22.0%フェンブコナゾールフロアブル（つづき）

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
ブルーベリー	灰色かび病	8000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで	1回	散布	1回
茶	炭疽病 褐色円星病	5000～8000倍	200～400 L/10 a	摘採７日前まで	2回以内	散布	2回以内
	もち病 網もち病	5000倍					

② 2.2%フェンブコナゾール・62.5%マンゼブ水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
りんご	ﾓﾆﾘｱ病 黒点病 赤星病 褐斑病 斑点落葉病 うどんこ病 黒星病 すす点病 すす斑病	500倍	200～700 L/10 a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
なし	黒星病 褐色斑点病						
ぶどう	黒とう病	1000倍		収穫45日前まで	2回以内		

③ 12.5%フェンブコナゾール乳剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
てんさい	褐斑病	200倍	25 L/10 a	収穫14日前まで	4回以内	散布	4回以内
		800～1000倍	100～200 L/10 a				
	葉腐病						
小麦	雪腐小粒菌核病	500～1000倍	60～150 L/10 a	根雪前	2回以内		2回以内
だいず	紫斑病	800～1000倍	100～300 L/10 a	収穫７日前まで	4回以内		4回以内
たまねぎ	灰色かび病 小菌核病	800倍		収穫前日まで	3回以内		3回以内

④　7.8%フェンブコナゾール・66.5%マンゼブ水和剤

作物名	適　用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙを含む農薬の総使用回数
てんさい	褐斑病	500 倍	100～300 L/10 a	収穫 21 日前まで	4 回以内	散布	4 回以内

（2）海外での使用方法

①　240 g ai/L フェンブコナゾールフロアブル（米国）

作物名	適　用	一回使用量	使用時期	使用方法	使用回数
アーモンド	Blossom blight	67～105 g ai/ha	収穫160日前まで	散布	3回以内
かんきつ	Greasy spot Scab Sooty mold	135 g ai/ha	収穫当日まで		
アプリコット	Blossom blight Fruit brown spot	105 g ai/ha			8回以内
おうとう	Leaf spot				
もも	Scab				
プラム	Blossom blight				4回以内

ai：active ingredient（有効成分）

②　75%フェンブコナゾール水溶剤（米国）

作物名	適　用	一回使用量	使用時期	使用方法	使用回数
ブルーベリー	Mummy berry disease	140 g ai/ha	収穫30日前まで	散布	4回以内
アプリコット	Blossom blight Fruit brown rot		収穫前日まで		7回以内
おうとう	Blossom blight Fruit brown rot Black knot				
もも ネクタリン	Blossom blight Fruit brown rot				
プラム	Blossom blight Fruit brown rot Black knot				

3．作物残留試験

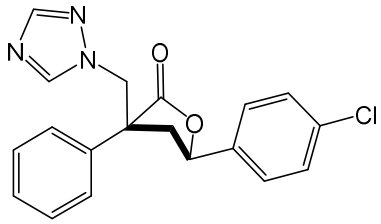
（1）分析の概要

①　分析対象物質

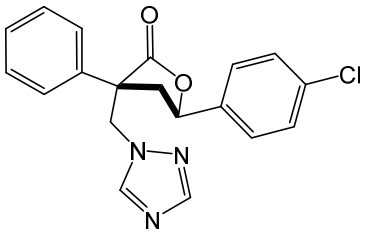
・フェンブコナゾール

・シス-5-（4-クロロフェニル）-ジヒドロ-3-フェニル-3-（1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル）-2-3*H*-フラノン（ラクトンA体）（以下、代謝物Baという）

・トランス-5-（4-クロロフェニル）-ジヒドロ-3-フェニル-3-（1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル）-2-3*H*-フラノン（ラクトンB体）（以下、代謝物Bbという）



代謝物Ba（ラクトンA体）



代謝物Bb（ラクトンB体）

② 分析法の概要

試料からメタノール又はアセトンで抽出した後、酢酸エチル又はジクロロメタンに転溶する。フロリジル及びシリカゲルカラムを用いて精製し、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FTD）で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、C_{18}カラム又はグラファイトカーボン/PSA 積層カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

なお、国内作物残留試験では、代謝物Ba及び代謝物Bbの分析値はいずれも換算係数0.95を用いてフェンブコナゾール濃度に換算した値として示した。

定量限界：フェンブコナゾール　0.003～0.02 mg/kg
代謝物Ba及び代謝物Bb　0.003～0.02 mg/kg（フェンブコナゾール換算濃度）

（２）作物残留試験結果

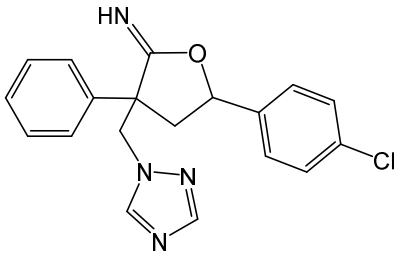
国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2を参照。

４．畜産物における推定残留濃度

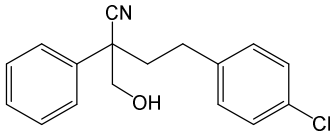
（１）分析の概要

① 分析対象物質

・フェンブコナゾール
・代謝物Ba及び代謝物Bb
・シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-フェニル-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H*-フラニミン
（以下、代謝物Cという）
・α-(ヒドロキシメチル)-α-フェニル-4-クロロベンゼンブタンニトリル
（以下、代謝物Pという）



代謝物 C



代謝物 P

② 分析法の概要

筋肉、乳及び鶏卵はメタノールで抽出した後、ヘキサン・水混液を加えて分配し、水層を採る。脂肪は *n*-ヘキサンで抽出した後、メタノール・水混液を加えて分配し、水層を採る。ジクロロメタンに転溶した後、シリカゲルカラムで分画する。代謝物 P の画分はフロリジルカラムを用いて精製した後、GC-NPD で定量する。フェンブコナゾール、代謝物 Ba 及び代謝物 Bb の画分は C_{18} カラムを用いて精製した後、GC-NPD で定量する。なお、代謝物 C は代謝物 Ba 及び代謝物 Bb として定量される。

定量限界：	フェンブコナゾール	0.01 mg/kg
	代謝物 Ba 及び代謝物 Bb	0.01 mg/kg
	代謝物 C	0.01 mg/kg
	代謝物 P	0.05 mg/kg

（２）家畜残留試験(動物飼養試験)

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（3 頭/群）に対して、6.5、19.5 及び 65 ppm のフェンブコナゾールを含む飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるフェンブコナゾール、代謝物 Ba、代謝物 Bb、代謝物 C 及び代謝物 P（脂肪、肝臓及び腎臓のみ）の濃度を GC-NPD で測定した。乳については、投与開始後 1、4、7、10、14、21、24、28、31 日目に搾乳したものについてフェンブコナゾール、代謝物 Ba、代謝物 Bb 及び代謝物 C の濃度を GC-NPD で測定した。結果は表 1 を参照。

表 1.乳牛の組織中の残留濃度(mg/kg)

	フェンブコナゾールのみ[注)]	フェンブコナゾール、代謝物 Ba、代謝物 Bb、代謝物 C 及び代謝物 P（脂肪、肝臓及び腎臓のみ）の総計		
	6.5 ppm 投与群	6.5 ppm 投与群	19.5 ppm 投与群	65 ppm 投与群
筋肉	0.01 （最大） <0.01 （平均）	0.01 （最大） NQR （平均）	NQR （最大） NQR （平均）	0.02 （最大） NQR （平均）
脂肪	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	NQR （最大） NQR （平均）	NQR （最大） NQR （平均）	0.06 （最大） NQR （平均）
肝臓	0.09 （最大） 0.06 （平均）	0.09 （最大） 0.06 （平均）	0.20 （最大） 0.15 （平均）	0.68 （最大） 0.46 （平均）
腎臓	<0.01 （最大） <0.01 （平均）	NQR （最大） NQR （平均）	NQR （最大） NQR （平均）	NQR （最大） NQR （平均）
乳	<0.01 （平均）	NQR （平均）	NQR （平均）	NQR （平均）

定量限界：0.01 mg/kg（フェンブコナゾール、代謝物 Ba、代謝物 Bb、代謝物 C）
0.05 mg/kg（代謝物 P）
NQR：上記の定量限界において、定量可能な残留濃度が得られなかったことを示す。
注）2009 年の JMPR での再評価時の値を示す（推定残留濃度算出に使用した 6.5 ppm 投与群のみ記載）。

上記の結果に関連して、JMPRでは肉牛及び乳牛におけるMDB[注1)]をいずれも6.2 ppm、肉牛及び乳牛のSTMR dietary burden[注2)]をそれぞれ2.1 ppm及び2.0 ppmと評価している。

注1）最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。
注2）平均的飼料由来負荷（STMR dietary burden又はmean dietary burden）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 採卵鶏を用いた残留試験

採卵鶏（10羽/群）に対して、飼料中濃度として0.12、0.34、1.13 ppmに相当する量のフェンブコナゾールを含むゼラチンカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉（大腿筋、胸筋）、脂肪（腹腔内脂肪及び皮下脂肪）及び肝臓に含まれるフェンブコナゾール、代謝物Ba、代謝物Bb、代謝物C及び代謝物P（肝臓のみ）の濃度をGC-NPDで測定した。鶏卵については投与開始後1、3、7、10、14、18、21、25、28日に採卵し、フェンブコナゾール、代謝物Ba、代謝物Bb及び代謝物Cの濃度をGC-NPDで測定した。

結果は、全ての測定試料で定量限界未満であった（定量限界：0.01 mg/kg（フェンブコナゾール、代謝物Ba、代謝物Bb、代謝物C）、0.05 mg/kg（代謝物P））。

上記の結果に関連して、JMPRでは採卵鶏のMDBは0.31 ppm、STMR dietary burdenを0.13 ppmと評価している。

（3）推定残留濃度

牛及び鶏について、MDB 又は STMR dietary burden と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定最大残留濃度と平均的な残留濃度を算出した。結果は表 2-1 及び 2-2 を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.010 (0.003)	0.010 (0.003)	0.086 (0.019)	0.010 (0.003)	0.010 (0.003)
肉牛	0.010 (0.003)	0.010 (0.003)	0.086 (0.020)	0.010 (0.003)	

上段：最大残留濃度　下段括弧内：平均的な残留濃度

表 2-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
鶏	0.009 (0.004)	0.009 (0.004)	0.009 (0.004)	0.009 (0.004)

上段：最大残留濃度　下段括弧内：平均的な残留濃度

５．ADI及びARfDの評価

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

（１）ADI

無毒性量：3.03 mg/kg 体重/day

（動物種）　雄ラット

（投与方法）　混餌

（試験の種類）慢性毒性/発がん性併合試験

（期間）　2年間

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットの甲状腺及びマウスの肝臓に腫瘍の増加が認められたが、発現機序は遺伝毒性によるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（参考）

フェンブコナゾール（原体）の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成（UDS）試験並びにラットを用いた*in vivo*染色体異常試験が実施された。

結果は（中略）、全て陰性であり、フェンブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。

（２）ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

（ARfD 設定根拠資料①）発生毒性試験

（動物種）　ラット

（投与方法）　強制経口

（ARfD 設定根拠資料②）発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（投与方法）　強制経口
安全係数：100
ARfD：0.3 mg/kg 体重

6．諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、1997 年に ADI が、2012 年に ARfD が設定されている。国際基準は、きゅうり、バナナ等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアーモンド、りんご等に、カナダにおいておうとう、プラム等に、豪州においてバナナ、ネクタリン等に、ニュージーランドにおいてりんご、びわ等に基準値が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

フェンブコナゾールとする。

作物残留試験において、代謝物Ba及び代謝物Bbの分析が行われているが、定量限界未満又はフェンブコナゾールに比べて低い値での検出であることから、代謝物Ba及び代謝物Bbは、規制対象には含めないこととした。畜産物等についても農産物と同様にフェンブコナゾールを規制対象とすることとした。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をフェンブコナゾール（親化合物のみ）としている。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI／ADI(%)[注)]
一般（1 歳以上）	13.6
幼小児（1～6 歳）	30.0
妊婦	12.5
高齢者（65 歳以上）	16.6

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

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、一般（1 歳以上）及び幼小児（1

～6 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない[注)]。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

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

（別紙1-1）

フェンブコナゾールの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注1)] 【ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙ/代謝物Ba（ﾗｸﾄﾝA体）/代謝物Bb（ﾗｸﾄﾝB体）】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 （玄麦）	2	12.5%乳剤	500倍散布 150 L/10 a	2	249, 256, 263	圃場A：<0.01/-[注2)]/-（2回, 249日）
					208, 215, 222	圃場B：<0.01/-/-（2回, 208日）
だいず （乾燥子実）	2	12.5%乳剤	800倍散布 200 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A：0.02/-/-（4回, 21日）
						圃場B：0.05/-/-
てんさい （根部）	1	10.0%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	4	14, 21, 28	圃場A：0.06/<0.01/<0.01
	2	12.5%乳剤	800倍散布 200 L/10 a	4	14, 21, 28	圃場A：*0.15/<0.01/<0.01（*4回, 28日）
						圃場B：0.07/<0.01/<0.01
たまねぎ （鱗茎）	2	12.5%乳剤	800倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：<0.01/-/-
						圃場B：<0.01/-/-
りんご （果実）	2	22.0%フロアブル	8000倍散布 400 L/10 a	3	14, 21, 30	圃場A：0.068/*0.006/<0.005（*3回, 30日）
					14, 21, 31	圃場B：*0.124/*0.008/<0.005（*3回, 21日）
	2		5000倍散布 300, 900 L/10 a	3	14, 21, 30	圃場A：0.090/<0.005/<0.005
						圃場B：0.411/*0.008/<0.005(#)[注3)]（*3回, 30日）
なし （果実）	2	22.0%フロアブル	8000倍散布 400 L/10 a	3	14, 21, 29	圃場A：0.078/<0.005/<0.05（3回, 14日）
					14, 21, 30	圃場B：*0.164/**<0.005/**<0.005（*3回, 30日, **3回, 14日）
	2		5000倍散布 400 L/10 a	3	7, 13, 21	圃場A：0.099/<0.005/<0.005
					7, 14, 21	圃場B：0.299/*0.006/<0.005（*3回, 21日）
もも （果肉）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A：0.022/0.010/<0.005
						圃場B：0.008/0.010/<0.005
もも （果皮）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A：3.65/*0.08/0.01（*4回, 7日）
						圃場B：4.27/*0.15/<0.01（*4回, 7日）
ネクタリン （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 400 L/10 a	4	1, 7, 14	圃場A：0.26/<0.01/0.02
						圃場B：0.20/<0.01/0.02
あんず （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍 400 L/10 a	2	*15*, 22, 31	圃場A：0.06/-/-（2回, 22日）
						圃場B：0.08/-/-（2回, 31日）
すもも （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 400 L/10 a	4	1, 7, 14	圃場A：*0.12/<0.01/<0.01（*4回, 7日）
						圃場B：0.02/<0.01/<0.01
うめ （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 300～400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A：0.66/<0.01/<0.01
						圃場B：*0.44/<0.01/<0.01（*2回, 3日）
おうとう （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 500 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A：*0.320/**0.013/*0.008(*2回, 3日, **2回, 7日）
						圃場B：*0.290/<0.005/<0.005（*2回, 3日）
ブルーベリー （果実）	2	22.0%フロアブル	8000倍散布 500, 625 L/10 a	1	*7*, 14, 21, 30	圃場A：0.16/-/-
					7, 14, 21, 28	圃場B：0.21/-/-
ぶどう （果実）	4	22.0%フロアブル	8000倍散布 400, 300 L/10 a	3	30, 45, 60	圃場A：0.688/*0.013/0.008（*3回, 45日）
						圃場B：1.080/0.015/0.008
					30, 45, 59	圃場C：0.335/*0.007/<0.005（*3回, 59日）
					30, 44, 60	圃場D：0.154/*0.010/<0.005（*3回, 60日）
かき （果実）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 400, 230 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.05/<0.02/<0.02
						圃場B：0.28/<0.02/<0.02
茶 （荒茶）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：2.21/*0.23/*0.05（*2回, 14日）
					7, 13, 21	圃場B：3.50/*0.17/0.04（*2回, 13日）
茶 （浸出液）	2	22.0%フロアブル	5000倍散布 200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：0.47/0.08/<0.02
					7, 13, 21	圃場B：0.72/0.04/<0.02

注１）当該農薬の申請の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
　代謝物Ba（ラクトンA体）及び代謝物Bb（ラクトンB体）の残留濃度は、参考値としてフェンブコナゾール濃度に換算した値で示した。
　表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。
注２）-：分析せず。
注３）（#）印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注４）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

フェンブコナゾールの海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）[注1)] 【ﾌｪﾝﾌﾞｺﾅｿﾞｰﾙ/代謝物Ba（ﾗｸﾄﾝA体）/代謝物Bb（ﾗｸﾄﾝB体）】
		剤型	使用量・使用方法	数	経過数	
アーモンド（仁）	5	240 g ai/L フロアブル	112 g ai/ha 散布	3	154	圃場A：<0.01/<0.01/<0.01
					200	圃場B：<0.01/<0.01/<0.01
					161	圃場C：<0.01/<0.01/<0.01
						圃場D：<0.01/<0.01/<0.01
					152	圃場E：<0.01/<0.01/<0.01
グレープフルーツ（果実全体）	9	240 g ai/L フロアブル	*280* g ai/ha 散布	3	0, 15, 26, 59	圃場A：*0.487/**0.0055/*<0.003(*3回, 0日, **3回, 26日)(#) [注2)]
					0	圃場B：0.342/<0.003/<0.003(#)
						圃場C：0.190/<0.003/<0.003(#)
						圃場D：0.162/<0.003/<0.003(#)
						圃場E：0.123/<0.003/<0.003(#)
						圃場F：0.0976/<0.003/<0.003(#)
						圃場G：0.155/<0.003/<0.003(#)
						圃場H：0.157/<0.003/<0.003(#)
						圃場I：0.134/<0.003/<0.003(#)
オレンジ（果実全体）	16	240 g ai/L フロアブル	*280* g ai/ha 散布	3	0, 15, 26, 59	圃場A：*0.442/**0.0097/*<0.003(*3回, 0日, **3回, 26日)(#)
					0	圃場B：0.339/<0.003/<0.003(#)
					0, 15, 30, 60	圃場C：*0.518/**0.012/*<0.003(3回, 0日, **3回, 30日)(#)
					0	圃場D：0.178/<0.003/<0.003(#)
						圃場E：0.176/<0.003/<0.003(#)
						圃場F：0.304/0.0374/0.0682(#)
						圃場G：0.279/<0.003/<0.003(#)
						圃場H：0.187/<0.003/<0.003(#)
						圃場I：0.190/<0.01/<0.01(#)
						圃場J：0.166/0.0036/<0.003(#)
						圃場K：0.147/<0.003/<0.003(#)
						圃場L：0.659/0.0135/0.0075(#)
						圃場M：0.170/0.0037/<0.003(#)
						圃場N：0.300/0.0151/0.0060(#)
						圃場O：0.120/0.0048/<0.003(#)
						圃場P：0.125/0.0062/0.0062(#)
レモン（果実全体）	5	240 g ai/L フロアブル	*280* g ai/ha 散布	3	0	圃場A：0.584/0.0081/0.0066(#)
						圃場B：0.831/0.0035/0.0030(#)
						圃場C：0.580/<0.003/<0.003(#)
						圃場D：0.516/0.0043/0.0172(#)
						圃場E：0.703/0.0032/0.0031(#)
ブルーベリー（果実）	9	75%水溶剤	105 g ai/ha 散布	5	27	圃場A：0.03/<0.01/<0.01
					30	圃場B：0.07/0.01/<0.01
						圃場C：0.03/<0.01/<0.01
						圃場D：0.01/<0.01/<0.01
					25	圃場E：0.06/0.01/<0.01
					27	圃場F：0.15/0.025/0.01
					35	圃場G：0.09/0.01/<0.01
					30	圃場H：0.07/<0.01/0.01
						圃場I：0.06/0.01/0.01
プラム（果実）	12	240 g ai/L フロアブル	112 g ai/ha 散布	*6*	0, 3, 7	圃場A：*0.0227/**<0.003/**<0.003(*6回, 7日, **6回, 0日)(#)
			224 g ai/ha 散布			圃場B：*0.0267/**<0.003/<0.003(*6回, 7日, **6回, 0日)(#)
			112 g ai/ha 散布			圃場C：*0.0705/*<0.003/*<0.003(*6回, 0日)(#)
			224 g ai/ha 散布			圃場D：*0.0771/*<0.003/*<0.003(*6回, 0日)(#)
			112 g ai/ha 散布	*9*	0, 2, 7	圃場E：*0.0743/*0.0039/**<0.003(*9回, 2日, **9回, 0日)(#)
			224 g ai/ha 散布			圃場F：*0.1430/**0.0047/*<0.003(*9回, 0日, **9回, 7日)(#)
			112 g ai/ha 散布	*7*	0	圃場G：0.0297/<0.003/<0.003(#)
				8		圃場H：0.0282/<0.003/<0.003(#)
				9		圃場I：0.3070/0.0079/<0.003(#)
				8		圃場J：0.0396/<0.003/<0.003(#)
				6		圃場K：0.0033/<0.003/<0.003(#)
		75%水溶剤	138～142 g ai/ha 散布	*13*	0	圃場L：0.132/0.0102/0.0014(#)
おうとう（果実）	17	240 g ai/L フロアブル	112 g ai/ha 散布	5	0, 4, 7	圃場A：*0.202/*<0.003/*<0.003(*5回, 0日)
			224 g ai/ha 散布			圃場B：*0.355/*<0.003/*<0.003(*5回, 0日)(#)
			112 g ai/ha 散布		0, 3, 7	圃場C：*0.286/**0.0044/***<0.003(*5回, 3日, **5回, 7日, ***5回, 0日)
			224 g ai/ha 散布			圃場D：*0.381/**0.0051/***<0.003(*5回, 3日, **5回, 7日, ***5回, 0日)(#)
			112 g ai/ha 散布	6		圃場E：*0.333/**0.0616/**0.0167(*6回, 0回, **6回, 7日)
			224 g ai/ha 散布			圃場F：*0.539/**0.0867/**0.0212(*6回, 0日, **6回, 7日)(#)
			112 g ai/ha 散布	5	0	圃場G：0.359/0.0084/<0.003
						圃場H：0.511/0.0126/<0.003
						圃場I：0.3070/0.0079/<0.003
				6		圃場J：0.422/0.0656/<0.003
						圃場K：0.358/0.0553/<0.003
						圃場L：0.341/0.0518/<0.003
			140 g ai/ha 散布		0	圃場M：0.525/0.0390/0.0068(#)
						圃場N：0.468/0.1640/<0.003(#)
		75%水溶剤	140 g ai/ha 散布		0	圃場O：0.553/0.0292/0.0057(#)
						圃場P：0.434/0.103/<0.003
			139～141 g ai/ha 散布	*9*		圃場Q：0.255/0.0100/<0.003(#)
アプリコット（果実）	4	240 g ai/L フロアブル	*140* g ai/ha 散布	6	0	圃場A：0.157/0.0114/<0.003(#)
						圃場B：0.268/0.0110/<0.003(#)
		75%水溶剤	140 g ai/ha 散布			圃場C：0.214/0.0120/<0.003
						圃場D：0.254/0.0135/<0.003

注１）当該農薬の申請の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。
　代謝物Ba（ラクトンA体）及び代謝物Bb（ラクトンB体）の残留濃度は、参考値としてフェンブコナゾール濃度に換算しない値で示した。
　表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。
注２）（#）印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農薬　　フェンブコナゾール

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.1	0.1	○	0.1			
大麦	0.2	0.2		0.2			
ライ麦	0.1	0.1		0.1			
大豆	0.2	0.2	○				0.02, 0.05
らっかせい	0.1	0.1		0.1			
てんさい	0.5	0.5	○				0.07,0.15($)
たまねぎ	0.05	0.05	○				<0.01, <0.01
ピーマン	0.6			0.6			
その他のなす科野菜	0.6			0.6			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.2		0.2			
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	0.05		0.05			
メロン類果実	0.2	0.2					
まくわうり	0.2	0.2					
みかん	1	1					
なつみかんの果実全体	1	1		0.5	1.0	米国	【米国かんきつ類果実(0.516～0.831(#)(n=5)(レモン),0.120～0.659(#)(n=16)(オレンジ),0.0976～0.187(#)(n=9)(グレープフルーツ))参照】
レモン	1	1		1			
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	1		0.5	1.0	米国	【米国かんきつ類果実参照】
グレープフルーツ	1	1		0.5	1.0	米国	【米国かんきつ類果実参照】
ライム	1	1		1			
その他のかんきつ類果実	1	1		1			
りんご	1	1	○	0.5			0.090, 0.411($)(#)
日本なし	0.7	0.7	○	0.5			0.099, 0.299($)
西洋なし	0.7	0.7	○	0.5			【日本なし参照】
マルメロ	0.5	0.1		0.5			
びわ	0.1	0.1					
もも	0.5	0.5	○				
ネクタリン	1	1	○		1.0	米国	【米国核果類果実(0.157～0.268(#)(n=4)(アプリコット),0.0227～0.3070(#)(n=12)(プラム),0.202～0.553(#)(n=17)(おうとう))参照】
あんず(アプリコットを含む。)	0.5	0.5	○	0.5			
すもも(プルーンを含む。)	1	1	○	0.3	1.0	米国	【米国核果類果実参照】
うめ	2	2	○	0.5			0.44, 0.66
おうとう(チェリーを含む。)	1	1	○	1			
ブルーベリー	0.7	0.3	申	0.5			0.16, 0.21($)
クランベリー	1	0.5		1			
ハックルベリー	0.5	0.3		0.5			
その他のベリー類果実	0.3	0.3			0.3	米国	【米国ブッシュベリー類(0.01～0.15(n=9)(ブルーベリー))参照】
ぶどう	3	3	○	1			0.688, 1.080($)
かき	0.7	0.7	○				0.05, 0.28($)
バナナ	0.05	0.05		0.05			
その他の果実	0.01	0.01		0.01			
ひまわりの種子	0.05	0.05		0.05			
なたね	0.05	0.05		0.05			
ぎんなん	0.01	0.01					
くり	0.01	0.01		0.01			
ペカン	0.01	0.05		0.01			
アーモンド	0.05	0.05		0.01	0.05	米国	【<0.01 (n=5)(米国)】
くるみ	0.01	0.01		0.01			

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
その他のナッツ類	0.01	0.01		0.01		
茶	10	10	○			2.21, 3.50($)
その他のスパイス	1	1		0.6		
牛の筋肉	0.01	0.05		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.05				【推:0.010】
豚の脂肪	0.01					【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01					【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.05		0.1		
豚の肝臓	0.1	0.01		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.05		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.05		0.1		
豚の腎臓	0.1	0.01		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.05		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.05		0.1		
豚の食用部分	0.1	0.01		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.05		0.1		
乳	0.01	0.05		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.05		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.05		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.05				【推:0.009】
その他の家きんの脂肪	0.01	0.05				【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.01	0.05		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.05		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.05		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.05		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.05		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.05		0.01		
鶏の卵	0.01	0.05		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.05		0.01		

申請（国内における登録、承認等の申請、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

フェンブコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案（ppm）	一般（1歳以上）TMDI	幼小児（1～6歳）TMDI	妊婦 TMDI	高齢者（65歳以上）TMDI
小麦	0.1	6.0	4.4	6.9	5.0
大麦	0.2	1.1	0.9	1.8	0.9
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
大豆	0.2	7.8	4.1	6.3	9.2
らっかせい	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
てんさい	0.5	16.3	13.9	20.6	16.6
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ピーマン	0.6	2.9	1.3	4.6	2.9
その他のなす科野菜	0.6	0.7	0.1	0.7	0.7
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.2	4.1	1.9	2.8	5.1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.05	0.5	0.2	0.4	0.7
メロン類果実	0.2	0.7	0.5	0.9	0.8
まくわうり	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
みかん	1	17.8	16.4	0.6	26.2
なつみかんの果実全体	1	1.3	0.7	4.8	2.1
レモン	1	0.5	0.1	0.2	0.6
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	1	7.0	14.6	12.5	4.2
グレープフルーツ	1	4.2	2.3	8.9	3.5
ライム	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	5.9	2.7	2.5	9.5
りんご	1	24.2	30.9	18.8	32.4
日本なし	0.7	4.5	2.4	6.4	5.5
西洋なし	0.7	0.4	0.1	0.1	0.4
マルメロ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0
もも	0.5	1.7	1.9	2.7	2.2
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず（アプリコットを含む。）	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
すもも（プルーンを含む。）	1	1.1	0.7	0.6	1.1
うめ	2	2.8	0.6	1.2	3.6
おうとう（チェリーを含む。）	1	0.4	0.7	0.1	0.3
ブルーベリー	0.7	0.8	0.5	0.4	1.0
クランベリー	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ハックルベリー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のベリー類果実	0.3	0.0	0.0	0.1	0.0
ぶどう	3	26.1	24.6	60.6	27.0
かき	0.7	6.9	1.2	2.7	12.7
バナナ	0.05	0.7	0.8	0.8	0.9
その他の果実	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.3	0.2	0.3	0.2
ぎんなん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	10	66.0	10.0	37.0	94.0
その他のスパイス	1	0.1	0.1	0.1	0.2

（別紙３）

フェンブコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.9	4.4	6.9	4.2
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
家きんの肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家きんの卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
計		224.1	148.6	219.9	278.8
ADI比（%）		13.6	30.0	12.5	16.6

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

フェンブコナゾールの推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.1	○ 0.02	0.0	0
大麦	大麦	0.2	○ 0.03	0.0	0
	麦茶	0.2	○ 0.03	0.0	0
大豆	大豆	0.2	○ 0.035	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.1	○ 0.03	0.0	0
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	0
ピーマン	ピーマン	0.6	○ 0.21	0.5	0
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	0.6	○ 0.21	0.3	0
	ししとう	0.6	○ 0.21	0.2	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.2	0.2	1.3	0
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.05	0.05	0.5	0
	ズッキーニ	0.05	0.05	0.4	0
メロン類果実	メロン	0.2	0.2	3.4	1
みかん	みかん	1	1	9.3	3
なつみかんの果実全体	なつみかん	1	○ 0.831	10.3	3
レモン	レモン	1	○ 0.085	0.2	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	1	○ 0.659	6.2	2
	オレンジ果汁	1	○ 0.584	5.8	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	1	○ 0.487	8.4	3
その他のかんきつ類果実	きんかん	1	○ 0.085	0.2	0
	ぽんかん	1	○ 0.085	0.9	0
	ゆず	1	○ 0.085	0.1	0
	すだち	1	○ 0.085	0.1	0
りんご	りんご	1	1	14.3	5
	りんご果汁	1	○ 0.25	2.6	1
日本なし	日本なし	0.7	0.7	10.6	4
西洋なし	西洋なし	0.7	0.7	9.8	3
びわ	びわ	0.1	0.1	0.7	0
もも	もも	0.5	0.5	6.8	2
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	1	○ 0.143	0.8	0
うめ	うめ	2	2	2.7	1
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	1	○ 0.539	1.3	0
ブルーベリー	ブルーベリー	0.7	0.7	1.0	0
ぶどう	ぶどう	3	3	40.4	10
かき	かき	0.7	0.7	10.0	3
バナナ	バナナ	0.05	0.05	0.6	0
その他の果実	いちじく	0.01	○ 0	0.0	0
ぎんなん	ぎんなん	0.01	○ 0	0.0	0
くり	くり	0.01	○ 0	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.05	○ 0.01	0.0	0
くるみ	くるみ	0.01	○ 0	0.0	0
茶	緑茶類	10	○ 2.855	1.7	1

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

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

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

フェンブコナゾールの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.1	○	0.02	0.1	0
大麦	大麦	0.2	○	0.03	0.0	0
	麦茶	0.2	○	0.03	0.1	0
大豆	大豆	0.2	○	0.035	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.1	○	0.03	0.0	0
たまねぎ	たまねぎ	0.05		0.05	0.9	0
ピーマン	ピーマン	0.6	○	0.21	1.4	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	0.2		0.2	2.9	1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.05		0.05	0.8	0
メロン類果実	メロン	0.2		0.2	5.9	2
みかん	みかん	1		1	27.4	9
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	1	○	0.659	17.8	6
	オレンジ果汁	1	○	0.584	10.4	3
りんご	りんご	1		1	32.1	10
	りんご果汁	1	○	0.25	8.4	3
日本なし	日本なし	0.7		0.7	20.1	7
もも	もも	0.5		0.5	21.2	7
うめ	うめ	2		2	6.8	2
ぶどう	ぶどう	3		3	91.8	30
かき	かき	0.7		0.7	14.6	5
バナナ	バナナ	0.05		0.05	1.9	1
茶	緑茶類	10	○	2.855	2.7	1

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

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

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

（参考）

これまでの経緯

平成１３年　４月２６日	初回農薬登録
平成１７年　１月２０日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：茶）
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示
平成１８年　２月２７日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１８年　７月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成１９年　１月２６日	インポートトレランス申請（アーモンド等）
平成１９年　４月２６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成１９年　５月２１日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成１９年　５月２５日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成１９年　６月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成１９年１２月１２日	残留農薬基準告示
平成２０年　１月３０日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：てんさい）
平成２０年　２月１２日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２０年　７月　３日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２０年１２月　４日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２０年１２月　９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２１年　７月　２日	残留農薬基準告示
平成２２年　８月２６日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かき）
平成２２年　９月　９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年　４月２２日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２３年　７月２１日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２３年　７月２６日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２４年　６月１４日	残留農薬基準告示
平成２３年　９月　６日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいず、たまねぎ）
平成２３年１０月　６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　３月２９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評

価について通知
平成２４年　７月１３日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２４年　７月２５日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２５年　５月１５日　残留農薬基準告示

平成２８年　８月２５日　農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ブルーベリー）
平成２８年１２月１３日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年　７月　４日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年１０月　４日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１０月１２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

フェンブコナゾール

食品名	残留基準値 ppm	
小麦	0.1	
大麦	0.2	
ライ麦	0.1	
大豆	0.2	
らっかせい	0.1	
てんさい	0.5	
たまねぎ	0.05	
ピーマン	0.6	
その他のなす科野菜[注1)]	0.6	注1)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.2	
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.05	
メロン類果実	0.2	
まくわうり	0.2	
みかん	1	
なつみかんの果実全体	1	
レモン	1	
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	1	
グレープフルーツ	1	
ライム	1	
その他のかんきつ類果実[注2)]	1	注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
りんご	1	
日本なし	0.7	
西洋なし	0.7	
マルメロ	0.5	
びわ	0.1	
もも	0.5	
ネクタリン	1	
あんず（アプリコットを含む。）	0.5	
すもも（プルーンを含む。）	1	
うめ	2	
おうとう（チェリーを含む。）	1	
ブルーベリー	0.7	
クランベリー	1	
ハックルベリー	0.5	
その他のベリー類果実[注3)]	0.3	注3)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
ぶどう	3	
かき	0.7	
バナナ	0.05	
その他の果実[注4)]	0.01	注4)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ひまわりの種子	0.05	
なたね	0.05	
ぎんなん	0.01	
くり	0.01	
ペカン	0.01	
アーモンド	0.05	

食品名	残留基準値 ppm
くるみ	0.01
その他のナッツ類[注5)]	0.01
茶	10
その他のスパイス[注6)]	1
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注7)]の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分[注8)]	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん[注9)]の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

注5)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注6)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注7)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注8)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注9)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府　食　第　４５３　号
平成 29 年 7 月 4 日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンブコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フェンブコナゾールの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別　添

農薬評価書

フェンブコナゾール
（第５版）

２０１７年７月

食品安全委員会

目　次

頁
○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○ 要　約 9

Ⅰ．評価対象農薬の概要 10
１．用途 10
２．有効成分の一般名 10
３．化学名 10
４．分子式 10
５．分子量 10
６．構造式 10
７．開発の経緯 10
Ⅱ．安全性に係る試験の概要 12
１．動物体内運命試験 12
（１）ラット 12
（２）ヤギ 14
（３）ニワトリ 15
２．植物体内運命試験 16
（１）小麦 16
（２）らっかせい 17
（３）てんさい 17
（４）もも 18
．土壌中運命試験 18
（１）好気的及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 18
（２）土壌吸着試験 19
４．水中運命試験 19
（１）加水分解試験（緩衝液） 19
（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水） 19
５．土壌残留試験 20
６．作物残留試験 20
（１）作物残留試験 20
（２）推定摂取量 21
７．一般薬理試験 21
８．急性毒性試験 22
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 23

１０．亜急性毒性試験 24
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 24
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 24
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 25
（４）28 日間反復経皮毒性試験（ラット） 26
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 26
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 26
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①） 27
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②） 28
（４）18 か月間発がん性試験（マウス） 29
１２．生殖発生試験 31
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 31
（２）発生毒性試験（ラット） 32
（３）発生毒性試験（ウサギ①） 33
（４）発生毒性試験（ウサギ②） 34
１３．遺伝毒性試験 34
１４．その他の試験 36
（１）妊娠及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較 36
（２）甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験（ラット） 36
（３）肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験（マウス及びラット） 36
（４）血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定（ラット） 37

Ⅲ．食品健康影響評価 39

・別紙 1：代謝物/分解物略称 49
・別紙 2：検査値等略称 50
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 51
・別紙 4：作物残留試験成績（海外） 56
・別紙 5：推定摂取量 57
・参照 58

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2001 年　 4 月　26 日 初回農薬登録
2005 年　 1 月　20 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：茶）
2005 年　11 月　29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2006 年　 2 月　27 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 0227002 号）
2006 年　 5 月　 9 日 関係書類の接受（参照 2～7）
2006 年　 5 月　18 日 第 143 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年　 7 月　18 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追加要請（厚生労働省発食安第 0718036 号）、関係書類の接受（参照 8）
2006 年　 7 月　20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年　10 月　10 日 第 1 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2006 年　10 月　16 日 第 5 回農薬専門調査会幹事会
2006 年　12 月　25 日 第 2 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2007 年　 1 月　26 日 インポートトレランス設定の要請（アーモンド、グレープフルーツ等）
2007 年　 2 月　 1 日 追加資料受理（参照 9）
2007 年　 2 月　19 日 第 11 回農薬専門調査会幹事会
2007 年　 3 月　 1 日 第 180 回食品安全委員会（報告）
2007 年　 3 月　 1 日 から 3 月 30 日まで　国民からの御意見・情報の募集
2007 年　 4 月　24 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　 4 月　26 日 第 188 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）
2007 年　 8 月　20 日 関係書類の接受（参照 11）
2007 年　12 月　12 日 残留農薬基準告示（参照 12）

－第 2 版関係－

2008 年　 1 月　30 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）
2008 年　 2 月　12 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 0212001 号）、関係書類の接受（参照 13、14）
2008 年　 2 月　14 日 第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　 6 月　24 日 第 40 回農薬専門調査会幹事会
2008 年　 7 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
2008 年　 7 月　 3 日 第 245 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 15）
2009 年　 7 月　 2 日 残留農薬基準告示（参照 16）

－第 3 版関係－

2010 年　 8 月　26 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かき）
2010 年　 9 月　 9 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 0909 第 8 号）
2010 年　 9 月　13 日 関係書類の接受（参照 17、18）
2010 年　 9 月　16 日 第 348 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年　 4 月　21 日 第 379 回食品安全委員会（審議）
2011 年　 4 月　22 日 厚生労働大臣へ通知（参照 19）
2012 年　 6 月　14 日 残留農薬基準告示（参照 20）

－第 4 版関係－

2011 年　 9 月　 6 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、たまねぎ）
2011 年　10 月　 6 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 1006 第 18 号）
2011 年　10 月　11 日 関係書類の接受（参照 21～23）
2011 年　10 月　13 日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　 3 月　29 日 第 425 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 24）
2013 年　 5 月　15 日 残留農薬基準告示（参照 25）

－第 5 版関係－

2016 年　 8 月　25 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブルーベリー）
2016 年　12 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（厚生労働省発生食 1213 第 8 号）
2016 年　12 月　14 日 関係書類の接受（参照 26～28）
2016 年　12 月　20 日 第 633 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 2 月　20 日 第 61 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年　 4 月　21 日 第 147 回農薬専門調査会幹事会
2017 年　 5 月　16 日 第 649 回食品安全委員会（報告）
2017 年　 5 月　17 日 から 6 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　 6 月　28 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　 7 月　 4 日 第 656 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*　：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011 年 1 月 13 日から

（2017 年 1 月 6 日まで）
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

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
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）
廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
上路雅子
臼井健二
江馬　眞
大澤貫寿

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二

根岸友惠
林　　真
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

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***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

*：2007 年 4 月 11 日から
**：2007 年 4 月 25 日から
***：2007 年 6 月 30 日まで
****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
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

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	代田眞理子	福井義浩
林　　真（座長代理）	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	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	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田　清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友惠	吉田　緑
小林裕子	根本信雄	若栗　忍
三枝順三	八田稔久	
佐々木有	平塚　明	

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次

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

＜第 61 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田　清	松本清司	

＜第 147 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「フェンブコナゾール」（CAS No.114369-43-6）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ブルーベリー）の成績等が新たに提出された。

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

各種毒性試験結果から、フェンブコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び空胞化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの甲状腺及びマウスの肝臓に腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、発現機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、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。

繁殖能に及ぼす影響として、出産率、分娩時生存児数及び腹当たりの産児総数の減少、死産児数増加並びに妊娠期間の延長が認められた。

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 3.03 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 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フェン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、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①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：フェンブコナゾール

英名：fenbuconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(***RS***)-4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-2-(1***H***-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ブチロニトリル

英名：(***RS***)-4-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-2-(1***H***-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)butyronitrile

CAS (No. 114369-43-6)

和名：α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-α-フェニル-1***H***-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル

英名：α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-phenyl-1***H***-1,2,4-triazol-1-propanenitrile

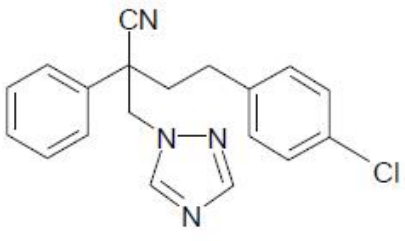
４．分子式

$C_{19}H_{17}ClN_4$

５．分子量

336.83

６．構造式



原体中組成　***R***：***S***＝１：１

７．開発の経緯

フェンブコナゾールは、1978 年に米国ローム・アンド・ハース社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、作用機構は菌類の細胞膜を構成する主要成分であるエルゴステロールの生合成阻害である。海外では、米国、西

ヨーロッパ諸国をはじめとする多くの国で登録されている。日本では、2001年4月26日に初めて農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブルーベリー）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、フェンブコナゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]フェンブコナゾール」という。）及びトリアゾール環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[tri-^{14}C]フェンブコナゾール」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）からフェン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

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 1 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下、[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中の T_{max}は、低用量群の雌で 3 時間、高用量群の雄で 3 時間、雌で 6 時間であり、低用量群の雄では算出できなかった。C_{max}は、低用量群の雌で 0.090 μg/g、高用量群の雄で 13.1 μg/g、雌で 13.5 μg/g であり、低用量群の雄では算出できなかった。$T_{1/2}$は、低用量群の雌で 3.31 時間、高用量群の雄で 14.6 時間、雌で 13.2 時間であり、低用量群の雄では算出できなかった。AUC は、低用量群の雌では 0～6 時間で 0.348 hr・μg/g、高用量群では雌雄とも 0～96 時間で雄では 433 hr・μg/g、雌では 257 hr・μg/g であった。全血中の T_{max}は、低用量群では雌雄とも 3 時間、高用量群では雌雄とも 6 時間であった。C_{max}は、低用量群の雄で 0.117 μg/g、雌で 0.058 μg/g、高用量群の雄で 9.99 μg/g、雌で 8.99 μg/g であった。$T_{1/2}$は、低用量群の雄で 6.82 時間、雌で 23.1 時間、高用量群の雄で 23.9 時間、雌で 23.6 時間であった。AUC は、低用量群の雄では 0～24 時間で 0.974 hr・μg/g、雌では 0～6 時間で 0.280 hr・μg/g、高用量群では雌雄とも 0～96 時間で雄では 375 hr・μg/g、雌では 288 hr・μg/g であった。（参照 3、17）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験［1.(1)④b.］で得られた胆汁、尿（漏斗洗浄液を含む）及びカーカス [1]中排泄率の合計から、吸収率は、雄で少なくとも 91%、雌で少なくとも 88%と算出された。（参照 3、17）

---

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与又は非標識フェンブコナゾールを 10 ppm の濃度（平均検体摂取量：雄 1.19 mg/kg 体重/日、雌 1.01 mg/kg 体重/日）で 2 週間混餌投与後、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを低用量で単回経口投与（以下、[1.（1）]において「反復経口投与」という。）して、投与 96 時間後の体内分布について検討された。また、SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを高用量で単回経口投与して、投与 1、6、24 及び 48 時間後における体内分布についても検討された。

低用量群の投与 96 時間後における組織中放射能濃度は、いずれの投与方法においても肝臓（0.08～0.12 μg/g）及び腎臓（0.01～0.03 μg/g）を除いてほとんど検出されなかった。高用量群では、投与 96 時間後でも骨髄及び甲状腺を除く組織で放射能が検出され、肝臓（雄：3.60 μg/g、雌：4.98 μg/g）、腎臓（雄：0.767 μg/g、雌：1.23 μg/g）及び副腎（雄：0.627 μg/g、雌：2.09 μg/g）で高かった。高用量群の組織中放射能濃度は、投与 6 時間後に全ての組織で最高値に達し（肝臓：75.4～94.9 μg/g、副腎：69.5～71.8 μg/g 及び脂肪：52.5～69.1 μg/g）、その後は投与 96 時間後まで低下した。（参照 3、17）

③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与して、投与後 2 日の糞、尿及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

糞の酢酸エチル、ブタノール、水及び抽出残渣画分から回収された放射能は、それぞれ 48.9%TAR～68.8%TAR、5.8%TAR～14.2%TAR、0.9%TAR～2.6%TAR 及び 9.9%TAR～24.5%TAR であった。尿の酢酸エチル、ブタノール及び水画分では、それぞれ 2.4%TAR～6.6%TAR、2.1%TAR～4.6%TAR 及び 0.7%TAR～2.6%TAR であった。

糞の酢酸エチル抽出物からは、未変化のフェンブコナゾールが低用量投与群で 2.2%TAR～5.7%TAR、高用量投与群で 20.6%TAR～36.7%TAR 認められ、主要代謝物は H（低用量投与群：9.6%TAR～14.7%TAR、高用量投与群：5.3%TAR～8.0%TAR）及び I（低用量投与群：4.3%TAR～10.5%TAR、高用量投与群：1.6%TAR～4.2%TAR）で、ほかに代謝物 Ba、D、E、F、J、K、L、M 及び N が認められた。ブタノール抽出物から検出された代謝物は、酢酸エチルで抽出された代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合体であった。水画分には極性代謝物が含まれていた。

尿中では未変化のフェンブコナゾールは検出されず、代謝物 C、D、E、

F、I、J、K 及び T 並びに代謝物 D、E、K 及び T のグルクロン酸又は硫酸抱合体が検出された。

胆汁中では未変化のフェンブコナゾールは検出されず、主要代謝物は、I 並びに D、E、K 及び T のグルクロン酸抱合体であった。雌雄とも、代謝プロファイルに顕著な差は認められなかったが、いくつかの代謝物では、雌雄で量的な差が認められた。

ラットにおけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、①ベンジル位炭素の酸化による代謝物 D の生成並びにその後の硫酸若しくはグルクロン酸抱合化又は代謝物 D の閉環による代謝物 C とそれを経た代謝物 B の生成、②フェニル環の酸化による代謝物 E の生成、③トリアゾール環の脱離による代謝物 P 及び Q の生成と考えられた。（参照 3、17）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

分布試験[1.(1)②]で得られた尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

低用量群では、投与放射能は経口投与及び静脈内投与後急速に排泄され、投与後 96 時間の尿中に 6.7%TAR～10.2%TAR、糞中に 77.2%TAR～91.4%TAR が排泄された。大部分が糞中に排泄され、また静脈内投与後の糞から放射活性が検出されたことから、主に胆汁を介して糞中に排泄されるものと推測された。

高用量群では、投与後 96 時間の尿中に 5.5%TAR～12.6%TAR、糞中に 75.6%TAR～76.7%TAR が排泄された。排泄は低用量群より緩慢であり、雌では尿中排泄の割合が雄に比べてやや高かったが、排泄パターンに顕著な性差は認められなかった。

反復投与群では、最終投与後 96 時間の尿中に 7.6%TAR～10.0%TAR、糞中に 82.3%TAR～83.7%TAR が排出され、排泄プロファイルは単回投与の場合と類似していた。（参照 3、17）

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 3 日の胆汁中に 79.1%TAR～87.1%TAR が排泄され、64.2～85.8%TAR は投与後 24 時間以内に排泄された。（参照 3、17）

（２）ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群 1～4 頭）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 1、10 及び 100 mg/kg 飼料相当又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 100

mg/kg 飼料相当の用量で 7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日、可食部組織は最終投与 24 時間後にと殺して採取された。

投与放射能は、72.3%TAR～86.0%TAR が排泄され、乳汁中には 0.1%TAR 未満～0.4%TAR、組織中には 0.8%TAR～1.6%TAR 認められた。

乳汁中の残留放射能濃度は、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールの 1 及び 10 mg/kg 飼料投与群で 0.01 μg/g 未満、100 mg/kg 飼料投与群で投与 4 日後に最高値 0.07 μg/g を示した。[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群では投与 5 日後に最高値 0.4 μg/g を示した。主要成分として、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群で代謝物 Q 及び R がそれぞれ 0.24 及び 0.15 μg/g 認められた。ほかに、両標識体投与群で未変化のフェンブコナゾール、代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体及び P が認められたが、いずれも 0.02 μg/g 以下であった。

組織中の残留放射能濃度は、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールの 1 及び 10 mg/kg 飼料投与群の肝臓で 0.10 及び 0.62 μg/g 認められたが、ほかの組織では 0.05 μg/g 未満であった。100 mg/kg 飼料投与群では、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の濃度はそれぞれ 7.89、0.89、0.16 及び 0.07 μg/g であった。[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群では、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 12.1、0.94、0.23 及び 0.20 μg/g 認められた。主要成分として、未変化のフェンブコナゾールは肝臓で 0.95 μg/g、腎臓で 0.10 μg/g、筋肉及び脂肪で 0.02 μg/g 認められた。主な代謝物として、肝臓では R（4.95 μg/g）、Q（1.79 μg/g）、D のグルクロン酸抱合体（1.23 μg/g）、P（0.95 μg/g）及び B（0.84 μg/g）、腎臓及び筋肉では Q（0.09～0.12 μg/g）及び R（0.07～0.24 μg/g）、脂肪では P（0.04 μg/g）が認められた。（参照 30、33）

（３）ニワトリ

産卵鶏（レグホン種、一群 10～25 羽）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 100 mg/kg 飼料相当の用量で 7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。卵、尿及び糞は毎日、可食部組織は最終投与 24 時間後にと殺して採取された。

投与放射能は 85.1%TAR～97.8%TAR が排泄され、卵には 0.4%TAR～0.7%TAR、組織中には 0.6%TAR～0.8%TAR が認められた。

卵中の残留放射能濃度は投与 6 日後に最高値に達し、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール投与群では 2.0 μg/g、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群では 2.7 μg/g であった。主要成分は、いずれの標識体でも未変化のフェンブコナゾール（28.1%TRR～43.0%TRR、0.88～0.89 μg/g）及び代謝物 B（19.5%TRR～27.1%TRR、0.56～0.61 μg/g）で、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群では代謝物 Q（17.2%TRR、0.54 μg/g）も認められた。ほかに

代謝物 C、D のグルクロン酸抱合体、E 及び O が同定されたが、いずれも 10%TRR（0.2 μg/g）未満であった。

組織中の放射能濃度は、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉で[phe-^{14}C]フェンブコナゾール投与群ではそれぞれ 11.6、3.00、1.04 及び 0.20 μg/g、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール投与群ではそれぞれ 11.1、2.83、0.96 及び 0.76 μg/g 認められた。未変化のフェンブコナゾールは脂肪、肝臓及び筋肉でそれぞれ 41.1%TRR（0.43 μg/g）、2.4%TRR（0.27 μg/g）及び 3.6%TRR（0.03 μg/g）認められた。主要代謝物は、肝臓では D のグルクロン酸抱合体（32.3%TRR、3.69 μg/g）、Q（10.9%TRR、1.25 μg/g）、C（8.5%TRR、0.97 μg/g）、E（8.5%TRR、0.97 μg/g）及び B（7.9%TRR、0.90 μg/g）、筋肉では Q（38.6%TRR、0.28 μg/g）、脂肪では B（31.9%TRR、0.33 μg/g）、P（8.7%TRR、0.09 μg/g）、D のグルクロン酸抱合体（6.9%TRR、0.07 μg/g）及び C（6.0%TRR、0.06 μg/g）であった。（参照 30、33）

ヤギ及びニワトリにおけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）小麦

小麦（品種：Tyler）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 384～407 g ai/ha 又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 457～515 g ai/ha の用量でそれぞれ 2 回散布処理し、最終処理 39 日後に麦わら、もみ殻及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、麦わら、もみ殻及び種子でそれぞれ 9.8～10.6、6.1 及び 0.037～0.44 mg/kg であった。

麦わら及びもみ殻で認められた残留放射能濃度は、両標識体で類似しており、そのうち 67.3%TRR～75.8%TRR が同定された。主要成分として 57.9%TRR～64.9%TRR（3.67～11.8 mg/kg）が未変化のフェンブコナゾールであり、ほかに代謝物 Ba 及び N が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

種子から検出された残留放射能濃度は、標識体により大きな差が認められ、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理で 10 倍以上高かった。[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理では 69.9%TRR が同定され、主要代謝物として R 及び S がそれぞれ 48.4%TRR（0.253 mg/kg）及び 20.1%TRR（0.106 mg/kg）、未変化のフェンブコナゾールが 1.4%TRR（0.007 mg/kg）認められた。[phe-^{14}C]フェンブコナゾール処理では 14.0%TRR が同定され、未変化のフェンブコナゾールは 12.4%TRR （0.006 mg/kg）認められた。（参照 17）

（２）らっかせい

らっかせい（品種：Florigiant）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 23.2 kg ai/ha の用量で、約 30 日間隔で 4 回散布処理し、最終処理 28 日後につる（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。

残留放射能濃度は、つる、殻及び子実でそれぞれ 13.5～13.7、1.04～1.30 及び 0.064～3.98 mg/kg であった。

つる及び殻に認められた総残留放射能は両標識体で類似していた。

つるでは、90.0%TRR～92.0%TRR が同定され、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが 45.4%TRR～53.6%TRR（6.12～7.34 mg/kg）認められたほか、代謝物 N が 7.8%TRR～10.4%TRR（1.06～1.40 mg/kg）、代謝物 D の糖抱合体が 5.4%TRR～19.0%TRR（0.731～2.60 mg/kg）等が認められた。

殻では、85.7%TRR～86.5%TRR が同定され、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが 22.7%TRR～58.1%TRR（0.295～0.607 mg/kg）及び代謝物 D の糖抱合体が 15.2%TRR～23.5%TRR（0.158～0.304 mg/kg）認められた。なお、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理の殻では、代謝物 R が 23.0%TRR （0.298 mg/kg）及び S が 4.5%TRR （0.057 mg/kg）を占めていた。

子実における残留放射能は、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理で 3.98 mg/kg 認められ、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール処理の 0.064 mg/kg と比較してはるかに高く、代謝物 R が 88.1%TRR（3.50 mg/kg）、代謝物 S が 1.9%TRR（0.074 mg/kg）認められ、未変化のフェンブコナゾール、ラクトン体及びケトン体は検出されなかった。[phe-^{14}C]フェンブコナゾール処理においても、未変化のフェンブコナゾール及びその他の基本骨格を有する代謝物は検出されず、少量の糖抱合体のみが検出された。（参照 17）

（３）てんさい

てんさい(品種:SS181)に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 1.12 kg ai/ha の用量で 3 回散布処理し、最終処理 7 日後に茎葉及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉部及び根部における残留放射能濃度は、それぞれ 12.0 及び 0.34 mg/kg であり、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが茎葉部で 96.3%TRR (10.9 mg/kg)、根部で 90.8%TRR (0.281 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 Ba、Bb 及び P が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。てんさいにおけるフェンブコナゾールは比較的安定であり、代謝は僅かであった。（参照 17）

（４）もも

もも（品種：Red Haven）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 215 g ai/ha、又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 204 g ai/ha の用量で開花前から収穫 22 日前まで約 20 日間隔で 5 回散布処理し、最終処理 22 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能濃度は、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール処理で 0.081 mg/kg、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理で 0.127 mg/kg であった。同定された化合物のうち、完全な骨格を有する残留成分は未変化のフェンブコナゾール及び代謝物 Ba であり、[phe-^{14}C]フェンブコナゾール処理でそれぞれ 45.0%TRR （0.036 mg/kg）及び 14.2%TRR （0.011 mg/kg）が検出された。[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理でも、未変化のフェンブコナゾール及び代謝物 Ba がそれぞれ 15.5%TRR （0.020 mg/kg）及び 4.3%TRR（0.006 mg/kg）検出されたほか、代謝物 R 及び S がそれぞれ 47.5%TRR（0.062 mg/kg）及び 6.7%TRR（0.009 mg/kg）検出された。（参照 17）

植物におけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、①ベンジル位炭素の酸化による代謝物 D の生成並びにその後の閉環による代謝物 C とそれを経た代謝物 B の生成、②トリアゾール環の脱離による代謝物 P の生成及び代謝物 Q の代謝を経由した代謝物 R とそれに続く代謝物 S の生成であると考えられた。（参照 17）

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

[phe-^{14}C]フェンブコナゾール又は[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを、シルト質埴壌土（米国、以下［3.（1）］において「土壌Ⅰ」という。）又は砂壌土（米国、以下［3.（1）］において「土壌Ⅱ」という。）に 1 mg/kg となるように添加して、25±1℃の条件下で土壌中運命試験が実施された。また、無菌的土壌区が設定された。

好気的土壌では、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールの試験において処理後 363 日までに回収された放射能の 35.3%～37.2%（土壌Ⅰ）及び 20.9%～21.5%（土壌Ⅱ）が $^{14}CO_2$ に無機化された。両土壌から未変化のフェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb 及び N が同定され、最高値はそれぞれ 96.4%TAR（14 日）、7.9%TAR（240 日）、4.7%TAR（181 日）及び 7.9%TAR（120 日）であった。[tri-^{14}C]フェンブコナゾールの試験においては、両土壌において処理後 363 日までに回収された放射能の 1.2%～1.5%が $^{14}CO_2$ に無機化された。両土壌から未変化のフェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb、N 及び Q が同定され、最高値はそれぞれ 96.3%TAR（14 日）、10.0%TAR（240 日）、7.5%TAR（90 日）、6.9%TAR（120 日）及び 13.6%TAR（363

日）であった。土壌Ⅰ及びⅡにおけるフェンブコナゾールの推定半減期は、それぞれ 258 及び 367 日であった。

好気的/嫌気的湛水土壌では、30 日間の好気的熟成期間終了時、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールの試験において 2.5%TRR～3.2%TRR、[tri-^{14}C]フェンブコナゾールの試験において 0.06%TRR～0.1%TRR が $^{14}CO_2$に無機化された。窒素通気及び湛水した嫌気的湛水条件を開始して 60 日後の両土壌から、未変化のフェンブコナゾール、分解物 Ba 及び N がそれぞれ 71.5%TAR～76.1%TAR、1.1%TAR～4.0%TAR 及び 3.2%TAR～5.3%TAR 検出された。土壌Ⅰ及びⅡにおけるフェンブコナゾールの推定半減期は、それぞれ 451 日及び 655 日であった。

無菌土壌ではフェンブコナゾールの分解は認められなかった。

土壌におけるフェンブコナゾールの主要分解経路は、①ベンジル位炭素の酸化による分解物 D の生成並びにその後の閉環による分解物 C とそれを経た分解物 B の生成、②トリアゾール環の脱離による分解物 Q の生成、③分解物 D の酸化による分解物 N の生成であると考えられた。（参照 17）

（２）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［細粒グライ土・埴壌土（福島）、灰色台地土・砂質埴壌土（愛知）、中粗粒黄色土・砂質埴壌土（岡山）、砂丘未熟土・砂土（宮崎）］を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数 K^{ads}は 9.6～27.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}{}_{oc}$は 615～3,710 であった。（参照 17）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（緩衝液）

pH 5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 0.01 mg/L の濃度になるように添加し、25±1°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェンブコナゾールの平均回収率は試験 30 日後まで 98.7%TAR～99.3%TAR であり、加水分解は認められなかった。pH5、pH7 及び pH9 の滅菌緩衝液中におけるフェンブコナゾールの推定半減期は、それぞれ 2,210、3,740 及び 1,340 日であった。（参照 17）

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 1.5 又は 3.0 mg/L の濃度となるように添加し、25°C でキセノン光（光強度：147 W/m^2、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を 30 日間、12 時間の

明暗周期で照射して、水中光分解試験が実施された。また、非滅菌自然水（池水、米国、pH7.27）に、[tri-^{14}C]フェンブコナゾールを 1.5 又は 3.0 mg/L の濃度となるように添加し、24.2±0.6°C でキセノン光（光強度：148.0 W/m^2、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を最長 60 日間、12 時間の明暗周期で照射して、水中光分解試験が実施された。

pH 7 の滅菌緩衝液中では、フェンブコナゾールはほとんど光分解を受けず、推定半減期は 1,280 日（東京における春の太陽光下換算では 1,050 日）と算出された。

非滅菌自然水中では、照射 30 日後で 8 化合物が光分解物として認められ、そのうち分解物 E、N 及び Q が同定された。フェンブコナゾールは非滅菌自然水中では光分解を受け、推定半減期は 86.7 日（東京における春の太陽光下換算では 70.8 日）と算出された。（参照 17）

５．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（長野）及び洪積土・埴壌土（和歌山）を用いて、フェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb 及び N を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

フェンブコナゾールの推定半減期は表 1 に示されている。分解物 Ba、Bb 及び N はほとんど検出されなかった。（参照 17）

表１　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 [1)]	土壌	推定半減期（日）
			フェンブコナゾール
ほ場試験	176 g ai/ha	火山灰土・埴壌土	26
		洪積土・埴壌土	21
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴壌土	81
		洪積土・埴壌土	30

[1)]：ほ場試験で 22%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

国内において、小麦、野菜、果実等を用いてフェンブコナゾール並びに代謝物 Ba 及び Bb を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フェン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）の 3.60 mg/kg であった。代謝物 Ba 及び Bb の最大残留値は、いずれも最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.23 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 17、27、28）

海外において、豆類、果実等を用いてフェンブコナゾール並びに代謝物

Ba 及び Bb を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。フェンブコナゾールの最大残留値は、最終散布当日に収穫したレモンの 0.831 mg/kg であった。代謝物 Ba の最大残留値は、最終散布 25～28 日後に収穫したクランベリー（果実）の 0.04 mg/kg、代謝物 Bb の最大残留値は、最終散布当日に収穫したオレンジ（果実全体）の 0.151 mg/kg であった。（参照 9）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて算出された、フェンブコナゾールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取されるフェンブコナゾールの推定摂取量が表 2 に示されている（別紙 5）。

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、フェンブコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、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 2　食品中から摂取されるフェンブコナゾールの推定摂取量

	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）
推定摂取量 （μg/人/日）	55.5	32.5	54.8	72.5

７．一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 17）

表 3　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 5 雌 5	0、62.5、125、250、500、1,000（腹腔内）	62.5	125	自発運動量抑制、眼裂狭小、握力低下、呼吸抑制、立毛、触覚・痛覚反応抑制、筋緊張低下、異常姿勢、異常歩行、正向反射抑制 1,000 mg/kg 体重で死亡例
	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、10、20（静脈内）	20	－	体温への影響なし
呼吸・循環器系		日本白色種ウサギ	雄 3	0.63、1.25、5、10（静脈内）*	0.63	1.25	血圧の一過性低下、心拍数低下、心電図への影響は認められず
自律神経系	瞳孔	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、10、20（静脈内）	20	－	瞳孔径への影響はないが、散瞳傾向が認められた
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5	4×10^{-7}、4×10^{-6}、4×10^{-5}、4×10^{-4} g/mL（*in vitro*）	4×10^{-7} g/mL	4×10^{-6} g/mL	直接作用なし 高濃度で、ACh 及び His の収縮作用を抑制
消化器系（小腸輸送能）		Wistar ラット	雄 5	0、25、50、100、200、400（皮下）	400	－	腸管輸送能に有意な変化は認められなかったが、用量依存的抑制傾向が認められた
骨格筋		日本白色種ウサギ	雄 3	1.25、2.5、5、10、20、40（静脈内）*	2.5	5	筋収縮の増強
血液系	溶血性	日本白色種ウサギ	雄 1	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3} g/mL（*in vitro*）	10^{-3} g/mL	－	溶血性は認められず
	血液凝固	日本白色種ウサギ	雄　3	0、5、10、20（静脈内）	20	－	血液凝固への影響なし

溶血性試験では、検体をポリエチレングリコール 400 に溶解し、さらに生理食塩水で希釈して用いた。その他の試験では、検体をポリエチレングリコール 400 に溶解して用いた。
*　：約 30 分間隔で累積的に投与。
－：最小作用量は設定できなかった。

８．急性毒性試験

フェンブコナゾールの急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。（参照 3、5、17）

表 4　急性毒性試験概要（原体）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	投与量：1,000、2,000、3,000、4,000 及び 5,000 mg/kg 体重 雄 2,000 mg/kg 体重以上及び雌 1,000 mg/kg 体重以上： 糞の白色物質混入(投与 4 時間後以降)、糞量減少(投与 1 日後以降)、軟便(投与 2 時間後以降)、無糞(投与 2 日後以降)、運動失調(投与 1 日後以降)、流涙(投与 1 日後以降)、活動性低下(投与 1 日後以降)、流涎(投与 4 日後以降)、鼻口部の褐色/赤色の汚れ(投与 1 日後以降)及び弯曲姿勢(投与 1 日後以降) 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例(投与 5 日後) 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 4 日後)
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		暴露中に僅かな興奮状態、暴露後に無関心、前屈姿勢、努力呼吸、立毛及び血涙（3 日以内に消失） 死亡例なし
			>2.10	>2.10	

代謝物 Ba 及び Bb を用いた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 3、5、17）

表 5　急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 Ba	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Bb	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法、Maximization 法、Magnusson 及び Kligman の Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 3、4、6、17）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、80、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		20 ppm	80 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.3	5.1	25.3	103
	雌	1.5	6.3	31.1	124

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性及び小葉中心帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（1.3 mg/kg 体重/日）、雌で 80 ppm（6.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、17）

表 7　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重増加抑制(投与 1～10 週)及び摂餌量低下(投与 1～8 週) ・TG 低下	・体重増加抑制(投与 1～13 週)及び摂餌量低下(投与 1～9 週) ・GGT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大
400 ppm 以上	・肝比重量 [2]増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中心帯肝細胞空胞化
80 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	80 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、180 及び 540 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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		20 ppm	60 ppm	180 ppm	540 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.8	11.1	28.6	99.1
	雌	5.7	17.6	50.4	139

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び 180 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（3.8 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（17.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、17）

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
540 ppm	・ALT 及び AST 増加 ・門脈周囲及び小葉周辺性肝細胞空胞化	・ALT 及び AST 増加 [a] ・肝絶対及び比重量増加 ・門脈周囲及び小葉周辺性肝細胞空胞化
180 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死	・小葉中心性肝細胞肥大
60 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	60 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

（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、30、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.97	3.30	13.3	50.4
	雌	1.05	3.48	14.0	53.3

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

1,600 ppm 投与群の雌で TP、Alb 及び Glob の減少が認められたが、これらは体重及び摂餌量減少による二次的な変化であり、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄でび漫性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.30 mg/kg 体重/日、雌：3.48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～6、17）

表 11　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重減少(投与 1 週)及び体重増加抑制(投与 2～5 週) ・摂餌量減少(投与 1～2 週)及び食餌効率低下 ・MCV 及び MCH 増加 ・ALP 及び TG 増加 ・ALT[a]増加 ・多発性肝細胞空胞化巣(軽微～軽度)	・体重減少(投与 1 週)及び体重増加抑制(投与 2～8 週) ・摂餌量減少(投与 1～2 週)及び食餌効率低下 ・RBC 低下及び PLT 増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・ALP、ALT 及び GGT 増加
400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 [b] ・び漫性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 [b] ・び漫性肝細胞肥大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。
[b]：400 ppm では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

（４）28 日間反復経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、62.5、250、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 28 日間反復経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3～6、17）

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）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 12　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.54	5.2	47.8
	雌	0.62	5.2	46.4

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の雌雄で小葉中心帯肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、17）

表 13　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・体重増加抑制(0～52 週の累積値)[a]及び摂餌量減少(投与 1 週) ・有棘赤血球の出現 ・ALP 及び T.Bil 増加 ・Alb 低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎及び副腎比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞肥大及び肝リポフスチン[b]沈着	・体重増加抑制(0～52 週の累積値)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・ALP 増加 ・T.Chol 低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞肥大及び肝リポフスチン[b]沈着
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[b]：Schmorl 染色で確認した。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

SD ラット［発がん試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群（52 週中間と殺群）：一群雌雄各 10 匹］を用いた混餌（原体：0、8、80 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 14 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 14　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	80 ppm	800 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.31	3.03	30.6
	雌	0.40	4.02	43.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 15 に、雄における甲状腺腫瘍の発生頻度は表 16 に示されている。

腫瘍性病変として、800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加した。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：3.03 mg/kg 体重/日、雌：4.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～6、17）

（甲状腺のろ胞細胞肥大、限局性のう胞状過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては［14.(2)］を参照）

表 15　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重増加抑制(投与 0～78 週) ・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮過形成	・体重増加抑制(投与 0～4 週以降) ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体比重量増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 16　雄における甲状腺腫瘍の発生頻度

投与群（ppm）	0	8	80	800
検査動物数	70	70	70	70
ろ胞細胞腺腫	1 (1.4#)	2 (2.9)	3 (4.3)	6 (8.6)
ろ胞細胞癌	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	4 (5.7)
腺腫＋癌の合計	1 (1.4##)	5 (7.1)	3 (4.3)	8[a] (11.4##)

( )内の数値は発生頻度（%）を示す。
[a]：2 例には腺腫及び癌の両方が認められた。
*：p<0.05（Fisher-Irwin 確率検定）
#：Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり
##：Fisher-Irwin 確率検定及び Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり

（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）［11.(2)］よりも高い用量での発がん性を評価するため、SD ラット［発がん性試験群：一群雄 50 匹、慢性毒性試験群（中間と殺群）：一群雄 10 匹］を用いた混餌（原体：0、800 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 17 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。本試験は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）［11.(2)］の追加試験として、雄についてより高用量の群を含めて実施された。

表 17　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	30.4	63.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 18 に、甲状腺腫瘍

の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変として、1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、腺腫及び癌の合計の発生頻度にも増加傾向が認められた。

本試験において、800 ppm 以上投与群で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 800 ppm 未満（30.4 ppm 未満）であると考えられた。（参照 3～6、17）

（甲状腺のろ胞細胞肥大、限局性のう胞状過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては［14.(2)］を参照）

表 18　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
1,600 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週） ・甲状腺ろ胞細胞肥大
800 ppm 以上	・甲状腺及び上皮小体絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化

表 19　甲状腺腫瘍の発生頻度

投与群（ppm）	0	800	1,600
検査動物数	60	60	60
ろ胞細胞腺腫	2 (3.3)	5 (8.3)	9 (15.0*)
ろ胞細胞癌	2 (3.3)	0 (0)	2 (3.3)
腺腫＋癌の合計	4 (6.7)	5 (8.3)	10[a] (16.7)

( )内の数値は発生頻度（%）を示す。

[a]：1 例には腺腫及び癌の両方が認められた。

*：Dinse and Lagakos のロジスティック計算法で解析した結果、1,600 ppm 投与群において腺腫の発生頻度に有意な増加が認められ、腺腫及び癌の合計の発生頻度にも増加傾向が認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：3.03 mg/kg 体重/日、雌：4.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス［発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、中間（52 週）と殺群：一群雌雄各 10 匹］を用いた混餌［原体： 0、10、200（雄のみ）、650 及び 1,300（雌のみ）ppm：平均検体摂取量は表 20 参照］投与による 18 か

月間発がん性試験が実施された。

表 20　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	650 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.28	26.3	85.3	
	雌	1.59		105	209

／：実施せず

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 21 に、肝細胞過形成及び肝腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変として、1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が有意に増加した。追加試験［14. (3)］の実施により、これらはフェンブコナゾールの高用量投与によるチトクローム P450（主に CYP2B）の増加、細胞増生、肝細胞肥大及び肝絶対重量増加等いくつかの肝パラメーターの変化と関連づけられた。腫瘍発生頻度の増加及びこれらのパラメーターの変化は高用量にのみ認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 650 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.28 mg/kg 体重/日、雌：1.59 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～6、17）

（肝臓における細胞増生及び代謝酵素誘導に関しては［14. (3)］を参照）

表 21　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,300 ppm		
650 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～13 週以降)	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化
200 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化	
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

／：実施せず

表 22　肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	10	200	650	0	10	650	1,300
検査動物数	60	59[a]	60	60	58[a]	60	57	60
肝細胞腺腫	8 (13.3)	1 (1.7)	8 (13.3)	6 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6.7)
肝細胞癌	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.0)	5 (8.3)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)
腺腫＋癌の合計	9 (15.0)	2 (3.4)	10[b] (16.7)	10[b] (16.7)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	5 (8.3[#])

( )内の数値は発生頻度（%）を示す。
[a]：自己融解した組織は含まず
[b]：1 例には腺腫及び癌の両方が認められた。
[#]：Dinse and Lagakos のロジスティック計算法で有意差あり

１２．生殖発生試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、8、80 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			8 ppm	80 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.6	6.1	59.4
		雌	0.7	6.9	68.0
	F_1世代	雄	0.6	5.8	61.3
		雌	0.6	6.4	66.4

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、800 ppm 投与群の親動物雌雄で小葉中心性肝細胞肥大並びに小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等、同投与群の児動物で死産児数の増加等が認められたことから、一般毒性の無毒性量は、親動物及び児動物とも 80 ppm（P 雄：6.1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.9 mg/kg 体重/日、F_1雄：5.8 mg/kg 体重/日、F_1雌：6.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、800 ppm 投与群で出産率、分娩時生存児数及び腹当たりの産児総数の減少、死産児数の増加並びに妊娠期間の延長が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 80 ppm（P 雄：6.1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.9 mg/kg 体重/日、F_1雄：5.8 mg/kg 体重/日、F_1雌：6.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、17）

表 24　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	800 ppm	・肝及び甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	・死亡(4 例、分娩時) ・体重増加抑制(投与 5 週以降)及び摂餌量減少(投与 4 週) ・出産率減少 ・分娩時生存児数減少 ・妊娠期間延長 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎球状帯肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	・死亡（3 例） ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・出産率減少 ・分娩時生存児数減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎球状帯肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化
	80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・腹当たりの産児総数減少 ・死産児数増加 ・生後 4 日間生存率減少 ・体重増加抑制(生後 14 及び 21 日)		・死産児数増加	
	80 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、75 及び 150 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群の胎児で胸骨分節の部分骨化又は未骨化が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児ともに 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 3～6、17）

表 25　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
150 mg/kg 体重/日		・吸収胚数(早期、後期及び総吸収胚数)増加 ・一腹当たりの生存胎児数減少 ・低体重 ・痕跡状第 14 肋骨 ・恥骨の部分骨化又は未骨化の増加
75 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 8 日以降) ・脱毛(妊娠 6 日以降) ・糞量減少(妊娠 7 日以降)	・胸骨分節の部分骨化又は未骨化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）発生毒性試験（ウサギ①）

NZW ウサギ（一群雌 21 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 60 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

60 mg/kg 体重/日投与群では、生存胎児を有する母動物が 1 例（生存胎児数は 8 例）であったことから、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で軟便又は糞量減少を伴う食欲低下及び摂餌量減少、60 mg/kg 体重/日投与群の胎児で着床後胚死亡等が認められたことから、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。また、30 mg/kg 体重/日以下の投与量では胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。（参照 3～6、17）

表 26　発生毒性試験（ウサギ①）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・死亡数増加(妊娠 18 日以降)[a] ・流産(妊娠 17～23 日)	・生存胎児数減少 ・着床後胚死亡
30 mg/kg 体重/日以上	・軟便[§]又は糞量減少[b§§] ・食欲低下[b]及び摂餌量減少[c]	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[b]：30 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[c]：30 mg/kg 体重/日投与群のみ。

[§]：30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 10 日以降

[§§]：30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 9 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

注：母動物において、30 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 8 日で軟便は 1 例、糞量減少は 0

例、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日で軟便は 1 例、糞量減少は 5 例であったことから、これらの所見は ARfD のエンドポイントではないと判断した。

（４）発生毒性試験（ウサギ②）

ウサギの発生毒性試験①[12. (3)]において、高用量の 60 mg/kg 体重/日投与群では明確な母体毒性がみられ、生存胎児を有する母動物数が 1 例（検査胎児数 8 例）のみであったことから、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られなかった。したがって、NZW ウサギ（一群雌 21 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口［原体：0、15（10 及び 30 の中間用量）及び 45（30 及び 60 の中間用量）mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁］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統計学的有意差はないが糞量の減少及び無糞（妊娠 12 日以降）、胎児で低体重が認められたが、いずれの投与群においても、奇形及び変異の種類、発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15 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 17）

１３．遺伝毒性試験

フェンブコナゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 27 に示されているとおり、全て陰性であり、フェンブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3～6、17）

表 27　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	625～20,000 μg/ディスク（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①20～2,000 μg/プレート(+/-S9) ②30～300 μg/プレート(-S9) 160～1,600 μg/プレート(+S9)	陰性
		Escherichia coli (WP2 *uvrA* 株)	156.25～5,000 μg/プレート（+/-S9）	
	遺伝子突然変異試験 (*Hgprt* 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	①10～50 μg/ml (-S9) 10～60 μg/ml (+S9) (処理時間：5 時間) ②20～40 μg/ml (-S9) 40～60 μg/ml (+S9) (処理時間：5 時間)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	5～30 μg/ml (-S9) 処理時間：12 及び 22 時間 3～20 μg/ml (+S9) 処理時間：2 時間	陰性
	UDS 試験	SD ラット培養肝細胞	7.5～15 μg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット(骨髄細胞)(一群雌雄各 5 匹)	250、1,250、2,500 mg/kg 体重(単回経口投与 6、24 及び 48 時間後に採取)[a]	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：2,500 mg/kg 体重投与群の雄 20 例中 3 例及び雌 20 例中 5 例で投与後 48 時間以内に死亡が認められた。

フェンブコナゾールの動物、植物及び土壌由来の代謝物である Ba 及び Bb の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3～6、17）

表 28　遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Ba	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156.25～5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
代謝物 Bb	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA100、TA1535、TA1537 株)	31.25～1,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium (TA98 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	156.25～5,000 μg/プレート（+/-S9）	

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）妊娠及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較

ラットの 2 世代繁殖試験[12.(1)]で観察された分娩遅延（妊娠期間の延長）の機序を明らかにするため、SD ラット（妊娠 18 日及び非妊娠雌、一群各 3 匹）に[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、薬物動態試験が実施された。

フェンブコナゾールの排泄、体内分布及び代謝において、妊娠雌と非妊娠雌の間に顕著な差は認められなかった。（参照 17）

（２）甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験（ラット）

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②[11.(2)及び(3)]において高用量群の雄で認められた甲状腺のろ胞細胞肥大、ろ胞上皮過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序について検討された。

SD ラット（一群雄 20～40 匹）にフェンブコナゾールを 90 日間混餌投与（原体 0、8、800、1,600 及び 3,200 ppm、平均検体摂取量：0、1、57、116 及び 231 mg/kg 体重/日）して、甲状腺機能及び肝臓に対する影響について検討された。なお、検体投与による影響の可逆性を検討するため、1,600 及び 3,200 ppm 投与群では、4 週間混餌投与後、9 週間対照飼料を投与する回復群（一群各 20 匹）が設けられた。

800 ppm 以上投与群で肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加（1.2～1.9 倍）、甲状腺のび漫性ろ胞細胞肥大又は過形成の発生頻度及び程度の用量関連性の増加、TSH 増加（1.6～2.1 倍）及び T_4 減少（0.47～0.66 倍）が認められた。さらに、3,200 ppm 投与群では、T_4 のグルクロン酸抱合体としての胆汁中排泄増加（2.2～2.6 倍）、T_4 を基質とする肝ミクロソームウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ（UDPGT）活性の増加（ミクロゾーム 1 mg 及び肝臓当たりでそれぞれ 1.3～1.5 倍及び 4.0～4.4 倍）が認められた。回復群では、これらの変化は全て可逆性を示した。

以上より、ラットで認められた甲状腺の変化は、フェンブコナゾールの高用量投与により、T_4 の肝臓における代謝及び胆汁中排泄が増加し、その結果増加した TSH による甲状腺の長期的かつ二次的（間接的）な刺激によるものと考えられた。（参照 3、5、6、17）

（３）肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験（マウス及びラット）

ICR マウス（一群雌 10 匹）にフェンブコナゾールを 4 日間又は 4 週間混餌投与（原体：0、20、60、180 及び 1,300 ppm、平均検体摂取量：0、5.2、13.6、47.4 及び 324 mg/kg 体重/日）及び SD ラット（一群雄 5 匹）にフェンブコナゾールを 4 週間混餌投与（原体：0 及び 1,600 ppm、平均検体摂

取量：0 及び 130 mg/kg 体重/日）して、肝臓における細胞増生（マウス）及び薬物代謝酵素誘導試験が実施された。なお、検体投与による影響の可逆性を検討するため、マウス及びラットにフェンブコナゾールをそれぞれ 1,300 及び 1,600 ppm の濃度で 4 週間混餌投与後、6 週間対照飼料を投与する回復群が設けられた。陽性対照には PB（1,000 ppm）が用いられた。

マウスでは、チトクローム P450（CYP）及びペントキシレゾルフィン-*O*-デアルキラーゼ（PROD）活性が 180 ppm 投与群で 1.8 及び 2.5 倍、1,300 ppm 投与群で 2.8 及び 3.6 倍に増加し、同投与群ではチトクローム b5 も 2.1 倍に増加した。PB 投与群でもこの三つの酵素レベルが増加した。また、BrDU 標識率は 1,300 ppm 投与群で 9.5 倍に増加した。ラットにおいても、検体投与群で三つの酵素レベルがそれぞれ 2.7、10.3 及び 2.6 倍に増加し、PB 投与群でも増加した。

回復群では、マウス及びラットともこの三つの酵素が対照群のレベルまで回復した。

したがって、マウス及びラットにおけるフェンブコナゾール及び PB による酵素誘導は完全に可逆的であり、さらにフェンブコナゾールにより引き起こされた肝臓に対する作用は、PB による作用と毒性学的に類似していると考えられた。（参照 3、6、17）

（４）血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定（ラット）

ラットの 2 世代繁殖試験[12.（1）]で観察された分娩遅延（妊娠期間の延長）の機序を明らかにするため、SD ラット（一群雌雄各 40 匹、雄は無処置で交配にのみ使用）にフェンブコナゾールを交配前後の各 3 週間、混餌投与（原体：0、8、80 及び 800 ppm、平均検体摂取量：0、0.574、5.70 及び 54.6 mg/kg 体重/日）して、妊娠後期（妊娠 19～21 日）及び発情前期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定が実施された。

また、非妊娠雌ラットにおいてフェンブコナゾールが血清ステロイドホルモン濃度等に影響するかどうかを確認するために、SD ラット（一群雌 12 匹）を用いて 6 週間混餌（原体：0、8、80 及び 800 ppm、平均検体摂取量：0、0.547、5.49 及び 53.2 mg/kg 体重/日）投与による試験が実施された。

妊娠後期のラットでは、800 ppm 投与群で 17β-エストラジオール濃度（E2）及びコルチコステロン濃度は低く、プロゲステロン濃度（P）は逆に高かったため、17β-エストラジオール/プロゲステロン比（E2/P 比）の上昇抑制が認められた。また、肝臓のミクロソーム蛋白含量、チトクローム P450（CYP）、CYP2B1 及び CYP3A はそれぞれ最大 1.3、2.4、30.7 及び 31.2 倍まで増加したのに対して、CYP1A1 はむしろ減少した。

発情前期ラットでは、800 ppm 投与群でミクロソーム蛋白含量、CYP、CYP2B1 及び CYP3A が高かったが（それぞれ 1.1、1.8、12.0 及び 16.1 倍）、その他の測定値は対照群とほぼ同じであった。

また、対照群の雌ラットを比較した場合、発情前期ラットの CYP1A1 含量は検出限界値付近の低値であったのに対し、妊娠後期ラットではその 20～26 倍高かった。

ラットの妊娠後期には、血清中の 17β-エストラジオールの増加とプロゲステロンの減少により、E2/P 比が急激に上昇することが知られているが、本試験の妊娠後期ラットにおいては E2/P 比の上昇が有意に抑制され、このことが 2 世代繁殖試験の 800 ppm 投与群で認められた分娩遅延の原因のひとつと考えられた。

本試験において、80 ppm（5.70 mg/kg 体重/日）以下の用量では E2/P 比の上昇に影響を及ぼさなかった。（参照 17）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回作物残留試験（ブルーベリー）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたフェンブコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンブコナゾールの体内吸収率は少なくとも88%と算出された。投与後 96 時間で尿中に 6.7%TAR～10.2%TAR、糞中に77.2%TAR～91.4%TAR が排泄され、主に胆汁を経由して糞中に排泄されると考えられた。糞中の主要成分として未変化のフェンブコナゾール並びに代謝物 H 及び I が認められた。尿中及び胆汁中には未変化のフェンブコナゾールは認められず、代謝物 D、E、K、T 等が抱合体を含めて認められた。

^{14}C で標識されたフェンブコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、主な代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体、P、Q 及び R が認められた。ニワトリにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、10%TRR を超える代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体及び Q が認められた。

^{14}C で標識されたフェンブコナゾールの植物体内運命試験の結果、可食部において未変化のフェンブコナゾールが認められたほか、代謝物 Ba、R 及び S が 10%TRR を超えて認められた。

フェンブコナゾール並びに代謝物 Ba 及び Bb を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるフェンブコナゾールの最大残留値は、茶（荒茶）の 3.60 mg/kg、代謝物 Ba 及び Bb の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.23 及び 0.05 mg/kg であった。海外におけるフェンブコナゾールの最大残留値は、レモンの 0.831 mg/kg、代謝物 Ba の最大残留値は、クランベリー（果実）の 0.04 mg/kg、代謝物 Bb の最大残留値は、オレンジ（果実全体）の 0.151 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェンブコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び空胞化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率、分娩時生存児数及び腹当たりの産児総数の減少、死産児数の増加並びに妊娠期間の延長が認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②において甲状腺ろ胞細胞腺腫並びに腺腫及び癌の合計並びにマウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、これらの発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、本剤の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。

植物体内運命試験の結果、代謝物 Ba、R 及び S が 10%TRR を超えて検出されたが、代謝物 Ba はラットでも検出されていること並びに代謝物 R 及び S は急性毒性が弱く（LD_{50}：5,000 mg/kg 体重超）、遺伝毒性試験の結果が陰性であることから（参照 35）、農産物中の暴露評価対象物質をフェンブコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 29 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 30 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 1.28 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、さらにラットにおける無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験では 1.3 mg/kg 体重/日であったが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①では 3.03 mg/kg 体重/日であり、より長期の試験結果を一日摂取許容量（ADI）の根拠にすることが妥当と判断した。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量 3.03 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、フェン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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①で得られた無毒性量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	0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験①
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.03 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	発生毒性試験①
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（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（1997、2012 年）＞

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	15 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜米国（2005 年）＞

cRfD	0.03 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.03 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD（13 歳以上の女性）	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
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

＜カナダ（2003 年）＞

ADI	0.0128 mg/kg 体重/日

（ADI 設定根拠資料）	発がん性併合試験
（動物種）	マウス
（期間）	78 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD（13 歳以上の女性）	0.10 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）	ラット：妊娠 6～15 日
	ウサギ：妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（安全係数）	300

＜APVMA（2006 年）＞

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	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）	0.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
（ADI 設定根拠資料②）	2 世代繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	21 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	4 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EFSA（2010 年）＞

ADI	0.006 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）	0.6 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
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

（参照 4、5、31～33）

表 29　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	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録（参考）
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、20、80、400、1,600 ppm 雄：0、1.3、5.1、25.3、103 雌：0、1.5、6.3、31.1、124	雄：1.3 雌：1.5 肝細胞肥大ないし空胞化	雄：5.1 雌：6.3 肝及び甲状腺肥大等	雄：1.3 雌：6.3 肝細胞肥大ないし空胞化	1.3 肝細胞肥大ないし空胞化	5.7 体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大	雄：1.3 雌：6.3 肝細胞肥大及び空胞化	雄：1.3 雌：6.3 肝細胞肥大ないし空胞化
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①	0、8、80、800 ppm 雄：0、0.31、3.03、30.6 雌：0、0.40、4.02、43.1	雄：3 雌：4 肝細胞肥大及び空胞化等（800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加）	雄：3 雌：4 肝細胞肥大及び空胞化等（800 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加）	雄：2.91 雌：3.89 肝細胞肥大及び空胞化等（800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加）	3.53 肝細胞肥大及び空胞化等	3 甲状腺腫瘍の発生頻度増加	雄：3.03 雌：4.02 雌雄：小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等（800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度増加）	雄：3.03 雌：4.02 雌雄：小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等（800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、800、1,600 ppm 雄：0、30.4、63.9	雄：30.4 未満 雄：肝細胞空胞化等（1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）		雄：28.87 未満 雄：：肝細胞肥大及び空胞化等（1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）	雄：30.4 未満 雄:肝細胞肥大及び空胞化等（1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）		雄：30.4 未満 雄：小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等（1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）	雄：30.4 未満 雄：小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等（1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加）
	2 世代繁殖試験	0、8、80、800 ppm P 雄：0、0.6、6.1、59.4 P 雌：0、0.7、6.9、68.0 F_1 雄：0、0.6、	親動物及び児動物：4 体重増加抑制等（雌に繁殖能に対する悪影響あり）	親動物及び児動物：4 体重増加抑制等（繁殖能に対する影響なし）	親動物及び児動物 雄：5.8 雌：6.4 繁殖毒性 雄：61.3 雌：6.4 体重増加抑制等	親動物及び児動物：0.6 繁殖毒性：6.3 肝絶対・比重量増加（雌に繁殖能に対する悪影響あり）	親動物及び繁殖能：5.0 児動物：10.8 難産、死産児数増加、腹当たりの産児総数減少、出産後の生育児数減少	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄：6.1 P 雌：6.9 F_1 雄：5.8 F_1 雌：6.4 親動物：小葉中心	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄：6.1 P 雌：6.9 F_1 雄：5.8 F_1 雌：6.4 親動物：体重増加

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	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録（参考）
		5.8、61.3 F_1 雌：0、0.6、6.4、66.4			（雌に繁殖能に対する悪影響あり）			性肝細胞肥大等 児動物：死産児数増加等	抑制等 児動物：死産児数増加等
	発生毒性試験	0、30、75、150	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化/未骨化（催奇形性は認められない）	母動物及び胎児:30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化/未骨化（催奇形性は認められない）	母動物及び胎児:30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化/未骨化（催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化/未骨化（催奇形性は認められない）	母動物：30 胎児：75 母動物：体重増加抑制 胎児：腹当たりの胎児数減少、胚吸収増加 (催奇性は認められない)	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化又は未骨化 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨分節の部分骨化又は未骨化 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、20、60、180、540 ppm 雄：0、3.8、11.1、28.6、99.1 雌：0、5.7、17.6、50.4、139		雄：3.8 雌：5.7 肝臓の病理組織学的変化	雄：11.1 雌：50.4 肝細胞肥大及び単細胞壊死等	4.8 肝細胞肥大及び単細胞壊死等		雄：3.8 雌：17.6 小葉中心性肝細胞肥大	雄：3.8 雌：17.6 雌雄： 小葉中心性肝細胞肥大及び単細胞壊死
	18 か月間発がん性試験	雄：0、10、200、650 ppm 雌：0、10、650、1,300 ppm 雄：0、1.28、26.3、85.3 雌：0、1.59、105、209	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化 （1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度増加）	雄：1.4 雌：1.4 肝細胞肥大及び空胞化 （1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度増加）	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化 （1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度増加）	1.43 肝細胞肥大及び空胞化	1.3 肝細胞腫瘍の発生頻度増加	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化等	雄：1.28 雌：1.59 雌雄：肝細胞肥大及び空胞化発生頻度増加等 （1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度増加）
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、30、60	母動物：10 胎　児：30	母動物：10 胎　児：30	母動物：10 胎　児：30	母動物：10 胎　児：30	母動物：30 胎児：45	母動物：10 胎　児：30	母動物：10 胎　児：30

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	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録（参考）
			母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 （催奇形性は認められない）	母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 （催奇形性は認められない）	母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)	母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 （催奇形性は認められない）	母動物：死亡率増加、摂餌量減少 胎児：胚吸収増加 (催奇性は認められない)	母動物：軟便又は糞量減少を伴う食欲低下及び摂餌量低下等 胎児：着床後胚死亡等 (催奇形性は認められない)	母動物：軟便又は糞便減少を伴う摂餌量低下等 胎児：着床後胚死亡等 （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②	0、15、45						母動物及び胎児：15 母動物：糞量減少及び無糞等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：15 母動物：糞量減少及び無糞 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0 、30 、100 、400 、 1,600 ppm 雄 ： 0 、0.97 、3.30 、 13.3 、50.4 雌 ： 0 、1.05 、3.48 、 14.0 、53.3	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	雄：3.3 雌：3.5 肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	3.4 肝細胞肥大等	3.3 体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大	雄：3.30 雌：3.48 び漫性肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 雌雄：び漫性肝細胞肥大等
	1 年間慢性毒性試験	0 、15 、150 、1,200 ppm 雄 ： 0 、0.54 、5.2、47.8 雌 ： 0 、0.62 、5.2、46.4	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：0.62 肝肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	0.6 体重増加抑制及び肝細胞色素沈着	0.62 体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等	雄：5.2 雌：5.2 雌雄：肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等

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	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録（参考）
ADI（cRfD）			NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3 UF：100 cRfD：0.03	NOAEL：1.28 SF：100 ADI：0.0128	NOAEL：0.6 SF：100 ADI：0.006	NOAEL：0.62 SF：100 ADI：0.006	NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験/ラット 2 世代繁殖試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

／：試験成績なし

NOAEL：無毒性量　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 30　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	雌雄：1,000、2,000、3,000、4,000、5,000	雄：1,000 雌：－ 雌雄：運動失調、流涙、活動性低下、流涎等
	発生毒性試験	母動物：0、30、75、150	母動物：30 胎児：75 母動物：体重増加抑制、脱毛等 胎児：吸収胚数増加、生存胎児数減少等
マウス	急性毒性試験	雌雄：0、5,000	雌雄：5,000 雌雄：毒性所見なし
ウサギ	発生毒性試験①	母動物：0、10、30、60	胎児：30 胎児：生存胎児数減少、着床後胚死亡
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験 ウサギ発生毒性試験①

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

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B(Ba、Bb)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-フェニル-3-(1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H*-フラノン
C(Ca、Cb)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-フェニル-3-(-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H*-フラニミン
D	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]- α-フェニル-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
E(E3、E4)	α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]- α-(3 又は 4-ヒドロキシフェニル)-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
F(F3、F4)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-(3 又は 4-ヒドロキシフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1 イルメチル)-2-3*H*-フラノン
G	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- α-フェニル-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパン酸
H	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H*-フラニミン
I	α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-α-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
J	α-[2-(4-クロロフェニル)ヒドロキシエチル]- α-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
K	α-[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)エチル]- α-フェニル)-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
L	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- α-(4-ヒドロキシフェニル)-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
M	α-[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)オキソエチル]- α-フェニル-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
N	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- α-フェニル-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
O	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-(スルフォキシ)エチル]- α-フェニル-1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル一カリウム塩
P	α-(ヒドロキシメチル)- α-フェニル-4-クロロベンゼンブタンニトリル
Q	1*H*-1,2,4-トリアゾール
R	2-アミノ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-イル)プロパン酸
S	2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
T	1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロペノン
U	1-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシフェニル)-3-[1,2,4]トリアゾール-1 イル-プロペノン

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT））
BrdU	5-ブロモ-2-デオキシウリジン
C_{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
E/P 比	17β-エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ （=γ−グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP））
Glob	グロブリン
His	ヒスタミン
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
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
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デアルキラーゼ
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総処理放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 （栽培形態） 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値(mg/kg)														
					公的分析機関							社内分析機関							
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
小麦 （露地） 【玄麦】 2008 年	1	375[EC]	2	249 256 263	<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			208 215 222	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
だいず （露地） 【乾燥子実】 2007 年	1	313[EC]	4	7 14 21	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01						<0.01 0.01 0.02	<0.01 0.01 0.02						
	1			7 14 21	0.05 0.03 0.02	0.05 0.03 0.02						0.05 0.05 0.03	0.05 0.04 0.02						
てんさい （露地） 【根】 2004 年	1	150[EC]	4	14 21 28	0.04 0.04 0.02	0.04 0.04 0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.06 0.06 0.04	0.06 0.02 0.01	0.06 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.08 0.04 0.03	
てんさい （露地） 【根】 2005 年	1	313[EC]	4	14 21 28	0.14 0.07 0.13	0.13 0.07 0.13	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.15 0.09 0.15	0.07 0.09 0.16	0.07 0.09 0.15	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.09 0.11 0.17	
	1			14 21 28	0.05 0.04 0.03	0.05 0.04 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.07 0.06 0.05	0.07 0.05 0.04	0.07 0.05 0.04	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.09 0.07 0.06	
たまねぎ （露地） 【鱗茎】 2008 年	1	313[EC]	3	1 3 7	<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			1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01						
りんご （無袋・露地） 【果実】	1	110[SC]	3	14 21 30	0.069 0.062 0.050	0.068 0.062 0.050	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.078 0.072 0.061	0.054 0.065 0.049	0.053 0.064 0.048	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.063 0.074 0.059	

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
1992 年	1			14	0.091	0.089	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.099	0.068	0.064	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.074
				21	0.127	0.124	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.137	0.090	0.086	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.096
				31	0.049	0.048	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.058	0.037	0.037	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.047
りんご (無袋・露地) 【果実】 1994 年	1	132[SC]	3	14	0.093	0.090	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.100	0.023	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.032
				21	0.021	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.030	0.019	0.018	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.028
				30	0.017	0.017	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.027	0.017	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.026
	1	396[SC]		14	0.429	0.411	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.421	0.348	0.347	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.357
				21	0.243	0.238	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.248	0.154	0.149	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.159
				30	0.267	0.266	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.280	0.144	0.142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.152
なし (露地) 【果実】 1992 年	1	110[SC]	3	14	0.078	0.078	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.088	0.071	0.070	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.080
				21	0.074	0.073	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.083	0.054	0.053	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.063
				29	0.062	0.060	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.070	0.035	0.033	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.043
	1			14	0.110	0.106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.116	0.092	0.089	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.099
				21	0.120	0.118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.128	0.098	0.092	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.102
				30	0.165	0.164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.174	0.136	0.135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.145
なし (露地) 【果実】 1996 年	1	176[SC]	3	7	0.084	0.084	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.094	0.100	0.099	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.109
				13	0.075	0.074	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.084	0.086	0.078	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.088
				21	0.054	0.052	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.062	0.039	0.038	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.048
	1			7	0.304	0.299	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.309	0.218	0.216	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.226
				14	0.225	0.222	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.232	0.163	0.150	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.160
				21	0.115	0.114	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.125	0.126	0.120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.130
もも (露地) 【果肉】 1994 年	1	220[SC]	4	1	0.023	0.022	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.035	0.022	0.022	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.037
				3	0.012	0.012	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.024	0.018	0.018	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.029
				7	0.012	0.011	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.022	0.014	0.013	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.026
	1			1	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.016	0.008	0.008	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.023
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.015	0.007	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.017
				7	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.016	0.007	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.017
もも (露地) 【果皮】	1	220[SC]	4	1	3.80	3.65	0.06	0.05	0.01	0.01	3.71	3.59	3.54	0.05	0.05	<0.01	<0.01	3.60
				3	2.75	2.71	0.05	0.04	0.01	0.01	2.81	3.61	3.60	0.06	0.06	<0.01	<0.01	3.67
				7	2.17	2.14	0.05	0.05	<0.01	<0.01	2.20	2.56	2.44	0.08	0.08	<0.01	<0.01	2.53

作物名 （栽培形態） 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値(mg/kg)														
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
1994 年	1			1 3 7	1.10 0.96 1.63	1.06 0.91 1.63	0.04 0.05 0.06	0.04 0.04 0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	1.11 0.96 1.69	4.48 3.97 3.66	4.27 3.96 3.64	0.13 0.12 0.15	0.12 0.11 0.15	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	4.40 4.08 3.80
ネクタリン （露地） 【果実】 2004 年	1	176[SC]	4	1 7 14								0.26 0.27 0.17	0.26 0.26 0.16	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.03 0.02	0.02 0.02 0.02	0.29 0.29 0.19
	1			1 7 14								0.22 0.19 0.16	0.20 0.18 0.15	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	0.23 0.21 0.18
あんず 【果実（果梗及び種子を除く）】 2007 年	1	176[SC]	2	15[a] 22 31								0.11 0.07 0.04	0.11 0.06 0.04					
	1			15[a] 22 31								0.31 0.03 0.08	0.30 0.03 0.08					
すもも （露地） 【果実】 2004 年	1	176[SC]	4	1 7 14								0.11 0.12 0.09	0.11 0.12 0.08	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.13 0.14 0.10
	1			1 7 14								0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04 0.03 0.03
うめ （露地） 【果実】 2006 年	1	132[SC]	2	1 3 7 14	0.53 0.46 0.25 0.51	0.51 0.43 0.23 0.49	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.54 0.46 0.26 0.52	0.69 0.48 0.27 0.59	0.66 0.47 0.27 0.57	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.010 <0.01 0.010 0.010	<0.01 <0.01 <0.01 0.010	0.70 0.50 0.29 0.60
	1	176[SC]		1 3 7 14	0.28 0.26 0.19 0.16	0.27 0.24 0.18 0.16	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.30 0.27 0.20 0.18	0.36 0.45 0.26 0.32	0.36 0.44 0.26 0.31	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.38 0.47 0.28 0.33
おうとう （施設） 【果実】	1	220[SC]	2	1 3 7	0.253 0.336 0.203	0.250 0.320 0.200	<0.005 0.010 0.013	<0.005 0.010 0.013	0.006 0.009 0.006	0.006 0.008 0.006	0.261 0.338 0.219	0.183 0.292 0.144	0.182 0.288 0.140	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.192 0.298 0.150

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
1996 年	1			1	0.209	0.206	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.216	0.208	0.192	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.202
				3	0.290	0.290	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.300	0.280	0.273	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.283
				7	0.138	0.132	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.142	0.140	0.131	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.141
ブルーベリー (露地) 【果実】 2012 年	1	138[SC]	1	7[a]	0.29	0.28												
				14	0.16	0.16												
				21	0.04	0.04												
				30	0.03	0.03												
ブルーベリー (露地) 【果実】 2013 年	1	172[SC]		7[a]	0.31	0.31												
				14	0.21	0.21												
				21	0.18	0.18												
				28	0.15	0.14												
ぶどう (施設) 【果実】 1992 年	1	110[SC]	3	30	0.419	0.416	0.013	0.012	0.008	0.008	0.436	0.721	0.688	0.011	0.011	0.006	0.006	0.705
				45	0.336	0.334	0.014	0.013	0.007	0.006	0.353	0.272	0.271	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.284
				60	0.059	0.057	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.068	0.031	0.030	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.040
	1	82.5[SC]		30	1.120	1.080	0.015	0.015	0.009	0.008	1.103	0.885	0.858	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.871
				45	0.525	0.513	0.013	0.012	0.007	0.006	0.531	0.480	0.471	0.007	0.007	<0.005	<0.005	0.483
				60	0.015	0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.024	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.022
ぶどう (施設) 【果実】 1992 年	1	82.5[SC]	3	30	0.341	0.335	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.351	0.265	0.262	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.272
				45	0.199	0.194	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.204	0.169	0.162	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.172
				59	0.196	0.186	0.007	0.007	<0.005	<0.005	0.208	0.084	0.084	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.094
	1			30	0.163	0.154	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.165	0.099	0.094	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.104
				44	0.082	0.081	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.091	0.071	0.070	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.080
				60	0.147	0.146	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.161	0.100	0.094	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.105
かき (露地) 【果実】 2006 年	1	176[SC]	2	7	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.09	0.05	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.09
				14	0.04	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
				21	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
	1	101[SC]		7	0.28	0.28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.32	0.28	0.27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.31
				14	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.30	0.20	0.18	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.22
				21	0.27	0.27	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.31	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
茶 【荒茶】 1995 年	1	88[SC]	2	7	2.13	2.13	0.15	0.15	0.04	0.04	2.32	2.32	2.21	0.17	0.16	0.05	0.04	2.41
				14	1.83	1.74	0.23	0.23	0.05	0.05	2.02	1.52	1.46	0.23	0.21	0.04	0.04	1.71
				21	0.78	0.76	0.14	0.14	0.03	0.03	0.93	0.66	0.59	0.15	0.13	0.03	0.02	0.74

作物名 （栽培形態） 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
	1			7	3.60	3.50	0.12	0.12	0.04	0.04	3.66	3.12	3.08	0.13	0.13	0.03	0.03	3.24
				13	1.75	1.70	0.17	0.17	0.04	0.04	1.91	1.29	1.22	0.16	0.15	0.03	0.02	1.39
				21	1.15	1.11	0.11	0.11	0.03	0.03	1.25	1.01	0.97	0.09	0.09	0.02	0.02	1.07
茶 【浸出茶】 1995 年	1	88[SC]	2	7	0.49	0.47	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.54	0.46	0.44	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.54
				14	0.34	0.34	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.43	0.36	0.34	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.44
				21	0.13	0.13	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.19	0.14	0.12	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.18
	1			7	0.76	0.72	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.77	0.73	0.71	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.77
				13	0.34	0.32	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.38	0.31	0.28	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.34
				21	0.19	0.18	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.23	0.16	0.16	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.21

・SC：フロアブル、EC：乳剤
・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。
・一部に定量限界未満を含むデータの合計（平均値）を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算した。
・農薬の使用回数、使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数及び PHI に a を付した。
・／：実施せず

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
アーモンド (仁) 1987-1988 年	5	112[SC]	3	152-200	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
グレープフルーツ (果実全体) 1992-1994 年	1	280[SC]	3	0 15 26 59	0.487 0.318 0.319 0.126	0.487 0.318 0.319 0.126	0.005 0.005 0.006 0.005	0.005 0.005 0.006 0.005	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	0.495* 0.326* 0.328* 0.134*
	8	280[SC]	3	0	0.342	0.170	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.176*
オレンジ (果実全体) 1992-1997 年	2	280[SC]	3	0 15 26-30 59-60	0.518 0.303 0.450 0.272	0.480 0.281 0.399 0.228	0.010 0.011 0.012 0.010	0.008 0.007* 0.011 0.008	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	0.491* 0.291* 0.413* 0.239*
	14	280[SC]	3	0	0.659	0.238	0.008	0.007*	0.151	0.020*	0.265*
レモン (果実全体) 2000 年	5	280[SC]	3	0	0.831	0.440	0.007	0.004*	0.008	0.004*	0.448*
ピーナッツ (種子) 1991-1997 年	10 3	140[SC]	8	14 15	0.035 0.048	0.009* 0.020*	／	／	／	／	／
ブルーベリー (果実) 1996-1998 年	9	105[WP]	5	25-35	0.15	0.063	0.01	0.01*	0.03	0.012*	0.085*
クランベリー (果実) 1998 年	5	210[WP]	5	25-28	0.41	0.168	0.04	0.026	0.01	0.01*	0.204*

・SC：フロアブル　WP：水和剤
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・／：実施せず

＜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)
だいず	0.05	39.0	1.95	20.4	1.02	31.3	1.57	46.1	2.31
てんさい	0.15	32.5	4.88	27.7	4.16	41.1	6.17	33.2	4.98
りんご	0.411	24.2	9.95	30.9	12.7	18.8	7.73	32.4	13.3
日本なし	0.299	6.4	1.91	3.4	1.02	9.1	2.72	7.8	2.33
もも	0.022	3.4	0.07	3.7	0.08	5.3	0.12	4.4	0.10
ネクタリン	0.26	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず（アプリコットを含む）	0.08	0.2	0.02	0.1	0.01	0.1	0.01	0.4	0.03
すもも(プルーンを含む)	0.12	1.1	0.13	0.7	0.08	0.6	0.07	1.1	0.13
うめ	0.66	1.4	0.92	0.3	0.20	0.6	0.40	1.8	1.19
おうとう	0.32	0.4	0.13	0.7	0.22	0.1	0.03	0.3	0.10
ブルーベリー	0.21	1.1	0.23	0.7	0.15	0.5	0.11	1.4	0.29
ぶどう	1.08	8.7	9.40	8.2	8.86	20.2	21.8	9.0	9.72
かき	0.28	9.9	2.77	1.7	0.48	3.9	1.09	18.2	5.10
茶	3.50	6.6	23.1	1.0	3.50	3.7	13.0	9.4	32.9
合計			55.5		32.5		54.8		72.5

・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留量を用いた。
・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 34）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたフェンブコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
・小麦及びたまねぎは、全データが定量限界未満であったことから、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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

2　農薬抄録　フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 1 月 27 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

3　JMPR : FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food 1997 evaluations PartⅡToxicological & Environmental) (1997)

4　EPA：Fenbuconazole: Notice of Filing a Pesticide Petition to Establish a Tolerance for a Certain Pesticide Chemical in or on Food. Federal Register, 70 (138): 41718-41726 (2005)

5　Health Canada：Regulatory Note, Fenbuconazole. REG2003-03（2003）

6　APVMA : Evaluation of the new active Fenbuconazole in the product Indar Fungicide (2004)

7　食品健康影響評価について（平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227002 号）

8　食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718036 号）

9　フェンブコナゾール　インポートトレランス設定のための作物残留試験成績概要：ダウ・ケミカル日本株式会社、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 4 月 26 日付け府食第 431 号）

11　農薬フェンブコナゾール：「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 19 年 8 月 16 日付け）

12　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 19 年 12 月 12 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 411 号）

13　農薬抄録　フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 20 年 1 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

14　食品健康影響評価について（平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212001 号）

15　食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 7 月 3 日付け府食第 746 号）

16　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 21 年 7 月 2 日付け平成 21 年厚生労働省告示第 346 号）

17　農薬抄録　フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 7 月 26 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

18　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 8 号）

19　食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 4 月 22 日付け府食第 326 号）

20　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 24 年 6 月 14 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 390 号）

21　食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 18 号）

22　農薬抄録　フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 7 月 26 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

23　フェンブコナゾール作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表

24　食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 3 月 29 日付け府食第 315 号）

25　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 25 年 5 月 15 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 170 号）
26 食品健康影響評価について（平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 8 号）
27 農薬抄録　フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 28 年 1 月 8 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
28 フェンブコナゾール作物残留試験成績（ブルーベリー）（平成 28 年 1 月 8 日提出）：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
29 JMPR：FENBUCONAZOLE: Pesiticide residues in food-1997. Report on the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. p.94-108 (1997)
30 JMPR：FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food - 1997 evaluations. Part I - Residues. p.349-392 (1997)
31 JMPR：FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food-2012, Report on the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. p.143-145 (2012)
32 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenbuconazole. EFSA Journal, 8 (4): 1558 (2010)
33 APVMA：Australian Residues Monograph for Fenbuconazole (2006)
34 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・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
35 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書　トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表

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

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 *in vitro* 試験 16

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

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】 23
１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*）
23
２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用 24
３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用 24
４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路 25

Ⅳ．まとめ 26

・別紙１：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
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

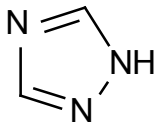
３．分子式

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：$C_5H_8N_4O_3$

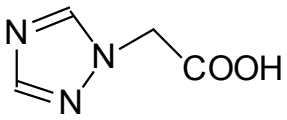
４．分子量

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

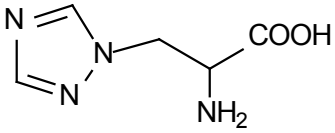
５．構造式



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）		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）		参照した資料に記載なし
		2,050 mg/m^3		
	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

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

／：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：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
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm	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
		雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276			
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm*	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
		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			
	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：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
			雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680			
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm	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）
			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			
		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：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
			雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902			

	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

厚生労働省発生食1004第2号
平成　29　年　10　月　4　日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋田　充　　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アミノシクロピラクロル
農薬エトフェンプロックス
動物用医薬品スペクチノマイシン
農薬フェンブコナゾール
動物用医薬品プレドニゾロン
農薬プロピコナゾール

平成 29 年 11 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 10 月 4 日付け厚生労働省発生食 1004 第２号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくプロピコナゾールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロピコナゾール

今般の残留基準の検討については、畜産物への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：プロピコナゾール[Propiconazole (ISO)]

（２）用　途：殺菌剤

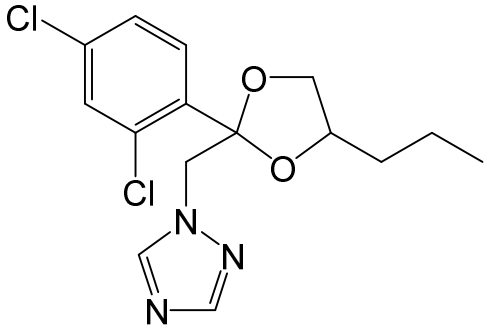
トリアゾール系殺菌剤である。糸状菌の細胞膜の構成成分であるエルゴステロール生合成を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

1-{[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl}-1*H*-1,2,4-triazole (IUPAC)

1*H*-1,2,4-Triazole,1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]- (CAS：No. 60207-90-1)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$
分 子 量	342.22
水溶解度	1.0×10^{-1} g/L (20℃, pH 6.9)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 3.72 (25℃)

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）国内での使用方法

①　25.0%プロピコナゾール乳剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>プロピコナゾールを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="14">小麦</td><td rowspan="2">赤さび病</td><td>1000～3000 倍</td><td>60～150 L/10 a</td><td rowspan="3">収穫 3 日前まで</td><td rowspan="8">3 回以内</td><td rowspan="3">散布</td><td rowspan="14">5 回以内（根雪前は 2 回以内、春期以降は 3 回以内）</td></tr>
<tr><td>250～500 倍</td><td>25 L/10 a</td></tr>
<tr><td>うどんこ病</td><td>2000～3000 倍</td><td>60～150 L/10 a</td></tr>
<tr><td rowspan="2">赤かび病</td><td>8 倍</td><td>800 mL/10 a</td><td>収穫 7 日前まで</td><td>無人ヘリコプターによる散布</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1000～2000 倍</td><td rowspan="5">60～150 L/10 a</td><td rowspan="2">収穫 3 日前まで</td><td rowspan="6">散布</td></tr>
<tr><td>眼紋病
黒変病</td></tr>
<tr><td>黄斑病
葉枯症</td><td>1000 倍</td><td rowspan="3">小麦 1～3 葉期但し、根雪前</td><td rowspan="4">2 回以内</td></tr>
<tr><td>なまぐさ黒穂病</td><td>750 倍</td></tr>
<tr><td>紅色雪腐病</td><td rowspan="2">750～1000 倍</td><td rowspan="4">根雪前</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雪腐小粒菌核病</td><td>8 倍</td><td>800 mL/10 a</td><td>無人ヘリコプターによる散布</td></tr>
<tr><td>150 倍</td><td>25 L/10 a</td><td rowspan="3">散布</td></tr>
<tr><td rowspan="4">大麦</td><td>雲形病
網斑病</td><td>1000 倍</td><td rowspan="3">60～150 L/10 a</td><td rowspan="4">収穫21 日前まで</td><td rowspan="4">1 回</td><td rowspan="4">1 回</td></tr>
<tr><td>うどんこ病</td><td>2000～3000 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">赤かび病</td><td>1000～2000 倍</td></tr>
<tr><td>8 倍</td><td>800 mL/10 a</td><td>無人ヘリコプターによる散布</td></tr>
<tr><td>とうもろこし</td><td>すす紋病</td><td>1000 倍</td><td>100～300 L/10 a</td><td>収穫 7 日前まで</td><td>2 回以内</td><td>散布</td><td>2 回以内</td></tr>
</table>

（２）海外での使用方法

① 41.8%プロピコナゾール乳剤（米国）

作物名	1回当りの使用量	総使用量	使用時期	使用間隔	使用方法
ソルガム	3～4 fl oz/acre (0.08～0.11 lb ai/acre)	16 fl oz/acre (0.45 lb ai/acre)	収穫 21 日前まで	5～7 日	茎葉散布
小麦	2～4 fl oz/acre (0.05～0.11 lb ai/acre)	8 fl oz/acre (0.22 lb ai/acre)	収穫 30 日前まで	14 日	
穀類（ライ麦、えん麦を含む）			収穫 45 日前まで		
とうもろこし		16 fl oz/acre (0.45 lb ailb ai/acre)	収穫 30 日前まで	7～14 日	
バナナ	3 fl oz/acre (0.08 lb ai/acre)	24 fl oz/acre (0.67 lb ai/acre)	収穫当日まで	指定なし	
にんじん	4 fl oz/acre (0.11 lb ai/acre)	16 fl oz/acre (0.45 lb ai/acre)	収穫 14 日前まで	7-10 日	
てんさい		12 fl oz/acre (0.34 lb ai/acre)	収穫 21 日前まで	10～14 日	
クランベリー	4～6 fl oz/acre (0.11～0.17 lb ai/acre)	24 fl oz/acre (0.67 lb ai/acre)	収穫 45 日前まで	14 日	
たまねぎ	4～8 fl oz/acre (0.11～0.22 lb ai/acre)	16 fl oz/acre (0.45 lb ai/acre)	収穫 14 日前まで	7～10 日	
パセリ	3～4 fl oz/acre (0.08～0.11 lb ai/acre)			14 日	
セロリおよび葉柄類野菜	4 fl oz/acre (0.11 lb ai/acre)			7 日	茎葉または土壌散布
らっかせい	2.5～4 fl oz/acre (0.07～0.11 lb ai/acre)			14 日	茎葉散布
大豆	4～6 fl oz/acre (0.11～0.17 lb ai/acre)	12 fl oz/acre (0.34 lb ai/acre)	収穫 30 日前まで	14～21 日	
いちご	4 fl oz/acre (0.11 lb ai/acre)	16 fl oz/acre (0.45 lb ai/acre)	収穫当日まで	7 日	
だいこん	3～4 fl oz/acre (0.08～0.11 lb ai/acre)		収穫 14 日前まで	7～10 日	

ai:active ingredient（有効成分）

② 25%プロピコナゾール乳剤（EU）

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

③ 11.4%プロピコナゾール・11.4%トリフロキシストロビン乳剤（米国）

作物名	1回当りの使用量	総使用量	使用時期	使用方法
水稲	14～19 fl oz/acre (0.11～0.15 lb ai/acre)	38 fl oz/acre (0.3 lb ai/acre)	収穫7日前まで	茎葉散布
とうもろこし	10～12 fl oz/acre (0.08～0.10 lb ai/acre)	24 fl oz/acre (0.2 lb ai/acre)	収穫30日前まで	

３．作物残留試験

（１）分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

・プロピコナゾール

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）で定量する。

定量限界：0.01～0.1 mg/kg

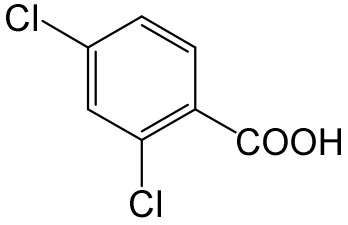
【海外】

① 分析対象物質

・プロピコナゾール

・2,4-ジクロロ安息香酸（以下、代謝物Zという）

・酸化により代謝物Zに変換される代謝物



代謝物Z

② 分析法の概要

ⅰ）プロピコナゾール

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

または、試料からメタノール・水（4：1）混液で抽出し、メタノール・水（1：19）混液で希釈した後、カラムスイッチングシステム付き液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS（カラムスイッチング））で定量する。

定量限界：0.003～0.02 mg/kg

ⅱ）プロピコナゾール、代謝物 Z 及び代謝物 Z に変換される代謝物

試料からアンモニア水・メタノール（1：4）混液で還流抽出する。濃縮乾固して水酸化ナトリウム溶液に溶かし、過マンガン酸カリウムを加えて加熱還流して酸化し、プロピコナゾール及び酸化により代謝物 Z に変換される代謝物を代謝物 Z に変換する。塩酸で酸性として *n*-ヘキサン・エーテル（9：1）混液に転溶し、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド存在下ヨウ化メチルを用いてメチル化した後、*n*-ヘキサンに転溶する。アルミナ(酸性)カラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

または、試料からアンモニア水・メタノール（1：4）混液で還流抽出後、16 mol/L 硝酸で還流して代謝物 Z に変換する。*n*-ヘキサン・エーテル（9：1）混液に転溶し、ジアゾメタンを用いてメチル化する。シリカゲルカラム及びアルミナカラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で定量する。

なお、代謝物 Z の分析値は、換算係数 1.79 を用いてプロピコナゾール濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.01～0.1 mg/kg（プロピコナゾール換算濃度）

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

なお、海外で実施された収穫後使用に係る作物残留試験の結果については、別紙 1-4 を参照。

４．畜産物における推定残留濃度

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

（１）分析の概要

① 分析対象物質

・ プロピコナゾール
・ 代謝物Z
・ 酸化により代謝物Zに変換される代謝物

② 分析法の概要

ⅰ）プロピコナゾール

試料(乳)からアセトニトリルで抽出する。試料（組織及び卵）からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出する。腎臓、脂肪、卵及び乳の抽出液は、*n*-ヘキサンで洗浄する。エーテル・*n*-ヘキサン（1：9）混液に転溶し、アルミナカラムを用いて精製した後､GC-NPD で定量する。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg

ⅱ）プロピコナゾール、代謝物 Z 及び代謝物 Z に変換される代謝物

試料（卵及び乳）からアセトニトリルで抽出する。試料（組織）からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出する。*n*-ヘキサンで洗浄した後、12 mol/L 硝酸で還流してプロピコナゾール及び代謝物を代謝物 Z に変換する。*n*-ヘキサン・エーテル（9：1）混液に転溶し、ジアゾメタンを用いてメチル化した後、シリカゲルカラムカラムを用いて精製（肝臓はアルミナカラムによる精製を追加）し、GC-ECD で定量する。

なお、代謝物 Z の分析値は、換算係数 1.79 を用いてプロピコナゾール濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg（プロピコナゾール換算濃度）

（２）飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号）に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露されうる飼料中の残留農薬濃度を算出した。

成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせることにより飼料中の最大飼料由来負荷(MDB)[注)]を算出したところ、乳牛において 7.42 ppm、肉牛において 2.24 ppm、採卵鶏において 2.02 ppm、肉用鶏において 1.78 ppm と推定された。

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

れうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

（３）家畜残留試験（動物飼養試験）

①　乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として15、75、150 ppmに相当する量のプロピコナゾールを含むゼラチンカプセルを28日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロピコナゾール及び総プロピコナゾール濃度を測定した。乳については投与開始0、1、4、7、12、14、21及び28日後に搾乳した。投与開始14、21及び28日後に屠殺し、筋肉、脂肪、肝臓および腎臓を採取し、プロピコナゾール及び総プロピコナゾール濃度を測定した。結果は表1を参照（プロピコナゾールのみを示した）。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度（mg/kg）

	15 ppm 投与群	75 ppm 投与群	150 ppm 投与群
筋肉	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）
脂肪	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	0.08（最大） 0.06（平均）
肝臓	0.14（最大） 0.08（平均）	0.34（最大） 0.22（平均）	0.66（最大） 0.42（平均）
腎臓	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）
乳	<0.01（平均）	<0.01（平均）	<0.01（平均）

定量限界　筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：0.05 mg/kg、乳：0.01 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPRは肉牛及び乳牛におけるMDBをそれぞれ36 ppm及び29 ppm、STMR Dietary Burden[注)] をそれぞれ12 ppmと評価している。

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

②　採卵鶏における残留試験

採卵鶏に対して 0、7.5、37.5 及び 75 ppm のプロピコナゾールを含む飼料を最大 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロピコナゾール、総プロピコナゾール濃度を測定した。

鶏卵については、投与開始後、1、3、7、10、14、17、21 及び 28 日目に採卵した

ものを測定した。投与 14、21 及び 28 日後に屠殺し、筋肉、脂肪、及び肝臓を採取し、プロピコナゾール及び総プロピコナゾール濃度を測定した。結果については表 2 を参照（プロピコナゾールのみを示した）。

表 2. 鶏の組織中の残留濃度（mg/kg）

	7.5 ppm 投与群	37.5 ppm 投与群	75 ppm 投与群
筋肉	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）
脂肪	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）
肝臓	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）
卵	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）	<0.05（最大） <0.05（平均）

定量限界　筋肉、脂肪、肝臓及び卵：0.05 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPR は、肉用鶏及び採卵鶏における MDB を 0.5 ppm 及び 5.1 ppm 、STMR Dietary Burden をそれぞれ 0.51 ppm 及び 1.88 ppm と評価している。

（4）推定残留濃度

乳牛及び採卵鶏について、MDB と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 3-1 及び 3-2 を参照。推定残留濃度はプロピコナゾールの濃度で示した。

表 3-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05 (0.04)	0.05 (0.04)	0.19 (0.06)	0.05 (0.04)	0.01 (0.008)
肉牛	0.05 (0.04)	0.05 (0.04)	0.21 (0.06)	0.05 (0.04)	
最大値	0.05 (0.04)	0.05 (0.04)	0.21 (0.06)	0.05 (0.04)	0.01 (0.008)

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

表 3-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏（mg/kg）

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
肉用鶏	0.0033 (0.0034)	0.0033 (0.0034)	0.0033 (0.0034)	
採卵鶏	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)
最大値	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)	0.034 (0.013)

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

５．ADI及びARfDの評価

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

（１）ADI

無毒性量：1.9 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　混餌

（試験の種類）　慢性毒性試験

（期間）　1 年間

安全係数：100

ADI：0.019 mg/kg 体重/day

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

（２）ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重

（ARfD 設定根拠資料①）急性神経毒性試験

（動物種）　ラット

（投与方法）　強制経口

（期間）　単回

(ARfD 設定根拠資料②) 発生毒性試験
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(期間) 妊娠 6～15 日

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

6．諸外国における状況

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

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大麦、バナナ等に、カナダにおいてとうもろこし、てんさい等に、EU において大麦、らっかせい等に、豪州においてぶどう、アーモンド等に、ニュージーランドにおいて大麦、マッシュルーム等に基準が設定されている。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

プロピコナゾールとする。

動物代謝試験において代謝物 Z 構造を有する代謝物の一部が 10%TRR を超えて検出されているが、それらは構造から判断して親化合物より毒性が低いと考えられること、さらに植物代謝試験においてプロピコナゾールが主要な残留成分であることから、総合的に判断して親化合物のみを規制対象とすることとした。国際基準における規制対象も農産物及び畜産物ともに親化合物としている。

なお、食品安全委員会は食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール(親化合物のみ)としている。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

① 長期暴露評価

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

	EDI／ADI（%）[注)]
一般（1 歳以上）	15.2
幼小児（1～6 歳）	41.3
妊婦	16.0
高齢者（65 歳以上）	15.9

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

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、一般（1 歳以上）及び幼小児（1～6 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない[注)]。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

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

（別紙1-1）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦（玄麦）	2	25.0%乳剤	750倍散布 100 L/10 a	2	260	圃場A：<0.01
			1000倍散布 150 L/10 a		204	圃場B：<0.01
	2		750倍散布 100 L/10 a +1000倍散布 100 L/10 a	2+3	13, 20, 27	圃場A：0.04（5回, 13日）
			1000倍散布 150 L/10 a	5	14, 21, 28	圃場B：0.02（5回, 14日）
	1		750倍散布 100 L/10 a	2	272	圃場A：<0.01（2回, 272日）
	1		1000倍散布 150 L/10 a	5	14, 21, 28	圃場A：0.11（5回, 21日）
	2		750倍散布 100 L/10 a +1000倍散布 150 L/10 a	2+3	3, 7, 14	圃場A：0.3
			750倍散布 150 L/10 a +1000倍散布 150 L/10 a			圃場B：0.4
	2		8倍無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰ散布 0.82～1 L/10 a	5	7, 14, 22	圃場A：<0.1
			8倍無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰ散布 0.8 L/10 a		7, 14, 20	圃場B：0.1
	2		750倍散布 100 L/10 a +250倍散布 25 L/10 a	2+3	3, 7, 14	圃場A：<0.1
						圃場B：<0.1
	2		150倍散布 25 L/10 a +250倍散布 25 L/10 a	2+3	3, 7, 14	圃場A：<0.1
						圃場B：<0.1
大麦（種子）	2	25.0%乳剤	1000倍散布 100～120 L/10 a	1	45, 60	圃場A：<0.02（1回, 45日）
			1000倍散布 150 L/10 a		44, 60	圃場B：0.02（1回, 44日）
	2		1000倍散布 150 L/10 a		*14*, 21, 28	圃場A：0.5
					14, 21, 30	圃場B：0.5
	2		8倍無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰ散布 0.8 L/10 a		*14*, 20, 29	圃場A：<0.1（1回, 20日）
					14, 21, 30	圃場B：<0.1
とうもころし（種子）	2	25.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	*3*	7, 14, 21	圃場A：<0.01（3回, 7日）(#)注2）
						圃場B：<0.01（3回, 7日）(#)
	2		*8倍無人ヘリ散布* 0.8 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A：<0.01（2回, 7日）(#)
						圃場B： 0.01（2回, 7日）(#)
未成熟とうもころし（種子）	2	25.0%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	*3*	7, 14, 21	圃場A：<0.01（3回, 7日）(#)
						圃場B：<0.01（3回, 7日）(#)

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

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

(別紙1-2)

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦（玄麦）	21	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量 50 g ai/acre [0.11 lb ai/acre] 茎葉散布	1	*21*, 28, 63, 70	圃場A：0.06（1回, 28日）*
					40	圃場B：0.07*
					43	圃場C：0.07*
					34	圃場D：0.10*
					34, 38, 44, 51	圃場E：0.14（1回, 34日）*
					47	圃場F：0.12*
					27	圃場G：<0.05*
					32	圃場H：<0.05*
					36	圃場I：<0.05*
					43	圃場J：0.084*
					57	圃場K：<0.05*
					44	圃場L：<0.05*
					40	圃場M：0.17*
					31	圃場N：0.10*
					53	圃場O：<0.05*
					43	圃場P：<0.05*
					49	圃場Q：<0.05*
					36	圃場R：<0.05*
					35	圃場S：0.07*
					38	圃場T：<0.05*
					33	圃場U：<0.05*
	21			2	*21*, 28, 63, 70	圃場A：0.08（2回, 28日）*
					40	圃場B：0.08*
					43	圃場C：0.07*
					34	圃場D：0.23*
					34, 38, 44, 51	圃場E：0.30（2回, 38日）*
					47	圃場F：0.07*
					27	圃場G：0.13*
					32	圃場H：<0.05*
					36	圃場I：0.13*
					43	圃場J：0.24*
					57	圃場K：<0.05*
					44	圃場L：<0.05*
					40	圃場M：0.07*
					31	圃場N：0.07*
					53	圃場O：0.06*
					43	圃場P：<0.05*
					49	圃場Q：0.07*
					36	圃場R：0.15*
					35	圃場S：0.14*
					38	圃場T：0.06*
					33	圃場U：<0.05*
小麦（玄麦）	13	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量 50 g ai/acre [0.11 lb ai/acre] 茎葉散布	2	91	圃場A：0.08*
					81	圃場B：0.08*
					75	圃場C：<0.05*
					78	圃場D：<0.05*
					86	圃場E：<0.05*
					82	圃場F：<0.05*
					74	圃場G：0.05*
					64	圃場H：<0.05*
					74	圃場I：<0.05*
					69	圃場J：<0.05*
					54	圃場K：<0.05*
					78	圃場L：<0.05*
					85	圃場M：0.07*

（別紙1-2）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし（子実）	24	*11.5%乳剤 (1.04 lb/gal)*	総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb ai/acre］茎葉散布	4	29	圃場A：<0.05(#)*
					28	圃場B：<0.05(#)*
					34	圃場C：0.057(#)*
					32	圃場D：0.17(#)*
					29	圃場E：<0.05(#)*
					30	圃場F：<0.05(#)*
					30	圃場G：0.092(#)*
					30	圃場H：<0.05(#)*
					9, *16*, *23*, 30, 36	圃場I：0.10 (4回, 30日)(#)*
					29	圃場J：<0.05(#)*
					30	圃場K：0.068(#)*
					30	圃場L：<0.05(#)*
					30	圃場M：0.05(#)*
					30	圃場N：<0.05(#)*
					9, *16*, *23*, 30, 37	圃場O：<0.05 (4回, 30日)(#)*
					30	圃場P：<0.05(#)*
					30	圃場Q：<0.05(#)*
					30	圃場R：<0.05(#)*
					30	圃場S：<0.05(#)*
					30	圃場T：0.06(#)*
					30	圃場U：0.076(#)*
			総使用量：92～100 g ai/ha［0.20～0.22 lb ai/acre］茎葉散布	4	29	圃場V：<0.05(#)*
					29	圃場W：0.058(#)*
					30	圃場X:<0.05(#)*
ソルガム（穀粒）	12	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量 200～225 g ai/acre［0.44～0.495 lb ai/acre］茎葉散布	1	22	圃場A：1.0*
					20	圃場B：0.79*
					22	圃場C：1.9*
					21	圃場D：2.3*
					21	圃場E：1.2*
					21	圃場F：1.1*
					21	圃場G：0.91*
					21	圃場H：1.0*
					0, *7*, *14*, 21, 28	圃場I：2.3 (1回, 28日)*
					0, *7*, *14*, 21, 28	圃場J：2.5 (1回, 28日)*
					20	圃場K：0.58*
					18	圃場L：1.3*

（別紙1-2）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず（子実）	14	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8% 乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～150 g ai/acre［～0.33 lb ai/acre］茎葉散布	2	56	圃場A：0.37*
					52	圃場B：0.13*
					67	圃場C：0.14*
					59	圃場D：0.34*
					60	圃場E：0.19*
					73	圃場F：0.32*
					69	圃場G：0.21*
					50	圃場H：0.25*
					51	圃場I：0.13*
					41	圃場J：0.31*
					99	圃場K：0.12*
					79	圃場L：0.19*
					49	圃場M：0.16*
					52	圃場N：0.14*
	2		総使用量：～104 g ai/acre［～0.23 lb ai/acre］茎葉散布	2	45	圃場A：0.28*
					56	圃場B：0.20*
	4		総使用量：～104 g ai/A［～0.23 lb ai/A］茎葉散布	2	30	圃場A：0.15*
					30	圃場B：0.12*
					30	圃場C：0.67*
					30	圃場D：0.18*
	4		総使用量：～156 g ai/acre［～0.345 lb ai/acre］茎葉散布	2	30	圃場A：0.21*
					30	圃場B：0.23*
					30	圃場C：0.94*
					30	圃場D：0.26*
	4		総使用量：～156 g ai/acre［～0.345 lb ai/acre］茎葉散布	3	30	圃場A：0.78*
					30	圃場B：0.68*
					30	圃場C：1.4*
					30	圃場D：0.64*
ラッカセイ（仁）	7	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb ai/acre］茎葉散布	4	7,13,20	圃場A：0.10（4回,13日）*
					7,14,22	圃場B：0.07（4回,22日）*
					5,13,21	圃場C：0.06（4回,21日）*
					7,14,21	圃場D：<0.05（4回,14日）*
					7,14,21	圃場E：0.08（4回,21日）*
					7,14,21	圃場F：0.07（4回,21日）*
					7,15,21	圃場G：<0.05（4回,15日）*
てんさい（根部）	11	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 45.1%WP剤	総使用量：～150 g ai/ha［～0.33 lb ai/acre］茎葉散布	3	0,23	圃場A：0.09（3回,23日）(#)*
					0,7,14,21,28	圃場B：0.17（3回,28日）(#)*
					0,21	圃場C：0.08（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場D：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場E：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場F：0.12（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場G：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場H：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場I：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,21	圃場J：<0.05（3回,21日）(#)*
					0,7,14,21,28	圃場K：<0.05（3回,21日）(#)*
	4	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 45.1%WP剤	総使用量：～150 g ai/ha［～0.33 lb ai/acre］茎葉散布	3	0,21	圃場A：0.11(#)*
					0,21	圃場B：0.19(#)*
					0,21	圃場C：0.26(#)*
					0,21	圃場D：0.16(#)*
	4	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 11.5%乳剤 (1.04 lb/gal)	総使用量：～150 g ai/ha［～0.33 lb ai/acre］茎葉散布	3	0,21	圃場A：0.09(#)*
					0,21	圃場B：0.18(#)*
					0,21	圃場C：0.21(#)*
					0,21	圃場D：0.25(#)*

（別紙1-2）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいこん（根部）	7	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/ha［0.45～0.46 lb ai/acre］ 茎葉散布	4	*6, 10,* 14, 18	圃場A：<0.01**
					13	圃場B：<0.01**
					12	圃場C：0.012**
					12	圃場D：0.018**
					14	圃場E：<0.01**
					14	圃場F：<0.01**
					14	圃場G：0.023**
たまねぎ（鱗茎・生鮮）	7	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb ai/acre］ 茎葉散布	2	14	圃場A：<0.05*
					14	圃場B：0.16*
					14	圃場C：0.07*
					14	圃場D：0.15*
					14	圃場E：<0.05*
					14	圃場F：0.11*
					14	圃場G：0.23*
パセリ（生鮮）	4	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～0.46 lb ai/acre) 茎葉散布	4	13	圃場A：6.5*
					14	圃場B：3.8*
					13	圃場C：1.8*
					15	圃場D：3.7*
セロリ（茎葉）	1	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/acre［～0.44 lb ai/acre］ 茎葉散布	4	14	圃場A：0.42*
	1	*ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%WP剤*	総使用量：～200 g ai/acre［～0.44 lb ai/acre］ 茎葉散布	4	14	圃場A：0.51(#)*
	6	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/acre［～0.44 lb ai/acre］ 土壌散布、展着剤なし	4	*0*, *7*, 14	圃場A：0.71*
					0, *7*, 14	圃場B：2.61*
					0, *7*, 14	圃場C：0.47*
			総使用量：～200 g ai/acre［～0.55 lb ai/acre］ 土壌散布、展着剤A使用		*0*, *7*, 14	圃場A：4.98*
					0, *7*, 14	圃場B：0.31*
					0, *7*, 14	圃場C：0.59*
			総使用量：～200 g ai/acre［～0.55 lb ai/acre］ 土壌散布、展着剤B使用		*0*, *7*, 14	圃場A：0.81*
			総使用量：～200 g ai/acre［～0.55 lb ai/acre］ 空中散布、展着剤A使用		*0*, *7*, 14	圃場A：0.81*
			総使用量：～250 g ai/acre［～0.55 lb ai/acre］ 土壌散布、展着剤なし	5	*0*, *7*, 14	圃場A：0.60*
			総使用量：～250 g ai/acre［～0.55 lb ai/acre］ 土壌散布、展着剤A		*0*, *7*, 14	圃場A：0.94*

（別紙1-2）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
イチゴ	8	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～200 g ai/acre［～0.44 lb ai/acre］ 茎葉散布	4	0,3	圃場A：0.22*
					0	圃場B：0.72*
					0	圃場C：0.91*
					0	圃場D：0.76*
					0	圃場E：0.28*
					0	圃場F：0.31*
					0	圃場G：0.28*
					0,8	圃場H：0.55*
クランベリー	2	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 41.8%乳剤 (3.6 lb/gal)	総使用量：～0.68 lb ai/acre 茎葉散布	4	43	圃場A：0.59*
					43	圃場B：0.22*
	1			4	44	圃場A：0.23*

注１）当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度を示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注２）(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注３）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。
*：残留濃度は、プロピコナゾール本体及び代謝物Zとして測定し、1.79の換算係数でプロピコナゾールに換算したものの和。
**:残留濃度は、プロピコナゾールのみを測定した値。

（別紙1-3）

プロピコナゾールの作物残留試験一覧表（EU）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
リーキ	4	ﾌﾟﾛﾋﾟｺﾅｿﾞｰﾙ 25.0%乳剤	総使用量：750 g ai/ha 茎葉散布 再処理期間20～29日	3	20,37	圃場A：<0.01（3回,20日）
					20,37	圃場B：0.04（3回,37日）
					20,37	圃場C：0.03（3回,20日）
					20,41	圃場D：0.03（3回,20日）
	1		総使用量：750 g ai/ha 茎葉散布 再処理期間9～18日		35	圃場A：0.04
	1		総使用量：750 g ai/ha 茎葉散布 再処理期間14日		35	圃場A：0.07
	1		総使用量：750 g ai/ha 茎葉散布 再処理期間12～15日		35	圃場A：<0.02
	1		総使用量：750 g ai/ha) 茎葉散布 再処理期間12～15日		35	圃場A：0.02

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

農薬名　プロピコナゾール

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米（玄米をいう。）	0.1	0.1					
小麦	1	1	○	0.09			0.3, 0.4 【<0.05-0.3(n=42)(米国)】
大麦	2	1	○	2			
ライ麦	0.3	0.3		0.09	0.3	米国	【米国小麦参照】
とうもろこし	0.2	1	○	0.05	0.2	米国	【<0.05-0.17(n=21)(米国)】
そば	1	1					
その他の穀類	4	4		0.7	3.5	米国	【0.58-2.5(n=12)(ソルガム)(米国)】
大豆	2	2		0.07	2.0	米国	【0.12-1.4(n=22)(米国)】
小豆類	0.05	0.05					
えんどう	0.05	0.05					
そら豆	0.05	0.05					
らっかせい	0.2	0.2			0.2	米国	【<0.05-0.10(n=7)(米国)】
その他の豆類	0.05	0.05					
ばれいしょ		0.05					
かんしょ		0.05					
てんさい	0.3	0.3		0.02	0.3	米国	【<0.05-0.17(n=11)(米国)】
さとうきび	0.02	0.05		0.02			
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.04	0.05					【<0.01-0.023(n=7)(米国)】
かぶ類の根		0.05					
西洋わさび		0.05					
はくさい	0.05	0.05					
キャベツ		0.05					
芽キャベツ		0.05					
ケール	0.05	0.05					
チンゲンサイ	0.05	0.05					
カリフラワー		0.05					
ブロッコリー		0.05					
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05					
チコリ		0.05					
エンダイブ	0.05	0.05					
その他のきく科野菜	5	5			5.0	米国	【米国セロリ参照】
たまねぎ	0.2	0.2			0.2	米国	【<0.05-0.23(n=7)(米国)】
ねぎ（リーキを含む。）	0.1	0.1					【<0.01-0.07(n=8)(EU)】
にんにく	0.05	0.05					
アスパラガス	0.05	0.05					
その他のゆり科野菜	0.2	0.2			0.2	米国	【米国たまねぎ参照】
にんじん	0.3	0.3			0.25	米国	【<0.05-0.17(n=7)(米国)】
パセリ	13	13			13	米国	【1.8-6.5(n=4)(米国)】
セロリ	5	5			5.0	米国	【0.31-4.98(#)(n=14)(米国)】
その他のせり科野菜	5	5			5.0	米国	【米国セロリ参照】
トマト	0.05	0.05					
ピーマン		0.1					
なす		0.05					
きゅうり（ガーキンを含む。）		0.05					
かぼちゃ（スカッシュを含む。）		0.05					
すいか		0.05					
メロン類果実		0.05					
その他のうり科野菜		0.05					

農薬名　プロピコナゾール

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
ほうれんそう	0.05	0.05					
未成熟えんどう	0.05	0.05					
未成熟いんげん	0.05	0.05					
えだまめ	0.07	0.07					
マッシュルーム	0.1	0.1					
その他の野菜	5	5			5.0	米国	【米国セロリ参照】
みかん		0.05					
なつみかんの果実全体	8	0.05			8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
レモン	8	0.05			8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	8	0.05		9	8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
グレープフルーツ	8	0.05			8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
ライム	8	0.05			8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
その他のかんきつ類果実	8	0.05		9	8	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
りんご	0.05	0.05					
日本なし		0.05					
西洋なし		0.05					
マルメロ		0.05					
もも※	4	1		5	4	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
ネクタリン※	4	1			4	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
あんず(アプリコットを含む。)※	4	1			4	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
すもも(プルーンを含む。)※	0.6	1		0.6	0.6	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
うめ	1	1					
おうとう(チェリーを含む。)	4	1			4	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
いちご	1	1			1.3	米国	【0.22-0.91(n=8)(米国)】
ラズベリー	0.05	0.05					
ブラックベリー	0.05	0.05					
ブルーベリー	1	1			1.3	米国	【米国いちご参照】
クランベリー	1	1		0.3	1.0	米国	【0.22,0.23,0.59(米国)】
その他のベリー類果実	1	1			1.3	米国	【米国いちご参照】
ぶどう	0.5	0.5					
バナナ	0.1	0.1		0.1			
キウィー		0.05					
アボカド	0.05	0.05					
パイナップル	0.02	0.1		0.02			
マンゴー		0.05					
パッションフルーツ		0.05					
なつめやし		0.05					
ひまわりの種子	0.05	0.05					
ごまの種子	0.05	0.05					
綿実		0.05					
なたね	0.02	0.07		0.02			
その他のオイルシード	0.05	0.05					

農薬名　プロピコナゾール

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
ペカン	0.02	0.05		0.02			
アーモンド	0.05	0.05					
くるみ	0.05	0.05					
その他のナッツ類	0.05	0.05					
茶	0.1	0.1					
コーヒー豆	0.02	0.1		0.02			
ホップ		0.1					
牛の筋肉	0.05	0.01	申	0.01			【推:0.05】
豚の筋肉	0.05	0.01	申	0.01			【推:0.05】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.01	申	0.01			【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.01	申	0.01			【推:0.05】
豚の脂肪	0.05	0.01	申	0.01			【推:0.05】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.01	申	0.01			【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.01	申	0.5			
豚の肝臓	0.5	0.01	申	0.5			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.01	申	0.5			
牛の腎臓	0.5	0.01	申	0.5			
豚の腎臓	0.5	0.01	申	0.5			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	0.01	申	0.5			
牛の食用部分	0.5	0.01	申	0.5			
豚の食用部分	0.5	0.01	申	0.5			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5	0.01	申	0.5			
乳	0.01	0.01	申	0.01			
鶏の筋肉	0.04	0.01	申	0.01			【推:0.04】
その他の家きんの筋肉	0.04	0.01	申	0.01			【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.04	0.01	申	0.01			【推:0.04】
その他の家きんの脂肪	0.04	0.01	申	0.01			【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.04	0.01	申				【推:0.04】
その他の家きんの肝臓	0.04	0.01	申				【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.04	0.01	申				【鶏の筋肉、脂肪及び肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.04	0.01	申				【鶏の筋肉、脂肪及び肝臓参照】
鶏の食用部分	0.04	0.01	申				【鶏の筋肉、脂肪及び肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.04	0.01	申				【鶏の筋肉、脂肪及び肝臓参照】
鶏の卵	0.04	0.01	申	0.01			【推:0.04】
その他の家きんの卵	0.04	0.01	申	0.01			【鶏の卵参照】

申請（国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等として使用が認められていることを示している。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。
米国の基準値の規制対象物質はプロピコナゾール、その代謝物及び分解物である。
※もも、ネクタリン、あんず及びすももの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。

（別紙３）

プロピコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案（ppm）		暴露評価に用いた数値（ppm）	一般（1歳以上）TMDI	一般（1歳以上）EDI	幼小児（1～6歳）TMDI	幼小児（1～6歳）EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者（65歳以上）TMDI	高齢者（65歳以上）EDI
米（玄米をいう。）	0.1	●	0.1	16.4	16.4	8.6	8.6	10.5	10.5	18.0	18.0
小麦	1		0.35	59.8	20.9	44.3	15.5	69.0	24.2	49.9	17.5
大麦	2		0.255	10.6	1.4	8.8	1.1	17.6	2.2	8.8	1.1
ライ麦	0.3		0.09	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.2		0.063	0.9	0.3	1.1	0.3	1.2	0.4	0.9	0.3
そば	1	●	1	1.1	1.1	0.5	0.5	1.8	1.8	1.1	1.1
その他の穀類	4		1.4	0.8	0.3	0.4	0.1	0.4	0.1	1.2	0.4
大豆	2		0.37	78.0	14.4	40.8	7.5	62.6	11.6	92.2	17.1
小豆類	0.05	●	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
えんどう	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.2		0.07	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.1
その他の豆類	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ごぼう	0.3		0.07	9.8	2.3	8.3	1.9	12.3	2.9	10.0	2.3
さとうきび	0.02		0	2.0	0.0	1.7	0.0	2.5	0.0	2.0	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.04		0.01	1.3	0.3	0.5	0.1	0.8	0.2	1.8	0.5
はくさい	0.05	●	0.05	0.9	0.9	0.3	0.3	0.8	0.8	1.1	1.1
ケール	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.05	●	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のあぶらな科野菜	0.05	●	0.05	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
エンダイブ	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のきく科野菜	5		1.22	7.5	1.8	0.5	0.1	3.0	0.7	13.0	3.2
たまねぎ	0.2		0.12	6.2	3.7	4.5	2.7	7.1	4.2	5.6	3.3
ねぎ（リーキを含む。）	0.1		0.03	0.9	0.3	0.4	0.1	0.7	0.2	1.1	0.3
にんにく	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
アスパラガス	0.05	●	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のゆり科野菜	0.2		0.12	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1
にんじん	0.3		0.11	5.6	2.1	4.2	1.6	6.8	2.5	5.6	2.1
パセリ	13		3.95	1.3	0.4	1.3	0.4	1.3	0.4	2.6	0.8
セロリ	5		1.22	6.0	1.5	3.0	0.7	1.5	0.4	6.0	1.5
その他のせり科野菜	5		1.22	1.0	0.2	0.5	0.1	1.5	0.4	1.5	0.4
トマト	0.05	●	0.05	1.6	1.6	1.0	1.0	1.6	1.6	1.8	1.8
ほうれんそう	0.05	●	0.05	0.6	0.6	0.3	0.3	0.7	0.7	0.9	0.9
未成熟えんどう	0.05	●	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
未成熟いんげん	0.05	●	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2
えだまめ	0.07	●	0.07	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2
マッシュルーム	0.1	●	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
その他の野菜	5		1.22	67.0	16.3	31.5	7.7	50.5	12.3	70.5	17.2
なつみかんの果実全体	8		2.41	10.4	3.6	5.6	2.0	38.4	13.4	16.8	5.9
レモン	8		2.74	4.0	1.3	0.8	0.3	1.6	0.5	4.8	1.5
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	8		2.41	56.0	19.5	116.8	40.7	100.0	34.9	33.6	11.7
グレープフルーツ	8		1.19	33.6	4.7	18.4	2.6	71.2	10.0	28.0	3.9
ライム	8		2.41	0.8	0.3	0.8	0.3	0.8	0.3	0.8	0.3
その他のかんきつ類果実	8		2.41	47.2	16.5	21.6	7.5	20.0	7.0	76.0	26.5
りんご	0.05	●	0.05	1.2	1.2	1.5	1.5	0.9	0.9	1.6	1.6
もも	4		1.61	13.6	5.6	14.8	6.1	21.2	8.7	17.6	7.3
ネクタリン	4		1.61	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
あんず（アプリコットを含む。）	4		1.61	0.8	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	1.6	0.7
すもも（プルーンを含む。）	0.6		0.12	0.7	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	0.7	0.3
うめ	1	●	1	1.4	1.4	0.3	0.3	0.6	0.6	1.8	1.8
おうとう（チェリーを含む。）	4		1.61	1.6	0.7	2.8	1.2	0.4	0.2	1.2	0.5
いちご	1		0.5	5.4	2.7	7.8	3.9	5.2	2.6	5.9	3.0
ラズベリー	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	1		0.5	1.1	0.6	0.7	0.4	0.5	0.3	1.4	0.7
クランベリー	1		0.35	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のベリー類果実	1		0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
ぶどう	0.5	●	0.5	4.4	4.4	4.1	4.1	10.1	10.1	4.5	4.5
バナナ	0.1		0.06	1.3	0.8	1.5	0.9	1.6	1.0	1.9	1.1
アボカド	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.02	●	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ひまわりの種子	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまの種子	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.02		0.06	0.1	0.4	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.3
その他のオイルシード	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.02		0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	●	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	0.1	●	0.1	0.7	0.7	0.1	0.1	0.4	0.4	0.9	0.9
コーヒー豆	0.02	●	0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

（別紙３）

プロピコナゾール推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
陸棲哺乳類の肉類	0.05	筋肉　0.04 脂肪　0.04	2.9	2.3	2.2	1.7	3.2	2.6	2.1	1.6
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.5	0.069	0.7	0.1	0.4	0.1	2.4	0.3	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0.01	2.6	2.6	3.3	3.3	3.6	3.6	2.2	2.2
家きんの肉類	0.04	0.013	0.9	0.3	0.6	0.2	0.9	0.3	0.6	0.2
家きんの卵類	0.04	0.013	1.7	0.5	1.3	0.4	1.9	0.6	1.5	0.5
計			474.5	159.1	370.0	129.6	541.7	178.0	504.1	169.6
ADI比（%）			45.3	15.2	118.0	41.3	48.7	16.0	47.3	15.9

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。
大麦、バナナについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

プロピコナゾールの推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	0.1	0.1	0.6	0
小麦	小麦	1	○ 0.07	0.1	0
大麦	大麦	2	○ 0.255	0.2	0
	麦茶	2	○ 0.255	0.2	0
とうもろこし	スイートコーン	0.2	○ 0.17	1.9	1
そば	そば	1	1	1.2	0
大豆	大豆	2	○ 0.25	0.2	0
小豆類	いんげん	0.05	0.05	0.1	0
らっかせい	らっかせい	0.2	○ 0.07	0.1	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.04	○ 0.023	0.3	0
はくさい	はくさい	0.05	0.05	0.6	0
ケール	ケール	0.05	0.05	0.4	0
チンゲンサイ	チンゲンサイ	0.05	0.05	0.4	0
その他のあぶらな科野菜	たかな	0.05	0.05	0.4	0
	菜花	0.05	0.05	0.1	0
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.23	1.9	1
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	0.1	○ 0.03	0.1	0
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
アスパラガス	アスパラガス	0.05	0.05	0.1	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.2	0.23	0.4	0
	らっきょう	0.2	0.23	0.2	0
にんじん	にんじん	0.3	○ 0.17	0.8	0
	にんじんジュース	0.3	○ 0.11	0.7	0
パセリ	パセリ（生）	13	○ 6.5	1.0	0
	パセリ（乾燥）	13	○ 3.95	3.5	1
セロリ	セロリ	5	○ 4.98	27.5	9
その他のせり科野菜	せり	5	○ 4.98	8.2	3
トマト	トマト	0.05	0.05	0.5	0
ほうれんそう	ほうれんそう	0.05	0.05	0.2	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.05	0.05	0.1	0
	未成熟えんどう（豆）	0.05	0.05	0.1	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.05	0.05	0.1	0
えだまめ	えだまめ	0.07	0.07	0.2	0
マッシュルーム	マッシュルーム	0.1	0.1	0.1	0
その他の野菜	ずいき	5	○ 4.98	50.4	20
	もやし	5	○ 4.98	11.4	4
	れんこん	5	○ 4.98	31.0	10
	そら豆（生）	5	○ 4.98	14.6	5
なつみかんの果実全体	なつみかん	8	8	99.4	30
レモン	レモン	8	8	16.8	6
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	8	○ 5.66	53.2	20
	オレンジ果汁	8	○ 1.12	11.1	4
グレープフルーツ	グレープフルーツ	8	8	137.7	50
その他のかんきつ類果実	きんかん	8	8	19.1	6
	ぽんかん	8	8	84.2	30
	ゆず	8	8	12.6	4
	すだち	8	8	12.6	4
りんご	りんご	0.05	0.05	0.7	0
	りんご果汁	0.05	0.05	0.5	0
もも	もも	4	4	54.2	20
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	0.6	0.6	3.5	1
うめ	うめ	1	1	1.4	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	4	4	10.0	3
いちご	いちご	1	○ 0.91	3.5	1
ブルーベリー	ブルーベリー	1	○ 0.91	1.3	0
ぶどう	ぶどう	0.5	0.5	6.7	2
バナナ	バナナ	0.1	○ 0.087	1.0	0
アボカド	アボカド	0.05	0.05	0.4	0
パイナップル	パイナップル	0.02	0.02	0.3	0
ごまの種子	ごまの種子	0.05	0.05	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.05	0.05	0.0	0
くるみ	くるみ	0.05	0.05	0.0	0
茶	緑茶類	0.1	0.1	0.1	0

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

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

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

プロピコナゾールの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	0.1	0.1	1.1	0
小麦	小麦	1	○ 0.07	0.2	0
大麦	大麦	2	○ 0.255	0.2	0
	麦茶	2	○ 0.255	0.5	0
とうもろこし	スイートコーン	0.2	○ 0.17	4.1	1
大豆	大豆	2	○ 0.25	0.3	0
らっかせい	らっかせい	0.2	○ 0.07	0.1	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.04	○ 0.023	0.5	0
はくさい	はくさい	0.05	0.05	0.8	0
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.23	4.0	1
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	0.1	○ 0.03	0.2	0
にんにく	にんにく	0.05	0.05	0.0	0
にんじん	にんじん	0.3	○ 0.17	1.8	1
パセリ	パセリ（生）	13	○ 6.5	1.1	0
トマト	トマト	0.05	0.05	1.4	0
ほうれんそう	ほうれんそう	0.05	0.05	0.6	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	0.05	0.05	0.1	0
	未成熟えんどう（豆）	0.05	0.05	0.1	0
未成熟いんげん	8	0.05	0.05	0.2	0
えだまめ	えだまめ	0.07	0.07	0.2	0
その他の野菜	もやし	5	○ 4.98	20.9	7
	れんこん	5	○ 4.98	51.2	20
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	8	○ 5.66	152.5	50
	オレンジ果汁	8	○ 1.12	20.0	7
りんご	りんご	0.05	0.05	1.6	1
	りんご果汁	0.05	0.05	1.7	1
もも	もも	4	4	169.7	60
うめ	うめ	1	1	3.4	1
いちご	いちご	1	○ 0.91	9.8	3
ぶどう	ぶどう	0.5	0.5	15.3	5
バナナ	バナナ	0.1	○ 0.087	3.3	1
パイナップル	パイナップル	0.02	0.02	0.6	0
ごまの種子	ごまの種子	0.05	0.05	0.0	0
茶	緑茶類	0.1	0.1	0.1	0

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

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

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

（参考）

これまでの経緯

平成　２年１１月　７日　初回農薬登録
平成１７年１１月２９日　残留基準告示
平成２２年１１月１０日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２３年　４月１２日　インポートトレランス設定の要請（ライ麦、らっかせい等）
平成２３年　６月　８日　厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成２６年　４月　８日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年　９月１８日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年　９月３０日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２７年　２月２０日　残留農薬基準告示

平成２８年　８月２５日　農林水産省から厚生労働省へ畜産物の残留基準に係る連絡及び基準値設定依頼
平成２８年１２月１３日　厚生労働大臣から残留基準設定及び添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請
平成２８年１２月１３日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年　７月　４日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年１０月　４日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１０月　６日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成２９年１０月１２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学課臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申(案)

プロピコナゾール

食品名	残留基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	
小麦	1	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
大麦	2	
ライ麦	0.3	
とうもろこし	0.2	
そば	1	
その他の穀類[注1)]	4	
大豆	2	注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
小豆類[注2)]	0.05	
えんどう	0.05	
そら豆	0.05	注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
らっかせい	0.2	
その他の豆類[注3)]	0.05	
てんさい	0.3	注4)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
さとうきび	0.02	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.04	
はくさい	0.05	
ケール	0.05	
チンゲンサイ	0.05	
その他のあぶらな科野菜[注4)]	0.05	
エンダイブ	0.05	注5)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
その他のきく科野菜[注5)]	5	
たまねぎ	0.2	注6)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	
にんにく	0.05	
アスパラガス	0.05	
その他のゆり科野菜[注6)]	0.2	
にんじん	0.3	注7)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
パセリ	13	
セロリ	5	
その他のせり科野菜[注7)]	5	
トマト	0.05	
ほうれんそう	0.05	
未成熟えんどう	0.05	
未成熟いんげん	0.05	
えだまめ	0.07	
マッシュルーム	0.1	
その他の野菜[注8)]	5	注8)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
なつみかんの果実全体	8	
レモン	8	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	8	
グレープフルーツ	8	
ライム	8	
その他のかんきつ類果実[注9)]	8	
りんご	0.05	
もも※	4	注9)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
ネクタリン※	4	
あんず(アプリコットを含む。)※	4	
すもも(プルーンを含む。)※	0.6	
うめ	1	
おうとう(チェリーを含む。)	4	

食品名	残留基準値 ppm	
いちご	1	注10)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
ラズベリー	0.05	
ブラックベリー	0.05	
ブルーベリー	1	
クランベリー	1	
その他のベリー類果実[注10)]	1	
ぶどう	0.5	注11)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。
バナナ	0.1	
アボカド	0.05	
パイナップル	0.02	
ひまわりの種子	0.05	
ごまの種子	0.05	
なたね	0.02	
その他のオイルシード[注11)]	0.05	
ペカン	0.02	注12)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
アーモンド	0.05	
くるみ	0.05	
その他のナッツ類[注12)]	0.05	
茶	0.1	
コーヒー豆	0.02	
牛の筋肉	0.05	注13)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
豚の筋肉	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注13)]の筋肉	0.05	
牛の脂肪	0.05	
豚の脂肪	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	
牛の肝臓	0.5	
豚の肝臓	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	
牛の腎臓	0.5	
豚の腎臓	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	
牛の食用部分[注14)]	0.5	注14)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5	
乳	0.01	
鶏の筋肉	0.04	注15)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん[注15)]の筋肉	0.04	
鶏の脂肪	0.04	
その他の家きんの脂肪	0.04	
鶏の肝臓	0.04	※もも、ネクタリン、あんず及びすももの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。
その他の家きんの肝臓	0.04	
鶏の腎臓	0.04	
その他の家きんの腎臓	0.04	
鶏の食用部分	0.04	
その他の家きんの食用部分	0.04	
鶏の卵	0.04	
その他の家きんの卵	0.04	

府　食　第　４６０　号
平成 29 年 7 月 4 日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 9 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロピコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロピコナゾールの一日摂取許容量を 0.019 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別　添

農薬・添加物評価書

プロピコナゾール
（第２版）

２０１７年７月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　要　約 10

Ⅰ．評価対象農薬・添加物の概要 11
１．用途 11
２．有効成分の一般名 11
３．化学名 11
４．分子式 11
５．分子量 11
６．構造式 11
７．開発の経緯 11

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
１．動物体内運命試験 13
（１）ラット① 13
（２）ラット② 13
（３）ラット③ 15
（４）ラット④ 16
（５）畜産動物（ヤギ） 17
（６）畜産動物（ニワトリ） 20
２．植物体内運命試験 22
（１）水稲 22
（２）小麦① 23
（３）小麦② 24
（４）らっかせい① 25
（５）らっかせい② 27
（６）らっかせい③ 28
（７）にんじん 28
（８）ぶどう 29
（９）セロリ 29
（１０）後作物 30
（１１）トマト(代謝物W） 31
（１２）小麦　(代謝物W） 32
３．土壌中運命試験 32

（１）好気的土壌中及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 32
（２）好気的土壌中及び好気的/好気的湛水土壌中運命試験 33
（３）好気的土壌中運命試験（ほ場） 34
（４）土壌吸着試験 34
４．水中運命試験 35
（１）加水分解試験（緩衝液） 35
（２）水中光分解試験（緩衝液） 35
（３）水中光分解試験（自然水） 35
５．土壌残留試験 36
６．作物等残留試験 36
（１）作物残留試験（国内） 36
（２）作物残留試験（海外） 36
（３）後作物残留試験（海外） 37
（４）畜産物残留試験 37
（５）推定摂取量 38
７．一般薬理試験 38
８．急性毒性試験 39
（１）急性毒性試験 39
（２）急性神経毒性試験 43
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 44
１０．亜急性毒性試験 44
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 44
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 45
（３）17 週間亜急性毒性試験（マウス） 46
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 47
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 47
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 48
（７）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 48
（８）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット） 49
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 49
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 49
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 49
（３）2 年間発がん性試験（マウス） 50
（４）18 か月間発がん性試験（マウス） 52
１２．生殖発生毒性試験 53
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 53
（２）発生毒性試験（ラット）① 54
（３）発生毒性試験（ラット）② 55

（４）発生毒性試験（ラット）③ 56
（５）発生毒性試験（ウサギ）① 56
（６）発生毒性試験（ウサギ）② 57
１３．遺伝毒性試験 57
１４．その他の試験 60
（１）マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験 60
（２）肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討 60
（３）雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験 61
（４）肝薬物代謝酵素誘導試験（雄ラット及び雄マウスでの比較） 62
（５）雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討① 63
（６）雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討② 63
（７）ラット中期肝発がん性試験 64
（８）エストロゲン受容体（ER）への結合活性試験 64
（９）卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験 65
（１０）細胞形質転換試験 66
１５．耐性菌の選択 66
（１）真菌に対する作用について 66
（２）真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について 67

Ⅲ．食品健康影響評価 68

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 80
・別紙 2：検査値等略称 82
・別紙 3：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用） 84
・別紙 4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用） 86
・別紙 5：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用） 107
・別紙 6：畜産物残留試験成績 111
・別紙 7：推定摂取量 113
・参照 114

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関連－

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

－ポジティブリスト制度及びインポートトレランス設定関連－

2005 年　 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2010 年　11 月　10 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1110 第 17 号）
2010 年　11 月　12 日 関係書類の接受（参照 2～10）
2010 年　11 月　18 日 第 356 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年　 4 月　12 日 インポートトレランス設定の要請（ライ麦、らっかせい等）
2011 年　 6 月　 8 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安 0608 第 6 号）
2011 年　 6 月　10 日 関係書類の接受（参照 11、12）
2011 年　 6 月　16 日 第 386 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　 2 月　14 日 第 14 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年　 1 月　17 日 関係書類の接受（参照 13、14）
2014 年　 1 月　28 日 第 34 回農薬専門調査会評価第一部会
2014 年　 2 月　14 日 第 102 回農薬専門調査会幹事会
2014 年　 2 月　24 日 第 504 回食品安全委員会（報告）
2014 年　 2 月　25 日 から 3 月 26 日まで　国民からの意見・情報の募集
2014 年　 3 月　28 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年　 4 月　 8 日 第 510 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
2015 年　 2 月　20 日 残留農薬基準告示（参照 24）

－第 2 版関係－

2016 年　 8 月　25 日 農林水産省から厚生労働省へ畜産物の残留基準に係る連絡及び基準値設定依頼

2016 年　12 月 13 日 厚生労働大臣から残留基準設定及び添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1213 第 9 号）
2016 年　12 月 14 日 関係書類の接受（参照 19～34）
2016 年　12 月 20 日 第 633 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 2 月 10 日 第 61 回農薬専門調査会評価第一部会
2017 年　 4 月 21 日 第 147 回農薬専門調査会幹事会
2017 年　 5 月 23 日 第 650 回食品安全委員会（報告）
2017 年　 5 月 24 日 から 6 月 22 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年　 6 月 28 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年　 7 月　4 日 第 656 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

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

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝

堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006 年 3 月 31 日まで）

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

*：2005 年 10 月 1 日から

（2007 年 3 月 31 日まで）

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

*：2007 年 4 月 11 日から

**：2007 年 4 月 25 日から

***：2007 年 6 月 30 日まで
****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

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

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

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

＜第 34 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

林　　真	平塚　明

＜第 102 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	西川秋佳	林　　真

＜第 61 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	藤本成明

＜第 147 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	上路雅子	松本清司
池　康嘉[1]	永田　清	

〔調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〕[2]

髙須伸二（第 2 版）

---

[1] 一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事　兼　群馬大学名誉教授

[2] 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「プロピコナゾール」（CAS No.60207-90-1）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ニワトリ）、植物体内運命試験（らっかせい）、畜産物残留試験（産卵鶏）、急性毒性試験（ラット）、亜急性神経毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

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

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

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

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

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロピコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロピ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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験①の無毒性量である 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・添加物の概要

１．用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

２．有効成分の一般名

和名：プロピコナゾール

英名：propiconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

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

CAS（No. 60207-90-1）

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

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

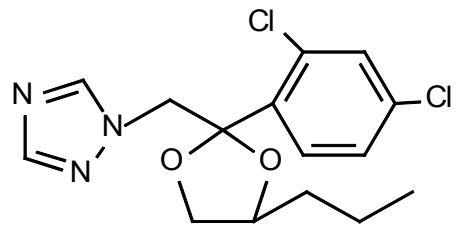
４．分子式

$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$

５．分子量

342.23

６．構造式



７．開発の経緯

プロピコナゾールは、チバガイギー社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU 等において登録されている。国内では 1990

年に初回農薬登録されている。

今回、畜産物の残留基準値の設定依頼及び防かび目的で収穫後の農作物に使用するための添加物として事業者から厚生労働省への指定要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、プロピコナゾールのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C] プロピコナゾール」という。）、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C] プロピコナゾール」という。）及びジオキソラン環を ^{14}C で標識したもの（以下「[dio-^{14}C] プロピコナゾール」という。）を用いて実施された。また、代謝物 W を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-W」という。）も用いられた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロピコナゾールの濃度（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

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

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

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

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

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C] プロピコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下［1.(2)～(3)］において「低用量」という。）で単回静脈内投与若しくは単回経口投与、50 mg/kg 体重（以下［1.(2)］において「高用量」という。）で単回経口投与、又はプロピコナゾールの非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-^{14}C] プロピコナゾールを低用量で単回経口投与（以下［1.(2)］において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。

①分布

最終投与 120 又は 168 時間後の組織中放射能濃度は、低用量群の肝臓で 0.007～0.022 μg/g 認められたほかは、ほとんどの組織で検出限界未満であった。高用量群では低用量群よりも組織への高い残留放射能が認められた。（参照 3、13）

②代謝

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

表 1　尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

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

注）試料採取時間は投与後 168 時間、反復投与群では投与後 120 時間
n.d.：検出されず

③排泄

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

投与後 48 時間で 80.5%TAR～87.1%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿及び糞中の排泄率は同程度であったが、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄の方が高い傾向が認められた。呼気中への排泄は認められなかった。（参照 3、13）

表 2　投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

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

n.d.：検出されず

（3）ラット③

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

①吸収

a. 血中濃度推移

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

表 3　薬物動態学的パラメータ

T_{max} (hr)	C_{max} (μg/g)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (hr・μg/g)
1	0.0838	約 9	0.917

b. 吸収率

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

②分布

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

[3] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③代謝

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

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

④排泄

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

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

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

表 4　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

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

（4）ラット④

SD ラット（一群雄 3 又は 20 匹 [4]）に[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 31.4 mg/kg 体重又は[phe-^{14}C] プロピコナゾールを 32.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、代謝物同定・定量及び排泄試験が実施された。

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

[tri-^{14}C] プロピコナゾール投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中には未変化体であるプロピコナゾールは認められず、抱合体を含む多数の代謝物が認められた。糞中にはプロピコナゾールが認められ、主要代謝物 G 及び K のほか、抱合体を含む微量な代謝物が多数検出された。

プロピコナゾールは、ジオキソラン環のプロピル基が酸化されカルボン酸と

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

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

表 5　尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

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

n.d.：検出されず
*：グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として存在

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

（５）畜産動物（ヤギ）

①ヤギ①

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 1 頭）に[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 5.0 mg ai/動物/日（4.53 mg/kg 飼料に相当）で 10 日間反復カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

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

最終投与後約 24 時間で 69%TAR が尿、21%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5、19、26、27）

表 6　最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度		プロピコナゾール	代謝物*(%TRR)
		μg/g	%TAR	μg/g	
脂肪	大網	＜0.008	＜0.01		
	骨格	＜0.008	＜0.01		
筋肉	大腰筋	0.011	0.01		
	脚	0.009	0.01		
腎臓		0.029	0.01		
肝臓		0.096	0.014	n.d.	J(16.0)、KL(3.0)
脳		＜0.009	＜0.01		
心臓		0.014	＜0.01		
血液		-	0.12		
乳汁 #		0.015	0.18	n.d.	W(39.0)、J(12.8)、KL(5.6)

n.d.：検出されず　/：分析されず　-：詳細不明
#：総残留放射能濃度は投与 6 日後試料、代謝物は投与 3、6 及び 10 日後の試料を混合して分析された。
*：酸加水分解後に同定された。

②ヤギ②

泌乳期ヤギ（Alpine 交雑種、雌 2 頭）に[phe-^{14}C] プロピコナゾールを 125 mg ai/動物/日（67～92 mg/kg 飼料相当）で 4 日間反復カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

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

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

最終投与後約 6 時間で 48%TAR～56%TAR が尿、38%TAR～39%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5、19、28）

表 7　最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度	プロピコナゾール	代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
		μg/g	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分	
脂肪	大網	0.08	19.9	B(33.4)、K(30.7)	7.9	1.5
	腎周囲	0.08				
筋肉	大腰筋	0.08	2.0	K(35.5)、B(15.7)	23.3	1.1
	脚	0.08				
腎臓		2.53	4.4	K(17.3)、B(8.8)	17.4	1.3
肝臓		3.83	12.4	B(18.6)、K(14.1)	17.8	4.8
胆嚢		2.98				
心臓		0.15				
血液		0.30				
乳汁	1 日後	0.12				
	2 日後	0.13				
	3 日後	0.14				
	4 日後	0.22	n.d.	K(24.5)、B(24.0)	n.d.	7.3

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

③ヤギ③

泌乳期ヤギ（品種不明、雌 2 匹）に[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 32.2 又は 35.4 mg ai/動物/日[5]（30 mg/kg 飼料相当）で 7 日間反復カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

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

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

最終投与後約 6 時間で 65.6%TAR～67.3%TAR が尿、20.8%TAR～21.1%TAR が糞中へ排泄された。（参照 4、5、19、29）

[5] 検体摂取量は、平均摂餌量を用いて食品安全委員会にて算出した。

表 8　最終投与約 20 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

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

n.d.：検出されず　　/：分析されず
*：投与後 3～4 日に採取　　¶：抱合体のみ
注：プロピコナゾール及び代謝物濃度は抱合体も含んだ値

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

（６）畜産動物（ニワトリ）

①ニワトリ①

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

最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度は表 9 に示されている。

卵黄及び卵白中の残留放射能は、[tri-^{14}C]プロピコナゾール投与群では投与 11～15 日、[phe-^{14}C]プロピコナゾール投与群では投与 13～15 日に最高値に達し、その後、減少した。

また、最終投与後約 24 時間で 94.1%TAR 以上が排泄物中から回収された。（参照 4、5、19、32）

表 9　最終投与約 24 時間後の試料中残留放射能濃度（μg/g）

試料		[tri-^{14}C] プロピコナゾール	[phe-^{14}C] プロピコナゾール
卵 *	卵黄	1.18	0.870
	卵白	0.985	0.790
肝臓		1.59	1.82
腎臓		1.44	2.03
皮膚		0.278	0.180
筋肉		0.405	0.072
脂肪		0.142	0.190
血液		0.666	0.187

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

②ニワトリ②

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

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

肝臓、腎臓、筋肉（大腿部）、皮膚及び脂肪並びに卵（卵黄及び卵白）にはプロピコナゾール、代謝物 B 及び K が認められ、それぞれの最高値は代謝物 B が卵白中の 52.5%TRR、代謝物 K が筋肉（大腿部）中の 85.0%TRR であった。（参照 4、5、19、33）

表 10　最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能及び代謝物

試料		総残留放射能濃度	プロピコナゾール	代謝物(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
		μg/g	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分	
肝臓		3.24(3.94)	1.5	K(59.2)、B(2.9)	12.6	17.8
腎臓		3.33(4.19)	1.9	K(44.3)、B(1.9)	11.1	17.9
筋肉	大腿部	0.32(0.40)	7.4	K(85.0)、B(2.1)	2.5	2.3
	胸	0.28(0.33)	/	/	/	/
脂肪(腎周囲)		1.11(0.98)	/	/	/	/
皮膚及び脂肪		0.56(0.59)	40.1	K(43.1)、B(4.0)	0.5	1.8
卵*	卵黄	1.74	12.4	K(51.3)、B(9.1)	-	-
	卵白	1.50	27.8	B(52.5)、K(18.5)	-	-

/：分析されず　　-：詳細不明　　*：投与 6 日後に採取

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

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

③ニワトリ③

産卵鶏（イサブラウン、雌 5 羽）に[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 6.0 mg ai/動物/日（54～64 mg/kg 飼料相当）で 14 日間反復カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

試料中残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

肝臓、筋肉、皮膚及び脂肪並びに卵（卵黄及び卵白）には未変化のプロピコナゾール、代謝物 B、J、K 及び W が認められ、それぞれの最高値は代謝物 B が卵白中の 26.3%TRR、代謝物 J が卵白中の 7.4%TRR、代謝物 K が卵黄中の 48.3%TRR、代謝物 W が筋肉中の 87.6%TRR であった。最終投与後 12 時間で 91.4%TAR（ケージ洗浄液含む。）が排泄された。（参照 19、30）

表 11　試料中残留放射能及び代謝物

試料		残留放射能[a] (%TAR)	総残留放射能濃度[b] (μg/g)	抽出画分		抽出残渣 (%TRR)
				プロピコナゾール (%TRR)	代謝物(%TRR)	
卵	卵黄	0.228	1.29*	9.0	K(48.3)、W(24.6)、B(7.9)、J(5.0)	5.3
	卵白	0.721	1.29*	15.5	W(35.8)、B(26.3)、K(9.3)、J(7.4)、未同定(5.2)[c]	0.5
	卵（部分形成）	0.132				
肝臓		0.075	1.37	n.d.	W(57.0)、K(19.4)、未同定(2.7)	20.8
筋肉	大腿部	0.154	0.523	n.d.	W(87.6)、K(7.1)	5.3
	胸部	0.133				
	腹膜部	0.016				
皮膚及び脂肪		0.063	0.404	14.5	W(58.5)、K(24.5)	2.6
血液		0.004				
消化管内容物		0.849				
ケージ洗浄液		1.75				
排泄物		89.6				

n.d.：検出されず　*：投与 10 日後に採取　／：分析されず

[a]：5 羽の平均値

[b]：最終投与 12 時間後採取試料

[c]：代謝物 D 及び E を含むが、構造決定は行われていない。

２．植物体内運命試験

（１）水稲

水稲（品種：Labelle）に乳剤に調製した[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 250 g ai/ha で播種 67 及び 83 日後の 2 回茎葉散布し、1 回目処理 1 時間後、2 回目処理直前（1 回目処理 16 日後）及び最終処理 42 日後の試料を採取して、植物体

内運命試験が実施された。

最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

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

表 12　最終処理 42 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度(mg/kg)	プロピコナゾール(%TRR)	代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
			有機抽出画分	水溶性画分	
茎	5.24	27.6	K(7.2)、B(4.4)	B*(12.2)、K*(1.8)	26.5
もみ殻	2.83	46.8	K(4.8)、B(3.7)	B*(9.7)、K* (1.3)	19.2
玄米	0.285	27.7	K(4.0)、B(2.2)	V(35.3)、Y(1.5)、B*(0.2)	17.9
根	0.060	72.6	n.d.	n.d.	9.1

n.d.：検出せず　　*：配糖体

（２）小麦①

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

処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布は表 13 に、処理 49 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

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

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

表 13　処理 5 時間、11 及び 25 日後の植物体上部の残留放射能分布

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

表 14　処理 49 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物

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

#：B 以外の代謝物との混合物の合計　　*：配糖体

（３）小麦②

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

各処理区の各部位における総残留放射能濃度は表 15 に、5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

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

表 15　各処理区の各部位における総残留放射能濃度（mg/kg）

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

表 16　5 倍処理区の各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取(播種後日)	試料	総残留放射能濃度(mg/kg)	プロピコナゾール		代謝物(%TRR)		抽出残渣(%TRR)
			mg/kg	%TRR	有機抽出画分	水溶性画分*	
46	地上部	3.78	0.651	17.2	B(0.4)、A'(0.3)、J(0.3)、K(0.3)、C(0.1)、X(0.1)	B(25.7)、X(3.6)、J+K(2.4)、C(1.4)、A'(0.3)	17.2
111	麦わら	16.9	1.52	9.0	J(1.5)、B(1.1)、C(0.8)、X(0.3)、A'(0.1)、K(0.1)	B(10.4)、X(2.7)、C(2.2)、J+K(1.6)、A'(0.9)	36.3
	もみ殻	0.28	0.011	3.9	B(1.0)、J(0.8)、K(0.8)、X(0.2)	X(5.3)、B(4.8)	64.4
	穀粒	0.15	0.001	0.8	J(0.3)、B(0.2)、X(0.1)	B+X(2.6)	86.5

*：酸加水分解後に得られたアグリコン

（4）らっかせい①

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

各試料中の残留放射能分布は表 17 に、茎葉中の総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

残留放射能は主に茎葉から検出された。子実中での残留放射能は[tri-^{14}C] プロピコナゾール処理区で[phe-^{14}C] プロピコナゾール処理区よりも高かったことから、トリアゾール環とフェニル環のアルキル結合が切れた後、トリアゾール由来の代謝物が子実に移行したと考えられた。茎葉中には代謝物 B（シス/トランス異性体を含む）及び K の配糖体がそれぞれ最大 52%TRR 及び 12%TRR 検出されたが、そのほかに単独で 10%TRR を超える化合物は認められなかった。

また、ポットの土壌については残留放射能は低く、最大値は移植 17 週間後の 0～7.6 cm 層で 0.21 mg/kg であった。（参照 3、5、13、19、31）

表 17　各試料中の残留放射能分布

標識化合物	処理回数	試料採取（処理後週）	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	有機抽出画分 (%TRR)	水溶性画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[tri-^{14}C]プロピコナゾール	1	5	茎葉	13	86	3	9
		10	茎葉	1	21	46	8
		12	茎葉	1	21	52	10
	2	12	茎葉	5	69	16	9
		17	茎葉	2	16	78	11
			殻	0.07	28	48	20
			子実	0.18	4	103	7
	3	17	茎葉	3.3	59	32	10
			殻	0.06	20	60	18
			子実	0.17	3	85	5
		19	茎葉	2.9	27	55	8
			殻	0.09	15	51	15
			子実	0.33	2	89	5
[phe-^{14}C]プロピコナゾール	1	5	茎葉	19	83	1	9
		10	茎葉	1	21	57	12
		12	茎葉	1	23	52	13
	2	12	茎葉	6	68	13	8
		17	茎葉	2	20	66	13
			殻	0.05	31	39	26
			子実	0.04	30	50	19
	3	17	茎葉	6.5	63	25	11
			殻	0.03	51	34	28
			子実	0.03	20	43	21
		19	茎葉部	4.4	25	54	14
			殻	0.09	31	36	19
			子実	0.05	24	61	14

表 18　茎葉中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	処理回数	試料採取（処理後週）	総残留放射能	有機抽出画分		水溶性画分		
				プロピコナゾール	K 及び B[a]	K	K*	B[a]*
[tri-^{14}C]プロピコナゾール	1	5	%TRR	72	2	－	－	－
			mg/kg	9.36	0.26			
		10	%TRR	11	4	1	5	28
			mg/kg	0.11	0.04	0.01	0.05	0.28
		12	%TRR	11	3	1	4	29
			mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.04	0.29
	2	12	%TRR	56	2	5	2	8
			mg/kg	2.8	0.1	0.25	0.1	0.4
		17	%TRR	8	5	1	10	52
			mg/kg	0.16	0.1	0.02	0.2	1.04
	3	17	%TRR	44	6	1	5	19
			mg/kg	1.45	0.198	0.033	0.165	0.627
		19	%TRR	18	8	0.2	12	41
			mg/kg	0.522	0.232	0.006	0.348	1.19
[phe-^{14}C]プロピコナゾール	1	5	%TRR	89	1	－	－	－
			mg/kg	16.9	0.19			
		10	%TRR	9	5	2	12	27
			mg/kg	0.09	0.05	0.02	0.12	0.27
		12	%TRR	11	3	1	5	36
			mg/kg	0.11	0.03	0.01	0.05	0.36
	2	12	%TRR	57	4	1	1	10.8
			mg/kg	3.42	0.24	0.06	0.06	0.648
		17	%TRR	8	4	1	7	32
			mg/kg	0.16	0.08	0.02	0.14	0.64
	3	17	%TRR	45	3	1	3	13
			mg/kg	2.93	0.195	0.065	0.195	0.845
		19	%TRR	17	6	0.5	7	46
			mg/kg	0.748	0.264	0.022	0.308	2.02

[a]：シス/トランス異性体を含む　　*：配糖体　　－：分析せず

（５）らっかせい②

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

各試料中の残留放射能分布は表 19 に、茎中の総残留放射能及び代謝物は表 20 に示されている。

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

溶性画分の酸加水分解後には代謝物 W（82%TRR）が検出された。（参照 5）

表 19　各試料中の残留放射能分布

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

表 20　茎中の総残留放射能及び代謝物

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

n.d.：検出せず　　*：配糖体

（６）らっかせい③

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

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

（７）にんじん

にんじん（品種：Danvers Half-Long）に乳剤に調製した[phe-^{14}C] プロピコ

ナゾールを 124 g ai/ha（標準処理区）又は 1,240 g ai/ha（10 倍処理区）で散布（1 週間隔で収穫 14 日前まで計 4 回）し、最終処理 14 日後の根茎部及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 21 に示されている。

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

表 21　各試料中の総残留放射能及び代謝物

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

*：B の配糖体と複数の未同定代謝物の合計

（8）ぶどう

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

最終処理 63 日後に未変化のプロピコナゾールは 16.0%TRR 認められたほか、水溶性画分に代謝物 K 及び B の配糖体が 10%TRR 以上認められた。また、有機抽出画分及び水溶性画分の加水分解後に代謝物 J がそれぞれ 20.4%TRR 及び 29.2%TRR 認められたほかに 10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 5）

（9）セロリ

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

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 22 に示されている。

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

表 22　各試料中の総残留放射能及び代謝物

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

n.d.：検出せず　　*：配糖体

（１０）後作物

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

試料及び採取時期は表 23 に、各作物における試料中の総残留放射能及び代謝物画分は表 24 に示されている。

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

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

表 23　試料及び採取時期

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

表 24　　各作物における試料中の残留放射能分布

作物	試料	[tri-^{14}C] プロピコナゾール				[phe-^{14}C] プロピコナゾール			
		総残留放射能濃度 (mg/kg)	%TRR			総残留放射能濃度 (mg/kg)	%TRR		
			抽出画分	水溶性画分	抽出残渣		抽出画分	水溶性画分	抽出残渣
らっかせい	茎葉	1.07	6.8	56.6	14.2	0.431	13.7	67.6	23.0
	殻	0.761	18.3	52.6	22.5	0.287	22.8	24.2	26.8
	子実	2.50	1.6	96.6	3.2	0.064	15.8	44.8	11.3
小麦	茎葉	1.01	16.5	54.8	15.1	0.400	17.5	58.2	20.5
	もみ殻	1.93	8.1	53.7	13.8	0.261	35.2	22.0	30.1
	種子	1.58	1.3	68.3	6.9	0.090	18.7	51.2	30.5
とうもろこし	茎葉部	0.893	14.2	63.9	21.4	0.541	16.5	58.6	24.3
	穂軸	0.097	42.3	44.3	18.9	0.067	45.1	37.2	23.6
	子実	0.338	1.4	96.4	7.9	0.012	－	－	－

－：分析せず

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

（１１）トマト（代謝物W）

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

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

（１２）小麦 （代謝物W）

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

植物体（地上部）及び土壌の残留放射能分布は表 25 に示されている。

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

表 25　植物体（地上部）及び土壌の残留放射能分布

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

-：分析せず

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

微砂質壌土（スイス）に[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 0.15 mg/kg 乾土（125 g ai/ha）で処理後混和し、19.4±0.5℃の暗所で 120 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験、又は 29 日間の好気的条件の後、湛水条件とし、窒素で通

気した嫌気的条件下で 90 日間インキュベートする好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

好気的条件下において、プロピコナゾールは、処理 119 日後に 43.2%TAR であった。分解物は I、K 及び W が 2.2%TAR、5.2%TAR 及び 27.0%TAR 認められた。プロピコナゾール及び分解物の好気条件下での推定半減期は、表 26 に示されている。分解物 W は、非抽出性化合物のため算出できなかった。

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

表 26　好気的土壌におけるプロピコナゾール及び分解物の推定半減期

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

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

（２）好気的土壌中及び好気的/好気的湛水土壌中運命試験

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

処理方法及び試験条件は表 27 に、好気的条件下非滅菌土壌中のプロピコナゾールの推定半減期は表 28 に示されている。

[tri-^{14}C] プロピコナゾールを処理した土壌において、好気的条件下でプロピコナゾールは処理 364 日後に 4.8%TAR であり、分解物 X 及び W はそれぞれ 5.4%TAR 及び 23.6%TAR、CO_2は 3.1%TAR 検出された。好気的湛水条件下では、好気的条件に比べて分解は緩やかで、プロピコナゾールは処理 84 日後に 68.3%TAR であり、分解物 X 及び W はそれぞれ 10.1%TAR 及び 1.9%TAR、CO_2が 0.1%TAR であった。滅菌土壌を用いた好気的条件下では、処理 12 週間後のプロピコナゾール量は試験開始時から変化が認められず、分解物はほとんど検出されなかったことから、土壌中におけるプロピコナゾールの分解は好気的微生物によるものと考えられた。

[phe-^{14}C] プロピコナゾール又は[dio-^{14}C] プロピコナゾールを処理した土壌においては、プロピコナゾールのほかに推定分解物 C が最大で 13.8%TAR～16.9%TAR 検出されたほか、更に分解が進み、CO_2が 42.0%TAR～45.8%TAR 検出された。（参照 3、13）

表 27　処理方法及び試験条件

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

*：30 日間の好気的条件の後、湛水条件に変換した。

表 28　好気的条件下非滅菌土壌中のプロピコナゾールの推定半減期

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

（３）好気的土壌中運命試験（ほ場）

微砂質壌土（スイス）に乳剤に調製した[tri-^{14}C] プロピコナゾールを 373 g ai/ha で処理し、処理 379 日後まで経時的に試料を採取して、好気的土壌中運命試験が実施された。

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

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

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

（４）土壌吸着試験

プロピコナゾールを用いて、3 種類の土壌［砂質埴壌土（福島及び高知）、埴壌土（和歌山）及び壌質砂土（宮崎）］における土壌吸着試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。Freundlich の吸着係数 K_F^{ads}は 7.57～66.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}{}_{oc}$は 505～3,810 で、移動性は低いと考えられた。（参照 3、13）

表 29　プロピコナゾールの土壌吸着試験概要

土性	砂質埴壌土		埴壌土	壌質砂土
採取場所	福島	高知	和歌山	宮崎
K_F^{ads}	19.6	18.1	66.7	7.57
$K_F^{ads}{}_{OC}$	1,820	1,570	3,810	505

K_F^{ads}：Freundlich の吸着係数
$K_F^{ads}{}_{OC}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験（緩衝液）

[tri-^{14}C] プロピコナゾールを pH4（酢酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（マレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように褐色容器に加えた後、50±1℃で最長 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

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

（２）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌緩衝液（リン酸）に[phe-^{14}C]プロピコナゾールを 10.8 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 30 日間、キセノン光（平均 506 W/m^2、波長 300～800 nm、12 時間毎に明暗のサイクル）を照射して水中光分解試験が実施された。

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

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

（３）水中光分解試験（自然水）

pH 7.02 の滅菌自然水（池水、英国）に[tri-^{14}C] プロピコナゾール又は[phe-^{14}C] プロピコナゾールを 0.96 mg/L となるように添加し、24.7～25.3℃で最長 23 日間、キセノン光（0～7 日：28.4 W/m^2、10～23 日：32.8 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 23 日後の回収率は、照射区で 97.3%TAR～100.6%TAR であった。主要成分はプロピコナゾール（照射区：25.8%TAR）であり、10%TAR 以上の分解物として V 及び W がそれぞれ最大で 16.4%TAR 及び 16.5%TAR 認められ、CO_2の生成は、最大で 9.3%TAR であった。ほかに 5%TAR 未満の分解物が多数認められた。

主要な分解経路は、分解物Ⅴ及びWを経由したCO_2の生成と考えられた。

光照射区の推定半減期は 13.8 日、太陽光換算（東京、春）では 58.1 日であった。暗所対照区では分解は認められなかった。（参照 3、13）

５．土壌残留試験

沖積土・埴壌土（北海道）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、プロピコナゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 30 に示されている。（参照 3、13）

表 30　土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	0.5 mg/kg[1)]	沖積土・埴壌土	約 115
		火山灰土・軽埴土	約 188
ほ場試験	500 g ai/ha[2)]	沖積土・埴壌土	約 181
		火山灰土・軽埴土	約 120

[1)] 純品、[2)] 乳剤

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験（国内）

国内において、小麦、とうもろこし等を用いてプロピ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。結果は別紙 3 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫された飼料用とうもろこし（青刈り）で認められた 1.99 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 21 日後に収穫された大麦の種子で認められた 0.5 mg/kg であった。（参照 3、13、19）

（２）作物残留試験（海外）

海外において、水稲、野菜、果物等を用いて、プロピ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。結果は別紙 4 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫されたパセリ（乾燥）の 21 mg/kg であった。また、添加物としてはプロピコナゾール並びに代謝物Ⅴ、W 及びⅩを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。プロピコナゾールの最大残留値は最終処理当日にオレンジ（果実）で認められた 5.66 mg/kg、代謝物Ⅴ及びⅩの最大残留値は処理当日にもも果実（種子を除く）で認められた 0.17 mg/kg 及び 1.94 mg/kg であった。代謝物 W は全て定量限界（0.05 mg/kg）未満であった。（参照 12）

（３）後作物残留試験（海外）

プロピコナゾール乳剤を処理した大豆及び水稲のほ場で小麦、とうもろこし、さつまいも、テンサイ、レタス並びにキャベツ又はプロピコナゾールを処理した水稲の水田で小麦、ソルガム、キャベツ及びさつまいもが栽培され、プロピコナゾール及び代謝物 Z の骨格を有する化合物を分析対象とした後作物残留試験が実施された。プロピコナゾールはいずれの後作物においても検出限界（0.05 mg/kg）未満であった。Z の骨格を有する化合物は、後作 1 作目の小麦の葉（0.06～0.72 mg/kg）、麦わら（0.24 mg/kg）、ソルガムの牧草（0.05～0.14 mg/kg）及びソルガム穀粒（0.06～0.07 mg/kg）で検出された。（参照 5）

（４）畜産物残留試験

①　泌乳牛

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

結果は別紙 6-①に示されている。

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

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

②　産卵鶏

産卵鶏（白色レグホン種、雌 90 羽）にプロピコナゾールを 28 日間経口（原体：7.5、37.5 及び 75 mg/kg 飼料）投与して、卵を投与当日、1、3、7、10、14、17、21 及び 28 日後に採取し、投与開始 7、14、21 及び 28 日後にと殺し、脂肪、肝臓、皮膚及び大胸筋/大腿筋を採取して、畜産物残留試験が実施された。プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物の総残留量が測定された。

結果は別紙 6-②に示されている。

プロピコナゾールは検出されず、代謝物を含む最大総残留量は卵中で 75 mg/kg 飼料投与群の投与 21 日後の 0.37 μg/g、組織中では 75 mg/kg 飼料投与群の投与 14 日後の肝臓中で 0.47 μg/g であった。（参照 19、34）

（５）推定摂取量

別紙 3 の国内の作物残留試験成績に基づき、プロピコナゾールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 31 に示されている（別紙 7 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、農薬として使用した部分は登録されている又は申請された使用方法からプロピコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、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。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大残留値を用いた。

表 31　食品中から摂取されるプロピコナゾールの推定摂取量

	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)
摂取量 (μg/人/日)	59.3	98.2	103	43.9

７．一般薬理試験

プロピコナゾールを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 3、13）

表 32　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	一般症状 Irwin 法	ICR マウス	雌雄各 5	0、12、20、30、45、70 (静脈内) [1)]	12	20	認知力、運動性、筋緊張及び反射性の低下並びに姿勢異常 70 mg/kg 体重投与群で雄 3 例及び雌 1 例が死亡
	筋弛緩及び運動協調性 Rota-rod 法	ICR マウス	雄 8～12	0、30、100、300 (経口)[2)]	100	300	300 mg/kg 体重投与群： 落下例の有意な増加
	一般症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) [1)]	10	25	行動、筋緊張及び瞳孔反射の抑制並びに散瞳、体性神経症状等
	脳波 麻酔下	日本白色種 ウサギ	雄 3	5、10、20、30 (静脈内) [1)]	－	5	皮質及び深部脳波の高振幅、徐波化傾向
	体温	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10、25、60 (静脈内) [1)]	60	－	影響なし

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

溶媒は、[1]：PEG、[2]：コーン油
-：設定できず

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

プロピコナゾール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。（参照 3、7、13、19）

表 33　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 a 1)	Wistar ラット雌 6 匹		550	投与量：175、550、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：異常な呼吸音(投与 6 時間後) 550 mg/kg 体重以上：活動低下、腹臥位、協調運動性失調、横臥位、立毛、低体温及び円背位(投与 30 分~1 日後) 550 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 b	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	783	509	投与量：雌雄 0、417、500、600、720、864、1,037 mg/kg 体重 720 mg/kg 体重以上 雄：流涙(投与 1 日後) 600 mg/kg 体重以上 雄：歩行異常及び横臥位(投与 4~6 時間後) 500 mg/kg 体重以上 雄：はいずり及び鎮静(投与 6 時間後) 417 mg/kg 体重以上 雄：自発運動低下及び下痢(投与 1 時間~3 日後)、体重増加抑制(投与 3 日以降) 雌：自発運動低下、歩行異常、はいずり、鎮静、横臥位、衰弱及び下痢(投与 30 分~3 日後)、体重増加抑制(投与 3 日以降) 雄：720 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：417 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 a	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,520	1,520	投与量：雌雄 500、1,000、3,000、4,000 mg/kg 体重 雌雄： 1,000 mg/kg 体重以上：横臥位及び腹臥位(投与 1~8 時間後) 500 mg/kg 体重以上：鎮静化、呼吸困難、粗毛及び円背位(投与 1 時間~1 日後) 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ラット(系統不明)	2,230		

投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[シス異性体]				
経口 [トランス異性体]	ラット(系統不明)	1,210		
経口 [b]	ICR マウス 雌雄各 10 匹	548	576	投与量：雌雄 0、289、347、417、500、600、720 mg/kg 体重 600 mg/kg 体重以上 雄：鎮静(投与 3~4 日後) 500 mg/kg 体重以上 雌：鎮静(投与 4 日後) 417 mg/kg 体重以上 雌：腹臥位(投与 1~2 時間) 347 mg/kg 体重以上 雄：腹臥位及び横臥位(投与 2 ~6 時間) 雌：はいずり及び横臥位(投与 1~6 時間) 289 mg/kg 体重以上 雄：自発運動低下、よろめき歩行、はいずり及び下痢(投与 20 分~6 時間) 雌：自発運動低下及びよろめき歩行(投与 20 分~6 時間) 雌雄：417 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 [a]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,490	1,490	投与量：雌雄 800、1,500、2,500、3,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上 腹臥位(投与 1~2 日後) 800 mg/kg 体重以上 鎮静、呼吸困難、粗毛、横臥位及び円背位(投与 1 時間~9 日後) 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：800 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ウサギ(系統不明)	1,340		
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	毒性所見なし
	SD ラット	>4,000	>4,000	呼吸困難、粗毛及び円背位

投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	雌雄各 5 匹			死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 3 匹	>6,000	>6,000	毒性所見なし
腹腔内	ラット(系統不明)	508		
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		立毛、下痢、異常姿勢及び自発運動の低下 死亡例なし
		>5.84	>5.84	

[a]：原体を 2%CMC 水溶液に懸濁して用いた。
[b]：原体をコーン油に溶解して用いた。
[1)]：上げ下げ法による評価
／：記載なし

プロピコナゾールの代謝物 B 及び K 並びに原体混在物⑤及び⑥を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。（参照 3、13、19）

表 34　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	439	投与量： 雄：1,000 mg/kg 体重 雌：100、500、1,000 mg/kg 体重 1,000 mg/kg 体重 雄：立毛、円背位及び呼吸困難 雌：腹臥位 500 mg/kg 体重以上 雌：横臥位及び自発運動低下 100 mg/kg 体重以上 雌：立毛、円背位及び呼吸困難 雄：死亡例なし 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 K		SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000～2,000	>1,000	投与量： 雄：1,000、2,000 mg/kg 体重 雌：500、1,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重 雄：円背位、腹臥位及び出血様鼻汁 1,000 mg/kg 体重以上 雄：立毛、横臥位、呼吸困難及び自発運動低下 500 mg/kg 体重以上 雌：立毛、円背位、腹臥位、呼吸困難及び自発運動低下 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
原体混在物⑤		SD ラット 雌雄各 5 匹	>3,000		立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下、下痢及び眼球突出 雌雄：死亡例なし
原体混在物⑥		SD ラット 雌雄各 5 匹	2,310		腹臥位、鎮静、呼吸困難、眼球突出、粗毛、横臥位及び円背位 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

（２）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

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

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

表 35　急性神経毒性試験（原体）で認められた毒性所見

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

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、240、1,200 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

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

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,200 ppm 以上投与群の雌で体

重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,200 ppm（76.1 mg/kg 体重/日）、雌で 240 ppm（16.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6、7、13）

表 37　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制（投与 2 週以降） ・RBC 及び Hb 減少 ・TP、Alb、α2-Glob、β- Glob 及び GGT 増加、α1-Glob 減少	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP、α1-Glob、α2-Glob、β- Glob 及び GGT 増加 ・A/G 比減少 ・脾臓のヘモジデリン沈着の程度の増強 [§]
1,200 ppm 以上	1,200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制（投与 9 週以降）[a]
240 ppm		毒性所見なし

[§]：ヘモジデリンについては鉄染色で確認。有意差はないが、投与の影響と判断した。
[a]：6,000 ppm 投与群では投与 2 週以降に認められた。

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 38　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

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

[6] 2 年間発がん性試験（マウス）［11. (3)］で認められた肝臓への影響を確認するために本試験が実施された。

表 39　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄
2,500 ppm	・体重増加抑制(投与 1~8 週)
1,450 ppm 以上	・ALT 増加 ・肝細胞空胞化(脂肪化)
850 ppm 以上	・SDH 増加 ・肝細胞壊死
500 ppm 以上	・Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
20 ppm	毒性所見なし

（３）17 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、20、500、850、1,450 及び 2,500 ppm、雌；0、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 17 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 40　17 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

／：投与群なし

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量[7]増加等、2,500 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大及び壊死等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm（2.7 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（85 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、9、13）

[7] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 41　17 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週、8 週以降) ・肝細胞空胞化(脂肪化)	・ALT 及び AST 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及び壊死
1,450 ppm 以上	・肝細胞壊死	
850 ppm 以上	・Chol 減少	
500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 §	500 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

/：投与群なし
§：500 ppm では有意差はないが、投与の影響と判断した。

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌［原体：0、200、600、1,500（雌のみ）及び 3,500（雄のみ）ppm：平均検体摂取量は表 43 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 43　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		200 ppm	600 ppm	1,500 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	38		222
	雌	15	45	111	

／：該当なし

本試験において、3,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週）が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無

毒性量は雄で 600 ppm（38 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm（111 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 19）

（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮［原体：0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日（5 日/週：投与開始後 3 週、7 日/週：最終週）］投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で Chol 増加、肝絶対[8]及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 19）

（７）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ［一群雌雄各 10 匹（無傷皮膚 5 匹、擦過皮膚 5 匹）］を用いた経皮（原体：0、200、1,000 及び 5,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で一般状態の変化が認められたので、全身に対する無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与部位皮膚の病理組織学的変化等が認められたので、投与局所に対する無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 19）

表 44　21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 mg/kg 体重/日	・失調性歩行 ・T.Bil 及び GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・失調性歩行 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC 及び Hb 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加
1,000 mg/kg 体重/日以上	・鎮静化、粗毛、振戦、呼吸困難及び下痢	・鎮静化、粗毛、振戦、呼吸困難及び下痢
200 mg/kg 体重/日以上	・投与部位皮膚の刺激性反応(紅斑及び浮腫) ・投与部位皮膚の病理組織学的変化[§]（有棘層肥厚、角化亢進及び真皮慢性炎症）	・投与部位皮膚の刺激性反応(紅斑及び浮腫) ・投与部位皮膚の病理組織学的変化[§]（有棘層肥厚、角化亢進及び真皮慢性炎症）

[§]：有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[8] 有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（８）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた吸入（原体：0、0.021、0.085、0.191 mg/L、溶媒：アセトン、6 時間/日、5 日間/週）暴露による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、0.191 mg/L 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では検体投与の影響が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 0.191 mg/L、雌で 0.085 mg/L であると考えられた。（参照 22）

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）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹、回復群 [9]は雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体： 0、5、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 45　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

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

表 46　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・胃粘膜うっ血 ・十二指腸粘膜うっ血 ・空腸粘膜うっ血 ・回腸粘膜うっ血	・十二指腸粘膜うっ血及び出血
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：いずれの所見についても、有意差はないが投与の影響と判断した。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 47 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。

[9] 対照群及び 250 ppm 投与群について回復試験群が設定された。

表 47　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

対照群、投与群ともに生存率は低かった [10]が、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞脂質沈着、同群の雌で Glu 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：4.57 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、6、7、9、13）

表 48　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制(投与 0~52 週)及び摂餌量減少(投与 27~104 週) ・TP 増加、Glu 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞肥大 [§]	・摂餌量減少(投与 1~104 週) ・BUN 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・膵外分泌部萎縮 ・子宮内腔拡張 ・肺泡沫状マクロファージ
500 ppm 以上	・肝細胞脂質沈着	・体重増加抑制(投与 0~26 週) ・Glu 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 49　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.0	49.4	344
	雌	10.8	55.6	340

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 50 に、肝腫瘍の発生頻度は表 51 に示されている。

[10] 死亡率は対照群の雄が 43%及び雌が 60%、投与群で 36%～51%

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

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

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(9)]を参照。）

表 50　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・死亡数増加、生存率低下 ・体重増加抑制(投与 0~13 及び 52~102 週) ・Hb 及び MCHC 減少 ・AST、ALT 及び ALP 増加 ・肝細胞脂肪沈着、空胞化、類洞の拡張/うっ血、慢性炎症細胞浸潤§、肝細胞壊死§及びクッパー細胞色素沈着§	・体重増加抑制(投与 1~52 週) ・尿 pH 低下 ・Ht 減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大、空胞化、肝細胞脂肪沈着及び類洞の拡張/うっ血
500 ppm 以上	・尿 pH 低下 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大§ ・変異肝細胞巣(好酸性)§	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが投与の影響と判断した。
注：病理ピアーレビューを反映

表 51　2 年間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

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

Fisher 検定：*:p<0.05、**:p<0.01
注：病理ピアーレビューを反映

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（雄、9 及び 53 週中間と殺群並びに血液生化学検査群：一群 10 匹、発がん性試験群：一群 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 850 ppm：平均検体摂取量は表 52 参照）投与による 18 か月間発がん性試験[11]が実施された。

表 52　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 53 に、肝腫瘍の発生頻度は表 54 に示されている。

腫瘍性病変として、850 ppm 投与群で肝細胞腺腫（10/50 例）が試験実施施設の背景データ（3/50～9/50 例）を超えて発生し、また統計学的にも有意な増加であった。肝細胞癌の発生頻度（2/50 例）は背景データ（4/50～8/50 例）の範囲内であった。

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

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、［14.（1）～（9）］を参照。）

表 53　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
850 ppm	・体重増加抑制(投与 18~50 週) ・Chol 減少、SDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・変異肝細胞巣、肝細胞単細胞壊死[§]及びクッパー細胞色素沈着
500 ppm 以上	・肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

表 54　18 か月間発がん性試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

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

Fisher 検定：**:p<0.01
#：肝細胞腺腫及び肝細胞癌の両方を有する個体は認められなかった。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 55　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	P	8.01	41.8	194
		F_1	9.20	45.7	238
	雌	P	9.36	46.8	224
		F_1	10.1	51.7	264

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄、児動物では 2,500 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：8.01 mg/kg 体重/日、P 雌：9.36 mg/kg 体重/日、F_1雄：9.20 mg/kg 体重/日、F_1雌：10.1 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄とも 500 ppm（P 雄：41.8 mg/kg 体重/日、P 雌：46.8 mg/kg 体重/日、F_1雄：45.7 mg/kg 体重/日、F_1雌：51.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 3、6、7、9、13）

表 56　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・肝細胞明細胞性変化	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週後) ・肝細胞肥大		・肝細胞明細胞性変化 ・摂餌量減少
	500 ppm 以上	・肝細胞肥大	500 ppm 以下毒性所見なし	・肝細胞肥大及び明細胞性変化	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・体重増加抑制(哺育 4 日) ・肝細胞肥大		・出産児数減少 ・生存児数減少 ・体重増加抑制 ・哺育 7、14 及び 21 日生存率低下 ・矮小児増加 ・肝細胞肥大	
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、90 及び 360/300 mg/kg 体重/日 [12]、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

母動物に著しい毒性（運動失調、嗜眠、流涎及び体重増加抑制）が認められた 360/300 mg/kg 体重/日投与群で、胎児の内臓異常（腎乳頭短小・欠損及び尿管拡張）が有意に増加した。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群の胎児で口蓋裂及び胸骨の未骨化が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6、7、9、13）

[12] 360 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 日目（妊娠 11 日）に重度の毒性症状（嗜眠、運動失調、低体温等）が認められたため、投与量が 300 mg/kg 体重/日に減じられた。

表 57　発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360/300 mg/kg 体重/日	・運動失調(妊娠 8~15 日)、嗜眠(妊娠 9~15 日)及び流涎(妊娠 12~14 日)	・腎乳頭短小 ・腎乳頭欠損 ・尿管拡張
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6~8 日)及び摂餌量減少(妊娠 8~9 日以降)[a]	・口蓋裂[§] ・胸骨の未骨化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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

[a]：360/300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7~8 日以降

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（雌、対照群：178 匹、投与群：189 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験（ラット）①［12.(2)］の 90 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂が認められたことから、再現性を確認することを目的に実施された。

投与群で認められた毒性所見は表 58 に示されている。

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

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

表 58　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・死亡[§](2 例) ・運動失調(妊娠 6~15 日)、昏睡状態(妊娠 8~15 日)、惰眠(妊娠 7~15 日)、活動性低下(妊娠 8~9 日)、あえぎ呼吸(妊娠 6~14 日)、呼吸困難(妊娠 7~15 日)及び流涎(妊娠 6~15 日) ・体重増加抑制(妊娠 6~8 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6~7 日以降)	・低体重 ・生存胎児数減少

[§]：有意差は認められなかった。

（４）発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

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

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群の胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、7、13）

表 59　発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・死亡(3 例、妊娠 19 及び 20 日) ・体重増加抑制(妊娠 8~18 日)及び摂餌量減少(妊娠 6~10 日)	・骨化遅延(指節骨及び踵骨)
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：統計処理は実施されていない。

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、250 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80-3%コーンスターチ溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、400 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨格変異（第 13 肋骨の完全形成）の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、6、7、13）

表 60　発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・糞量減少、無糞及び軟便(妊娠 8~29 日) ・流産又は早産 ・総死胚数増加	・骨格変異(第 13 肋骨完全形成)
250 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 7~10 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 7~8 日以降)	250 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

（６）発生毒性試験（ウサギ）②

チンチラ非近交系ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 61 に示されている。

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

表 61　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日	・鎮静 #(妊娠 6~8 日)	・口蓋裂(1 例)§
90 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計処理の有無は不明であるが検体投与の影響と判断した。
§：有意差は認められなかった。

１３．遺伝毒性試験

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

結果は表 62 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロピコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、7、13）

表 62　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17 及び M45 株)	25～400 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 株)	25～2,030 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	62.5～1,000 μg/プレート（-S9) 62.5～2,000 μg/プレート（+S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	20～5,120 μg/プレート　(+/-S9)	陰性
		Escherichia coli (WP2 *uvr*A 株)	313～5,000 μg/プレート（+/-S9)	陰性
		Saccharomyces cerevisiae (D7)	10～270 μg/mL プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット (雄、1 匹) (初代培養肝細胞)	0.67～83.5 μg/mL (5 時間処理)	陰性
		ヒト線維芽細胞	0.077～9.6 nL/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y $TK^{+/-}$)	7.81～125 μg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健常者、例数不明)	11.3～180 μg/mL (+/-S9、 3 時間処理、43.5 時間培養後標本作製)	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	NMRI マウス (性別及び匹数不明) *S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 株)	350、700、1,400 mg/kg 体重	陰性
		DBA マウス (性別及び匹数不明) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	496 mg/kg 体重	陰性
in vivo	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)	255、510、1,020 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	核異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (性別及び匹数不明)	251、502、1,004 mg/kg 体重 (24 時間間隔の 2 回経口投与)	陰性
	小核試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	308、615、1,230 mg/kg 体重 (単回経口投与後 16、24 及び 48 時間で標本作製、16 及び 48 時間後は 1,230 mg/kg 体重投与群のみ)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	80、160、320 mg/kg 体重 [単回経口投与後 24 及び 48 時間 (320 mg/kg 体重投与群のみ)で標	陰性

			本作製]	
	染色体異常試験	マウス (精原細胞) (系統及び匹数不明)	166、498 mg/kg 体重 (1 日 1 回の 5 回経口投与)	陰性
		マウス (精母細胞) (系統及び匹数不明)	166、498 mg/kg 体重 (1 日 1 回の 5 回経口投与)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 20 匹)	165、495 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物及び植物由来の代謝物 B 及び K の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに原体混在物⑤及び⑥の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 63 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であった。（参照 3、13、19）

表 63　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		E. coli (WP2 *uvr*A 株)	313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		E. coli (WP2 *uvr*A 株)	313～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物⑤	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①313～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②156～2,500 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		E. coli (WP2 *uvr*A 株)	①313～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②③156～2,500 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物⑥	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①②313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
		E. coli (WP2 *uvr*A 株)	①②313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）マウス、ラット及びヒト CAR3 を用いたレポーター遺伝子試験

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

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

（２）肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討

①マウス初代培養肝細胞

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

a. 細胞増殖活性

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

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

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

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

PB 処理では、*Cyp2b10* 及び *Cyp3a11* の mRNA の発現量は最大で 2 倍程度増加した。

②ヒト培養肝細胞

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

a. 細胞増殖活性

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

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

b. P450 遺伝子発現及びタンパク発現解析

プロピコナゾール処理 96 時間後の ***CYP2B6*** 及び ***CYP3A4*** の mRNA の発現量が定量 PCR により測定され、対照に比べて最大で 1.9 及び 3.4 倍の増加が認められた。処理 96 時間後のタンパクレベルの発現量について、CYP2B6 では変化は認められず、CYP3A4 では増加が認められた。

PB 処理では、***CYP2B6*** 及び ***CYP3A4*** の mRNA の発現量は最大で 4.0 及び 8.6 倍に増加した。

（３）雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験

2 年間発がん性試験（マウス）［11.(3)］及び 18 か月間発がん性試験（マウス）［11.(4)］において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、肝薬物代謝酵素誘導について検討が実施された。ICR マウス（一群雄 6 匹）に 14 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与を行い、採取した肝臓中の肝薬物代謝酵素の測定、代謝物の測定及びチトクローム P450 分子種の同定が実施された。なお、陽性対照として PB を同様に混餌（850 ppm）投与して得られた結果が比較された。

表 64　雄マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

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

試験結果概要は、表 65 に示されている。

本試験において、プロピコナゾール 850 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量

増加、P450（Cyp2b 及び Cyp3a）等の誘導が認められ、PB を投与した陽性対照群と類似した変化が認められた。LOH 誘導は認められたが、対照群に対して 1.5～3 倍程度であり、ペルオキシゾーム増殖因子とは異なると考えられた。したがって、プロピコナゾール投与によって PB と類似の肝薬物代謝酵素の誘導が生じると考えられた。（参照 3、13）

表 65　試験結果概要

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

（４）肝薬物代謝酵素誘導試験（雄ラット及び雄マウスでの比較）

SD ラット（対照群：雄 8 匹、投与群：一群雄 6 匹）及び B6C3F1 マウス（対照群：雄 8 匹、投与群：一群雄 6 匹）に 14 日間強制経口（原体：0、20、80、160 及び 320 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与し、最終投与後に肝臓を採取して薬物代謝酵素系への影響等が検討された。

試験結果概要は、表 66 に示されている。

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

表 66　試験結果概要

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

#：対照群及び 320 mg/kg 体重/日投与群のみ測定された。
§：統計処理の有無は不明

（５）雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討①

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

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

（６）雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②

雄マウスの肝細胞増殖能に対するプロピコナゾールの影響を検討する目的で、ICR マウス（一群雄 5 匹）に最大 60 日間の混餌（原体：0、850 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与を実施して、経時的に肝細胞増殖への影響等を検討した。なお、陽性対照として PB を混餌（850 ppm）投与して比較した。

表 67　雄マウスにおける肝細胞増殖能の検討②の平均検体摂取量

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

試験結果概要は、表 68 に示されている。

肝細胞肥大はプロピコナゾール投与群では小葉中心部において顕著であった

[13] 単位面積当たりの肝細胞核数に対する PCNA 陽性細胞核数

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

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

表 68　試験結果概要

プロピコナゾール		PB
850 ppm	2,500 ppm	
・肝絶対及び比重量増加 （投与 2～60 日後） ・BrdU 標識率増加 （投与 1～4 日後） ・肝細胞肥大 （投与 1～60 日後） ・肝細胞壊死(軽度) （投与 1～60 日後の合計） ・肝細胞有糸分裂増加 （投与 2～3 日後）	・肝絶対及び比重量増加 （投与 2～60 日後） ・BrdU 標識率増加 （投与 1～7 日後） ・肝細胞肥大 （投与 1～60 日後） ・肝細胞壊死(中等度) （投与 3～28 日後及び投与 1～60 日後の合計） ・肝細胞有糸分裂増加 （投与 2 日後） ・小葉中心性肝細胞空胞化 （投与 7～60 日後）	・肝絶対及び比重量増加 （投与 1～60 日後） ・BrdU 標識率増加 （投与 1～7 日後） ・肝細胞肥大 （投与 1～60 日後） ・肝細胞壊死(中等度) （投与 4～60 日後及び投与 1～60 日後の合計） ・肝細胞有糸分裂増加 （投与 2～4 日後）

（７）ラット中期肝発がん性試験

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

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

（８）エストロゲン受容体（ER）への結合活性試験

2 年間発がん性試験（マウス）［11.⑶］及び 18 か月間発がん性試験（マウス）［11.⑷］において雄マウスで肝細胞腫瘍が認められたので、エストロゲ

ン様作用を介した肝発がんメカニズムを検討する目的で ER への結合活性が検討された。

①ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性

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

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

②ラット子宮細胞質を用いた ER への結合活性（再評価）

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

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

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

（９）卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

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

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

プロピコナゾールは、レポーター遺伝子試験により、ラット、マウス及びヒ

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

（１０）細胞形質転換試験

マウス線維芽細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験が実施された。結果は表 69 に示されている。（参照 3、7、13）

表 69　形質転換試験（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞（BALB/3T3）	1.16～18.5 μg/mL（-S9、72 時間処理）	陰性

注）-S9：代謝活性化系非存在下

１５．耐性菌の選択

（１）真菌に対する作用について

プロピコナゾールの真菌に対する抗菌活性について数値化されたデータはないが、アゾール系抗真菌薬の真菌における薬剤耐性機構には①14α-demethylase 酵素遺伝子の突然変異による 14α-demethylase 酵素蛋白アミノ酸の置換変異（アゾール系抗真菌薬剤の標的変異）、②14α-demethylase 遺伝子の転写亢進による同酵素の生産量の増加、③薬剤の排出ポンプ蛋白（ATP-binding cassette（ABC）トランスポーター等）の生産量亢進による薬剤の真菌細胞外への排出亢進の 3 種類の耐性機構が報告されている。（参照 35）

ヒト真菌症の原因真菌の中で、農産物中に残留するアゾール系農薬に関する耐性菌の選択について検証するための指標は決められていないが、環境中に存在する *Aspergillus fumigatus* 及びヒトの常在菌である *Candida albicans* について考察を行った。

アスペルギルス症の感染源となる *A. fumigatus* については、欧米においてアスペルギルス症治療中にアゾール耐性菌が分離されたとの報告があり（参照 36～40）、環境中にあっては、農作物等に用いられたアゾール系農薬により耐性

菌が選択される可能性を否定することは現時点ではできないものの、日本では報告がない。また、*A. fumigatus* が人から人に感染する可能性は低いと考えられた。

C. albicans については、アゾール系医薬品がカンジタ感染症治療に用いられる際には、感染病巣の *C. albicans* を完全に除菌することは困難であることから、感染が繰り返され、治療期間が長期になることにより、保菌している *C. albicans* の変異により生ずる耐性菌が選択されうる（参照 35、41～44）。そのため、ヒト病原性真菌を標的とした同系統の医薬品が存在することを踏まえると、医薬品のように暴露量が多くなる場合にはヒトにおける常在性真菌に作用する可能性は否定できないものの、プロピコナゾールの暴露は食品経由のみであることから、プロピコナゾールの暴露量は極めて低く、ヒト病原性真菌に対する人体中での抗菌効果は微弱であると推測される。そのため、*C. albicans* の耐性菌が選択されるリスクはほとんどないと考えられた。（参照 25）

（２）真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

プロピコナゾールはエルゴステロール生合成阻害剤であり、細胞膜にエルゴステロールを持つ子嚢菌類、担子菌類、不完全菌類に属する多くの糸状菌やべん毛菌類には効果を有する（参照 25）が、エルゴステロールを持たない細菌が原因となる感染症には効果を示さない。

プロピコナゾールの抗細菌活性について詳細に調べられたデータはないが、安全性評価のため実施された変異原性試験の一つ、細菌を用いた復帰突然変異試験［13.］において、プロピコナゾールが 5,000 μg/プレートを超える濃度でも細菌に対して影響は認められないことが確認されている。また、復帰突然変異についても陰性を示していることから、有益な腸内細菌の突然変異を引き起こす可能性も低い。

したがって、プロピコナゾールは 5,000 μg/プレートの濃度までは細菌への活性を持たず、また細菌の突然変異を引き起こすこともないことから、腸内細菌叢へ悪影響を及ぼすおそれはないと考えられる。（参照 25）

以上より、食品添加物としてプロピコナゾールがヒトに摂取された場合でも、その作用機序及び暴露量から、プロピコナゾールの耐性菌が選択されるリスクは低いと考えられる。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬・添加物「プロピコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、動物体内運命試験（ニワトリ）、植物体内運命試験（らっかせい）、畜産物残留試験（産卵鶏）、急性毒性試験（ラット）、亜急性神経毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたプロピコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の尿、胆汁及びカーカス中の残留放射能から推定された吸収率は、雄で約 86%であった。投与後 48 時間で 80%TAR 以上が尿及び糞中に速やかに排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。

^{14}C で標識したプロピコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部ではプロピコナゾールのほかに、代謝物 B、J、K 及び W が 10%TRR を超えて認められ、それぞれ最大値は、代謝物 B が 52.5%TRR（ニワトリ、卵白）、代謝物 J が 16.0%TRR（ヤギ、肝臓）、代謝物 K が 85.0%TRR（ニワトリ、筋肉）及び代謝物 W が 87.6%TRR（ニワトリ、筋肉）であった。代謝物 KL はヤギのみで検出され、乳汁中で 5.6%TRR 及び肝臓で 3.0%TRR 認められた。

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

プロピコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、プロピコナゾールの国内ほ場における最大残留値は、飼料用とうもろこし（青刈り）の 1.99 mg/kg、可食部では大麦の種子の 0.5 mg/kg であった。海外ほ場における最大残留値は、パセリ（乾燥）の 21 mg/kg であった。また、添加物としてはプロピコナゾール並びに代謝物 V、W 及び Y を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。プロピコナゾールの最大残留値は、オレンジ（果実）の 5.66 mg/kg、代謝物 V 及び Y の最大残留値は、もも果実（種子を除く）の 0.17 及び 1.94 mg/kg であった。代謝物 W は、定量限界（0.05 mg/kg）未満であった。

プロピコナゾール並びにプロピコナゾール及び代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛及び産卵鶏）の結果、泌乳牛における最大残留値は、プロピコナゾールで肝臓の 0.66 μg/g、プロピコナゾール及び代謝物の総残留量で腎臓の 6.5 μg/g であった。産卵鶏では、プロピコナゾール及び代謝物の総残留量で肝臓の 0.47 μg/g であった。

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

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

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

植物体内運命試験（後作物を含む。）の結果、植物固有の代謝物 V 及び Y が 10%TRR を超えて認められ、これらはラットを用いた動物体内運命試験において認められなかったが、急性毒性は弱い（参照 15）と考えられた。

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

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

各試験における無毒性量等は表 71 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 72 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロピ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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験①の無毒性量である 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	0.019 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口

（ARfD 設定根拠資料②）　発生毒性試験①
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6~15 日
（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、2004 年＞

ADI　0.07 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　繁殖試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 世代
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　7 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
（期間）　妊娠 6~15 日
（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、2015 年＞

cRfD　0.1 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）　発がん性試験
（動物種）　マウス
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　10 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

aRfD　0.3 mg/kg 体重
※13-49 歳の女性
（aRfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6~15 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日

（不確実係数）　100

aRfD　0.3 mg/kg 体重
※一般の集団
（aRfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重
（不確実係数）　100

＜EFSA、2003 年＞

ADI　0.04 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　4 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
（期間）　妊娠 6~15 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　30 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜オーストラリア、2011、2016 年＞

ADI　0.04 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無影響量）　4 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

（参照 6、8～10、20～22）

表 71　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、240、1,200、6,000 ppm 雄：0、15.9、76.1、462 雌：0、16.8、77.6、481	雌雄：76 雌雄：体重増加抑制等				雄：76.1 雌：16.8 雌雄：体重増加抑制等	雄：76.1 雌：16.8 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、200、600、1,500（雌のみ）、3,500（雄のみ） ppm 雄：0、13、38、22 雌：0、15、45、111		雄：38 雌：111 雄：体重増加抑制等			雄：38 雌：111 雄：体重増加抑制等	雄：38 雌：111 雄：体重増加抑制等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、3.60、18.1、96.5 雌：0、4.57、23.3、131	雌雄：18 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）		雌雄：3.6 雌雄：詳細不明		雄：3.60 雌：4.57 雄：肝細胞脂質沈着 雌：Glu 減少等 （発がん性は認められない）	雄：3.60 雌：4.57 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、100、500、2,500 ppm	親動物及び児動物 雌雄：7		親動物及び児動物 雌雄：8		親動物 P 雄：8.01	親動物 P 雄：8.01

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		P 雄：0、8.01、41.8、194 P 雌：0、9.36、46.8、224 F_1雄：0、9.20、45.7、238 F_1雌：0、10.1、51.7、264	児動物：親動物に影響のある用量で体重増加抑制 繁殖性：35 繁殖性：生存率低下		児動物：親動物に影響のある用量で体重増加抑制等		P 雌：9.36 F_1雄：9.20 F_1雌：10.1 児動物 P 雄：41.8 P 雌：46.8 F_1雄：45.7 F_1雌：51.7 親動物 雌雄：肝細胞肥大等 児動物 雌雄： 肝細胞肥大等 （繁殖能に対する影響は認められない）	P 雌：9.36 F_1雄：9.20 F_1雌：10.1 児動物 P 雄：8.01 P 雌：9.36 F_1雄：9.20 F_1雌：10.1 親動物 雌雄：肝細胞肥大等 児動物 雌雄：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験①	0、30、90、360/300	母動物：90 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異	母動物及び胎児：30 母動物：詳細不明 胎児：骨化遅延	母動物及び胎児：30 母動物：詳細不明 胎児：骨化遅延		母動物及び胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：胸骨の未骨化等	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨の未骨化等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			（口蓋裂が認められた）	（口蓋裂が認められた）	（口蓋裂が認められた）		（口蓋裂が認められた）	
	発生毒性試験②	0、300	（口蓋裂が認められた）				（口蓋裂が認められた）	（催奇形性は認められない）
	発生毒性試験③	0、30、100、300					母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、20、500、850、1,450、2,500 ppm 雄：0、2.8、71、121、199、360					雄：2.8 雄：肝細胞肥大等	雄：2.8 雄：肝細胞肥大等
	17 週間亜急性毒性試験	雄：0、20、500、850、1,450、2,500 ppm			雌雄：2.7		雄：2.7 雌：85	雄：2.7 雌：85

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 （参考）
		雌：0、20、500、2,500 ppm 雄：0、2.7、65、112、194、352 雌：0、3.4、85、434			雌雄：詳細不明		雌雄：肝細胞肥大等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2 年間発がん性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、10.0、49.4、344 雌：0、10.8、55.6、340	雌雄：11 雌雄：体重増加抑制 発がん性 雌雄：59 （雄で肝細胞癌が増加）	雌雄：10 雄：肝臓の腫脹等	雌雄：詳細不明 （雄の肝臓で良性及び悪性腫瘍増加）		雄：10.0 雌：55.6 雌雄：肝細胞肥大等 （雄の肝で多発性肝細胞腫瘍及び多発性肝細胞癌が増加）	雄：10.0 雌：55.6 雄：肝腫大等 雌：肝細胞肥大等 発がん性 雄：49.4 雌：340
	18 か月間発がん性試験	0、100、500、850 ppm 雄：0、11.0、59.0、108					雄：11.0 雄：肝細胞肥大 （肝細胞腺腫が増加）	雄：11.0 雄：肝細胞肥大等 （肝細胞腺腫が増加）
ウサギ	発生毒性試験①	0、100、250、400	母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 胎児：過剰肋骨				母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 胎児：第 13 肋骨完全形成	母動物：100 胎児：250 母動物：体重増加抑制等 胎児：口唇裂等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			(催奇形性は認められない)				(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、30、90、180					母動物及び胎児：90 母動物：鎮静 胎児：口蓋裂 (口蓋裂が認められた)	母動物：30 胎児：180 母動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、1.34、6.89、35.3 雌：0、1.65、7.56、35.7	雌雄：6.9 雌雄：胃腸管への刺激				雄：6.89 雌：35.7 雄：胃幽門部の粘膜面リンパろ胞増加 雌：毒性所見なし	雄：6.89 雌：7.56 雄：胃幽門部粘膜面顆粒状変化等 雌：摂餌量減少
	1 年間慢性毒性試験	0、5、50、250 ppm 雄：0、0.17、1.9、8.4 雌：0、0.19、1.9、8.9	雌雄：1.9 雌雄：胃腸管への刺激				雌雄：1.9 雌雄：十二指腸粘膜うっ血等	雌雄：1.9 雌雄：胃粘膜うっ血等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]					
			JMPR	米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ADI（cRfD）			NOAEL：7 SF：100 ADI：0.07	NOAEL：10 UF：100 cRfD：0.1	NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019	NOAEL：1.9 SF：100 ADI：0.019
ADI（cRfD）設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験	マウス 2 年間発がん性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

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

表 72　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

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 ①	175、550、2,000	雌：175 雌：活動低下、腹臥位、協調運動性失調、横臥位、立毛、低体温及び円背位
	急性毒性試験 ②	0、417、500、600、720、864、1,037	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、下痢等
	急性毒性試験 ③	500、1,000、3,000、4,000	雌雄：－ 雌雄：鎮静化、呼吸困難、粗毛及び円背位
	急性神経毒性試験	0、30、100、300	雌雄：30 雄：立毛 雌：下痢及び爪先歩行
	発生毒性試験 ①	0、30、90、360/300	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：口蓋裂、胸骨の未骨化
	発生毒性試験 ②	0、300	母動物：－ 胎児：－ 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、運動失調、昏睡状態、惰眠、活動性低下、呼吸困難、呼吸困難流涎 胎児：低体重及び生存胎児数減少
	発生毒性試験 ③	0、30、100、300	母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験 ①	0、289、347、417、500、600、720	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、よろめき歩行等
	急性毒性試験 ②	800、1,500、2,500、3,000	雌雄：－ 雌雄：鎮静、呼吸困難、粗毛、横臥位及び円背位
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、100、250、400	母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減

			少
	発生毒性試験 ②	0、30、90、180	母動物：90 胎児：90 母動物：鎮静 胎児：口蓋裂
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験 ラット発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できなかった。

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

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

記号	化学名
Y	1,2,4-トリアゾール-3-アラニン
Z	2,4-ジクロロ安息香酸
KL	1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-エチレン
原体混在物 5	
原体混在物 6	

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DEN	*N*-ニトロソジエチルアミン（ジエチルニトロソアミン）
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドロラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
ER	エストロゲン受容体
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LOH	ラウリン酸 11-水酸化酵素及びラウリン酸 12-水酸化酵素
MCHC	平均赤血球血色素濃度
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数

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

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）＞

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

小 麦 ［玄 麦］ 平成 15 年度	1	333[EC]2 回＋250[EC]3 回	5*	3	0.09	0.08	<0.1	<0.1
			5*	7	0.07	0.07	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1
	1	333[EC]2 回＋250[EC]3 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
小 麦 ［玄 麦］ 平成 17 年度	1	417[EC]2 回＋250[EC]3 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1	417[EC]2 回＋250[EC]3 回	5*	3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			5*	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
とうもろこし ［種子］ 平成 21 年度	1	500[EC]3 回	3*	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	500[EC]3 回	3*	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
未成熟 とうもろこし ［種子］ 平成 21 年度	1	500[EC]3 回	3*	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	500[EC]3 回	3*	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3*	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし ［青刈り］ 平成 21 年度	1	500[EC]3 回	3*	7	1.29	1.28	0.65	0.60
			3*	14	0.86	0.84	0.49	0.48
			3*	21	0.41	0.40	0.19	0.18
	1	500[EC]3 回	3*	7	1.83	1.77	1.10	1.00
			3*	14	1.00	1.00	0.89	0.86
			3*	21	0.94	0.93	0.49	0.48
とうもろこし ［種子］ 平成 23 年度	1	1,000[EC]2 回	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	1,000[EC]2 回	2	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし ［青刈り］ 平成 23 年度	1	1,000[EC]2 回	2	7	1.02	1.02	1.08	1.07
			2	14	0.28	0.27	0.05	0.05
			2	21	1.04	0.99	1.05	1.02
	1	1,000[EC]2 回	2	7	0.88	0.87	1.99	1.97
			2	14	0.68	0.67	1.89	1.86
			2	21	0.61	0.60	1.28	1.27

注）EC：乳剤

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

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）＞
米国

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
水稲（玄米）	16	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	総使用量　127 g ai/A［0.28 lb.ai/A］ 茎葉散布 1 回	14	ほ場 A: 1.8, 2.1
				21	ほ場 A:1.4, 1.4
				27	ほ場 A:1.7, 2.1
				34	ほ場 A:1.1, 1.7
				42	ほ場 A:1.8, 2.1
				36	ほ場 B:3.9, 3.3
				35	ほ場 C:2.6, 1.5
				14	ほ場 D:1.1, 0.78
				21	ほ場 D:0.17, 0.76
				28	ほ場 D:0.57, 0.086
				35	ほ場 D:0.90, 0.85
				45	ほ場 D:0.35, 0.62
				35	ほ場 E:0.11, 0.71
				34	ほ場 F:5.0, 5.0
				35	ほ場 G:6.1, 6.5
				35	ほ場 H:0.14, 0.13
				40	ほ場 I:0.31, 0.64
				37	ほ場 J:0.13, 0.15
				35	ほ場 K:0.68, 0.81
				35	ほ場 L:1.0, 0.88
				35	ほ場 M:1.0, 1.0
				49	ほ場 N:0.13, <0.05
				35	ほ場 O:3.5, 4.3
				35	ほ場 P:1.5, 0.8
			総使用量　635 g ai/A［1.4 lb.ai/A］ 茎葉散布 1 回	35	ほ場 K:3.9, 3.5
		プロピコナゾール 11.5%EC 剤（1.04 lb/gal EC）	～70 g ai/A［～0.154 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～140 g ai/ha［～0.31 lb.ai/A］）	36	ほ場 B:2.4, 2.5
				35	ほ場 H:0.13, 0.093
				40	ほ場 I:0.53, 0.36
				35	ほ場 P:0.85, 2.5

*　代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
とうもろこし（子実）	24	プロピコナゾール 11.5%EC 剤（1.04 lb/gal EC）	～50 g ai/A［～0.11 lb.ai/A］ 茎葉散布 4 回（総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］）	29	ほ場 A:<0.05, <0.05
				28	ほ場 B:<0.05, <0.05
				34	ほ場 C:0.057, 0.052
				32	ほ場 D:0.17, 0.061
				29	ほ場 E:<0.05, <0.05
				30	ほ場 F: <0.05, <0.05
				30	ほ場 G:0.066, 0.092
				30	ほ場 H: <0.05, <0.05
				9	ほ場 I:<0.05, <0.05
				16	ほ場 I:<0.05, <0.05
				23	ほ場 I:<0.05, <0.05
				30	ほ場 I:0.10, 0.078
				36	ほ場 I:<0.05, <0.05
				29	ほ場 J:<0.05, <0.05
				30	ほ場 K:0.068, <0.05
				30	ほ場 L:<0.05, <0.05
				30	ほ場 M:<0.05, 0.05
				30	ほ場 N:<0.05, <0.05
				9	ほ場 O:<0.05, <0.05
				16	ほ場 O:<0.05, <0.05
				23	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 O:<0.05, <0.05
				37	ほ場 O:<0.05, <0.05
				30	ほ場 P:<0.05, <0.05
				30	ほ場 Q:<0.05, <0.05
				30	ほ場 R:<0.05, <0.05
				30	ほ場 S:0.064, 0.073
				30	ほ場 T:0.06, <0.05
				30	ほ場 U:<0.05, 0.076
			23～25 g ai/A［～0.05 lb.ai/A］ 茎葉散布 4 回（総使用量：92～100 g ai/ha［0.20～0.22 lb.ai/A］）	29	ほ場 V: <0.05, <0.05
				29	ほ場 W:<0.05, 0.058
				28	ほ場 X:<0.05, <0.05
			～250 g ai/A［～0.56 lb.ai/A］ 茎葉散布 4 回（総使用量：～1000 g ai/ha［～2.24 lb.ai/A］）	29	ほ場 A:0.069, 0.062
				30	ほ場 F:0.061, 0.079
とうもろこし	3	プロピコナゾール 11.5%EC 剤	～50 g ai/A［～0.11 lb.ai/A］	30	ほ場 A:0.05, 0.05

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

*　代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

*　代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

*　代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

*　親化合物の残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

* 代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

* 親化合物の残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
小麦（玄麦）	13	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～50 g ai/A［0.11 lb.ai/A］茎葉散布 2 回（総使用量：～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］）	91	ほ場 A:0.07, 0.08
				81	ほ場 B: 0.08, <0.05, <0.05, <0.05
				75	ほ場 C:<0.05, <0.05
				78	ほ場 D:<0.05, <0.05
				86	ほ場 E:<0.05, <0.05
				82	ほ場 F:<0.05, <0.05
				64	ほ場 H: <0.05, <0.05
				74	ほ場 I:<0.05, <0.05
				69	ほ場 J:<0.05, <0.05
				54	ほ場 K:<0.05, <0.05
				78	ほ場 L:<0.05, <0.05
				85	ほ場 M:0.06, 0.07
			～100 g ai/A［0.22 lb.ai/A］茎葉散布 2 回（総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］）	75	ほ場 C:<0.05
				64	ほ場 H:<0.05
				54	ほ場 K:<0.05, <0.05
				85	ほ場 M:0.18, 0.08
			～150 g ai/A［0.33 lb.ai/A］茎葉散布 2 回（総使用量：～300 g ai/ha［～0.67 lb.ai/A］）	54	ほ場 K:0.06, <0.05, 0.13, <0.05
				85	ほ場 M:0.19, 0.26
			～250 g ai/A［0.55 lb.ai/A］茎葉散布 1 回	70	ほ場 B:0.11, 0.11, 0.10, 0.13
				74	ほ場 G:<0.05, 0.05
			～250 g ai/A［0.55 lb.ai/A］茎葉散布 2 回（総使用量：～500 g ai/ha［～1.1 lb.ai/A］）	54	ほ場 K:0.10, 0.05
				85	ほ場 M:0.55, 0.32

* 代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
だいず（子実）	14	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～75 g ai/A［～0.17 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～150 g ai/A［～0.33 lb.ai/A］）	56	ほ場 A:0.37, 0.23
				52	ほ場 B:0.11, 0.13
				67	ほ場 C:0.10, 0.14
				59	ほ場 D:0.18, 0.34
				60	ほ場 E:0.16, 0.19
				73	ほ場 F:0.31, 0.32
				69	ほ場 G:0.14, 0.21
				50	ほ場 H:0.25, 0.20
				51	ほ場 I:0.13, 0.11
				41	ほ場 J:0.31, 0.28
				99	ほ場 K:0.12, 0.06
				79	ほ場 L:0.14, 0.19
				49	ほ場 M:0.16, 0.15
				52	ほ場 N:0.08, 0.14
			～150 g ai/A［～0.33 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～300 g ai/A［～0.66 lb.ai/A］）	56	ほ場 A:0.36
				67	ほ場 C:0.25
				73	ほ場 F: 0.24
				69	ほ場 G:0.34
				99	ほ場 K:0.14
				49	ほ場 M:0.36
				52	ほ場 N:0.21
			～225 g ai/A［～0.51 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～450 g ai/A［～1.02 lb.ai/A］）	51	ほ場 I:0.12, 0.12
だいず（子実）	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～75 g ai/A［～0.115 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～104 g ai/A［～0.23 lb.ai/A］）	45	ほ場 A:0.27, 0.28
				56	ほ場 B:0.20, 0.19
だいず（子実）	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～52 g ai/A［～0.115 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～104 g ai/A［～0.23 lb.ai/A］）	30	ほ場 A:0.15, 0.14
					ほ場 B:0.12, 0.10
					ほ場 C:0.59, 0.67
					ほ場 D:0.17, 0.18
			～78 g ai/A［～0.172 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～156 g ai/A［～0.345 lb.ai/A］）	30	ほ場 A:0.19, 0.21
					ほ場 B:0.17, 0.23
					ほ場 C:0.86, 0.94
					ほ場 D:0.23, 0.26

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

*　**代謝物を含む総残留値**　　EC：**乳剤**

米国（続き）

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

* 代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

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

* 代謝物を含む総残留値　　WP：水和剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
てんさい（根部）	8	プロピコナゾール 45.1%WP 剤	～50 g ai/A［～0.11 lb.ai/A］ 茎葉散布 3 回 （総使用量：～150 g ai/ha［～0.33 lb.ai/A］） 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:<0.05, <0.05
				21	ほ場 A: <0.05, 0.11
				0	ほ場 B:0.27, 0.46
				21	ほ場 B:0.10, 0.19
				0	ほ場 C:0.18, 0.13
				21	ほ場 C:0.12, 0.26
				0	ほ場 D:0.11, 0.10
				21	ほ場 D:0.16, 0.12
		プロピコナゾール 11.5%EC 剤（1.04 lb/gal EC）	～50 g ai/A［～0.11 lb.ai/A］ 茎葉散布 3 回 （総使用量：～150 g ai/ha［～0.33 lb.ai/A］） 再処理期間 10 日	0	ほ場 A:0.09, <0.05
				21	ほ場 A:0.06, 0.09
				0	ほ場 B:0.40, 0.60
				21	ほ場 B:0.18, 0.15
				0	ほ場 C:0.13, 0.24
				21	ほ場 C:0.20, 0.21
				0	ほ場 D:0.09, 0.11
				21	ほ場 D:0.25, 0.10
たまねぎ（鱗茎・生鮮）	7	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/A［～0.22 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回 （総使用量：～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］） 再処理期間 7 日	14	ほ場 A:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 B:<0.05, <0.05, 0.16, 0.06
					ほ場 C:0.07, <0.05, 0.05, 0.06
					ほ場 D:0.06, <0.05, 0.15, 0.07
					ほ場 E:<0.05, <0.05, <0.05, <0.05
					ほ場 F: 0.11, 0.05, 0.06, 0.07
					ほ場 G: 0.14, 0.13, 0.23, 0.22
			～200 g ai/A［～0.44 lb.ai/A］ 茎葉散布 2 回（総使用量：～400 g ai/ha［～0.88 lb.ai/A］） 再処理期間 7 日	14	ほ場 A:<0.05
					ほ場 G: 0.51

* 代謝物を含む総残留値　　WP：水和剤　EC：乳剤

米国（続き）

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

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

*　代謝物を含む総残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
バナナ（果肉）	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 1 回（空中）	0	ほ場 A:<0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04
バナナ（果肉）	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 6 回（空中）（総使用量：～600 g ai/ha［～1.32 lb.ai/A］）再処理期間 14-21 日	0	ほ場 A:0.042, 0.042, 0.045
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042, 0.046
				9	ほ場 A:0.043, 0.043, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042
バナナ（果肉）	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 8 回（空中）（総使用量：～800 g ai/ha［～1.76 lb.ai/A］）再処理期間 14-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:<0.02
				12	ほ場 B**:<0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**: <0.02
				12	ほ場 D**:<0.02
バナナ（果肉）	8	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 13 回（土壌）（総使用量：～1,300 g ai/ha［～2.86 lb.ai/A］）再処理期間 6-14 日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.029
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, 0.025
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				3	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				9	ほ場 B**:<0.02, <0.02, <0.02, <0.02
				0	ほ場 C: <0.042
				9	ほ場 C:<0.042
				0	ほ場 D:0.06
				9	ほ場 D:0.18
				0	ほ場 E**:<0.02
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.044
				9	ほ場 F:0.042

* 代謝物を含む総残留値　　** プロピコナゾール本体の残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
バナナ（果肉）	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］ 茎葉散布 7 回（土壌）（総使用量：～1,400 g ai/ha［～	0	ほ場 A:0.052
				9	ほ場 A:<0.042
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:<0.042
バナナ（果肉）	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］ 茎葉散布 8 回（土壌）（総使用量：～1,600 g ai/ha［～3.52 lb.ai/A］） 再処理期間 12-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.027
				12	ほ場 B**:0.026
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**: <0.02
				5	ほ場 D**:0.034
				12	ほ場 D**:0.026
バナナ（外皮：果肉 １：１）	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］ 茎葉散布 1 回（空中）	0	ほ場 A:<0.04, <0.04, <0.04, 0.04
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04, <0.04, <0.04
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, <0.04
				1	ほ場 B:<0.04
バナナ（外皮：果肉 １：１）	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］ 茎葉散布 9 回（空中）（総使用量：～900 g ai/ha［～1.98 lb.ai/A］） 再処理期間 7-15 日	0	ほ場 A:<0.04, <0.04, <0.04, <0.04
				3	ほ場 A:<0.04, <0.04
				9	ほ場 A:<0.04, <0.04
				18	ほ場 A:<0.04, <0.04
				21	ほ場 A:<0.04, 0.04
バナナ（外皮）	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］ 茎葉散布 1 回（空中）	0	ほ場 A:<0.04, 0.04
				3	ほ場 A:0.04
バナナ（外皮）	1	プロピコナゾール 41.8%EC 剤 (3.6 lb/gal EC)	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］ 茎葉散布 6 回（空中）（総使用量：～600 g ai/ha［～1.32 lb.ai/A］） 再処理期間 14-21 日	0	ほ場 A:<0.042, <0.042, <0.042
				3	ほ場 A:<0.042, <0.042
				9	ほ場 A:<0.042, <0.042
				18	ほ場 A:<0.042, 0.042, <0.042

* 代謝物を含む総残留値　　** プロピコナゾール本体の残留値　　EC：乳剤

米国（続き）

農作物	試験ほ場数	試験条件			最大残留値(mg/kg)*
		剤型	使用量･使用方法・使用回数	経過日数	
バナナ（外皮）	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 8 回（空中）（総使用量：～800 g ai/ha［～1.76 lb.ai/A］）再処理期間 14-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.02
				12	ほ場 B**:0.02
				5	ほ場 C**:<0.02
				12	ほ場 C**:<0.02
				5	ほ場 D**:0.021
				12	ほ場 D**:0.02
バナナ（外皮）	6	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～100 g ai/ha［～0.22 lb.ai/A］茎葉散布 13 回（土壌）（総使用量：～1,300 g ai/ha［～2.86 lb.ai/A］）再処理期間 6-14 日	0	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.026, 0.07
				3	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.046, <0.02
				9	ほ場 A**:<0.02, <0.02, 0.075, 0.026
				0	ほ場 B**:0.02, <0.02, 0.044, 0.044
				3	ほ場 B**:<0.02, 0.072, 0.032, 0.02
				9	ほ場 B**:0.03, <0.02, 0.021, <0.02
				0	ほ場 C:0.043
				9	ほ場 C:0.19
				0	ほ場 D:0.044
				9	ほ場 D:0.12
				0	ほ場 E**:0.046
				9	ほ場 E**:<0.02
				0	ほ場 F:0.21
				9	ほ場 F:0.10
バナナ（外皮）	2	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］茎葉散布 7 回（土壌）（総使用量：～1,400 g ai/ha［～3.08 lb.ai/A］）再処理期間 21 日	0	ほ場 A:0.12
				9	ほ場 A:0.13
				0	ほ場 B:<0.042
				9	ほ場 B:0.21
バナナ（外皮）	4	プロピコナゾール 41.8%EC 剤（3.6 lb/gal EC）	～200 g ai/ha［～0.44 lb.ai/A］茎葉散布 8 回（土壌）（総使用量：～1,600 g ai/ha［～3.52 lb.ai/A］）再処理期間 12-21 日	5	ほ場 A**:<0.02
				12	ほ場 A**:<0.02
				5	ほ場 B**:0.071
				12	ほ場 B**:0.092
				5	ほ場 C**:<0.02

				12	ほ場 C**: 0.02
				5	ほ場 D**:0.14
				12	ほ場 D**:0.16

*　代謝物を含む総残留値　　** プロピコナゾール本体の残留値　　EC：乳剤

英国（EU）

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

* プロピコナゾール本体の残留値　　EC：乳剤

＜別紙５：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用）＞

（1）かんきつ類

作物名 分析部位 (品種) 年度	栽培場所	回数 (回)	防かび処理量[1)] 処理方法 (g ai/L)	分析結果(mg/kg)[2)]	
				最大値	最小値
オレンジ 果実 (Tangelo) 2006年	米国 フロリダ州	2	0.967WP 浸漬処理	0.96	0.77
オレンジ 果実 (Navel) 2006年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	2.33	2.16
オレンジ 果実 (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	5.66*	4.15
			0.990 WP 散布処理	1.12	1.03
オレンジ 果実 (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	2.49	2.18
			0.981 WP 散布処理	1.11	1.10
オレンジ 果実 (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	1	0.489 WP 散布処理	0.94	－
オレンジ ジュース (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	1	0.489 WP 散布処理	<0.01	－
オレンジ 乾燥果皮 (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	1	0.489 WP 散布処理	1.29	－
オレンジ オイル (Valencia) 2006年	米国 カリフォルニア州	1	0.489 WP 散布処理	174	－
マンダリン 果実 (Roberts) 2006年	米国 フロリダ州	2	0.967 WP 浸漬処理	2.40	2.38
マンダリン 果実 (W.Murcott) 2006年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	2.50	2.41
			0.979 WP 散布処理	2.32*	2.24*

マンダリン 果実 (W.Murcott) 2006 年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	3.40	3.36
マンダリン 果実 (Dancy) 2006 年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	4.90	2.48
			0.991 WP 散布処理	1.51	1.18
グレープフルーツ 果実 (Rio Red) 2006 年	米国 テキサス州	2	0.968 WP 浸漬処理	0.93	0.90
グレープフルーツ 果実 (Marsh) 2006 年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	1.44	1.17
			0.988 WP 散布処理	1.41	1.19
レモン 果実 (Eureka) 2006 年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	3.19	2.79
			0.990 WP 散布処理	1.14	1.10
レモン 果実 (Eureka) 2006 年	米国 カリフォルニア州	2	0.963 WP 浸漬処理	2.29*	1.92*
レモン 果実 (Eureka) 2006 年	米国 カリフォルニア州	1	0.984 WP 散布処理	0.94*	0.92*

WP：水和剤
1)：プロピコナゾール原体の含量を示す。
2)：特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。
*：再分析後に得られた数値を採用した。

（2）核果類

作 物 名 分析部位 (品種) 年　　度	栽培場所	回数 (回)	防かび処理量 1) 処理方法 (g ai/L)	分析結果(mg/kg)2)					
				プロピコナゾール		総プロピコナゾール	V	W	Y
もも 果実(種子を除く) (Flavorcrest) 2007 年	米国 カリフォルニア州	2	0.142 WP +wax 高薬量 散布処理	0.14 0.14		0.33	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	0.06 0.06
		2	0.548～1.71 WP +wax 低薬量 散布処理	0日	0.46 0.52	0.43	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.06 0.07
				7日	0.37 0.40	—	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.08 0.09

				14日	0.31 0.26	—	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.18 0.15
		2	0.135 WP +wax 浸漬処理	1.68 1.77		2.52	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.07 0.09
もも 果実(種子を除く) (Blake) 2007 年	米国 ニュージャージー州	1	0.135 WP +wax 浸漬処理	1.16 1.18		0.73	0.14 0.17	<0.05 <0.05	1.71 1.94
もも 果実(種子を除く) (O'Henry) 2007 年	米国 カリフォルニア州	1	0.137 WP +wax 高薬量 散布処理	0.19 0.20		0.13	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.06 0.06
			0.545～1.70 WP +wax 低薬量 散布処理	0.43 0.56		0.42	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.09 0.07
			0.135 WP +wax 浸漬処理	1.24 1.46		1.06	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.09 0.09
もも 果実(種子を除く) (Organic) 2008 年	米国 ジョージア州	1	0.135 WP +wax 浸漬処理	0日	2.17 2.04	2.35 2.23	<0.05 0.05	<0.05 <0.05	0.17 0.15
				7日	2.14 1.97	—	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.19 0.21
				12日	1.85 1.96	—	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.20 0.21
プラム 果実(種子を除く) (Friar) 2007 年	米国 カリフォルニア州	1	0.546～1.71 WP +wax 低薬量 散布処理	0.16 0.15		0.13	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
			0.135 WP +wax 浸漬処理	0.16 0.20		0.11	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
プラム 果実(種子を除く) (Casselman) 2007 年	米国 カリフォルニア州	1	0.556～1.74 WP +wax 低薬量 散布処理	0.18 0.20		0.04	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.07 0.09
			0.135 WP +wax 浸漬処理	0.22 0.18		0.13	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.08 0.08
おうとう 果実(種子及び果梗を除く) (Hedelfingen) 2007 年	米国 ミシガン州	1	0.135 WP +wax 浸漬処理	1.00 0.70		2.23	<0.05 0.08	<0.05 <0.05	0.34 0.59

おうとう 果実(種子及び果梗を除く) (Aurora) 2007 年	米国 オレゴン州	1	0.135 WP +wax 浸漬処理	0.65 0.69	0.78	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.14 0.10
おうとう 果実(種子及び果梗を除く) (Bing) 2007 年	米国 カリフォルニア州	1	0.134 WP +wax 高薬量 散布処理	0.17 0.16	0.24	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05

WP：水和剤
1)：プロピコナゾール原体の含量を示す。
2)：特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。
総プロピコナゾール：硝酸分解により 2,4-ジクロロ安息香酸（代謝物 Z）に変換したものの総量
V：トリアゾール酢酸、W：1,2,4-トリアゾール、Y：トリアゾールアラニン

＜別紙 6：畜産物残留試験成績＞

① 泌乳牛

乳汁中及び組織中残留量

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

							0.18
	27	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05 0.08

注：数値は 3 連の最高値
－：分析せず
*：代謝物を含む総残留量
**：4、12 日後は分析せず
***：150 mg/kg 飼料は 2 連

② 産卵鶏

卵中及び組織中残留量

試料	投与後日数	7.5 mg/kg 飼料		37.5 mg/kg 飼料		75 mg/kg 飼料	
		プロピコナゾール (μg/g)	総残留量* (μg/g)	プロピコナゾール (μg/g)	総残留量* (μg/g)	プロピコナゾール (μg/g)	総残留量* (μg/g)
卵	0	－	<0.05	－	<0.05	－	<0.05
	1	－	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	3	－	<0.05	－	0.13	－	0.06
	7	－	<0.05	<0.05	0.15	<0.05	0.27
	10	－	<0.05	－	0.10	－	0.26
	14	－	<0.05	<0.05	0.18	<0.05	0.36
	17	－	<0.05	－	0.08	－	0.18
	21	－	<0.05	<0.05	0.10	<0.05	0.37
	24	－	<0.05	－	0.09	－	0.23
	28	－	<0.05	<0.05	0.06	<0.05	0.22
筋肉(大胸筋/大腿筋)	7	－	<0.05	－	<0.05	－	<0.05
	14	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	<0.05
	21	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.07
	28	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.06
肝臓	7	－	<0.10	<0.05	0.11	<0.05	0.32
	14	－	<0.10	<0.05	<0.10	<0.05	0.47
	21	－	<0.10	<0.05	<0.10	<0.05	0.39
	28	<0.05	<0.10	－	0.16	<0.05	0.30
脂肪	7	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.06
	14	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.11
	21	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.06
	28	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.05
皮膚	7	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.05
	14	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.05
	21	－	<0.05	－	<0.05	<0.05	0.07
	28	－	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	0.06

－：分析せず
*：総残留量は代謝物 Z を含む。

＜別紙 7：推定摂取量＞

食品名	残留値 (mg/kg)	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)	
		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)
大麦	0.5	5.3	2.65	4.4	2.20	8.8	4.40	4.4	2.20
とうもろこし	0.01	4.7	0.05	5.4	0.05	6.0	0.06	4.3	0.04
レモン	3.19*	0.5	1.60	0.1	0.32	0.2	0.64	0.6	1.91
オレンジ	5.66*	7.0	39.62	14.6	82.64	12.5	70.75	4.2	23.77
グレープフルーツ	1.44*	4.2	6.05	2.3	3.31	8.9	12.82	3.5	5.04
もも	2.17*	3.4	7.38	3.7	8.03	5.3	11.50	4.4	9.55
すもも	0.22*	1.1	0.24	0.7	0.15	0.6	0.13	1.1	0.24
おうとう	1.00*	0.4	0.40	0.7	0.70	0.1	0.10	0.3	0.30
牛・筋肉と脂肪	0.08	15.3	1.22	9.7	0.78	20.9	1.67	9.9	0.79
牛・肝臓	0.66	0.1	0.07	0.0	0	1.4	0.92	0.0	0
合計			59.3		98.2		103		43.9

注）添加物として使用した場合の残留値（*印）及び畜産物の残留値は最大値を用いた。（参照 別紙 5 及び 6）

＜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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 17 号）
3. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 22 年 6 月 7 日改訂）：シンジェンタジャパン、未公表
4. JMPR①: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.216-234 (2007)
5. JMPR②: "Propiconazole", Pesticide residues in food- 2007 evaluations. Part I. Residues. p.787-918 (2007)
6. JMPR③: "Propiconazole", Pesticide residues in food - 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.180-185 (2004)
7. JMPR④: "Propiconazole", Pesticide residues in food-1987 evaluations. Part II. Toxicology. (1987)
8. US EPA①：Reregistration Eligibility Decision(RED) for Propiconazole (2006)
9. EFSA①: Review Report for the active substance propiconazole (2003)
10. Australian Government Department of Health：Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. (2011)
11. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 6 号）
12. プロピコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範：シンジェンタジャパン、未公表
13. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 25 年 10 月 8 日改訂）：シンジェンタジャパン、一部公表
14. プロピコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書：シンジェンタジャパン、未公表
15. 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書　トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表
16. 諮問書(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
17. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
18. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）

19. 農薬抄録プロピコナゾール（平成 27 年 11 月 6 日改訂）：シンジェンタジャパン、一部公表
20. US EPA②："Propiconazole" Human Health Risk Scoping Document in Support of Registration Review (2015)
21. Australian Government Department of Health and Ageing : Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. (2016)
22. JMPR⑤：Tox monograph "Propiconazole"p.281-323 (2004)
23. 食品健康影響評価について（平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安 1213 第 9 号）
24. 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 27 年 2 月 20 日付け平成 27 年厚生労働省告示 30 号）
25. プロピコナゾール（殺菌剤）　食品添加物の指定の要請書添付資料概要（平成 28 年 12 月 8 日）：シンジェンタジャパン、未公表
26. Balance and Metabolism of [Triazole-^{14}C]CGA-64250 in a Lactating Goat（非 GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1980 年、未公表
27. Characterization of Metabolites in Urine, Milk and Liver of a Goat Treated with [Triazole-^{14}C]CGA-64250（非 GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1981 年、未公表
28. Metabolism of [phenyl-^{14}C]Propiconazole in Goat（GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1990 年、未公表
29. Metabolism in the Goat（GLP 対応）：Syngenta（英国）、2005 年、未公表
30. ^{14}C-Propiconazole: Metabolism in the Laying Hen（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC（米国）、2014、未公表
31. Structure Elucidation of Phase I Metabolites of CGA-64250 in Greenhouse-grown Peanut stalks（非 GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1980 年、未公表
32. Distribution, Extraction and Partitioning Characteristics of Phenyl and Triazole labeled Propiconazole in Chickens （非 GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1985 年、未公表
33. Metabolism of [phenyl-^{14}C]Propiconazole in Chickens（GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1990 年、未公表
34. Residues of CGA-64250 and Metabolites in Eggs and Tissues of Laying Hens Receiving CGA-64250 in their Diet（非 GLP 対応）：CIBA-GEIGY Corporation（米国）、1983 年、未公表
35. Perlin DS, Shor E, and Zhao Y：Update on Antifungal Drug Resistance. Curr.Clin.Microbiol Rep. 2015；2(2)：84-95
36. Wiederhold NP, Gil VG, Gutierrez F, Linder JR, Albataineh MT, McCarthy DI, et al.：First detection of TR34 L98H and TR46 Y121 T289A Cyp51

mutations in *Aspergillus fumigatus* isolates in the United States. J Clin Microbiol. 2016 ; 54 : 168-171
37. Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, et al. : *Cyp*51A-Based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* Azole drug resistance present in clinical samples from Germany. Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 : 3513-3517
38. Snelders E, Huis in 't Veld RAG,Rijs AJMM, Kema GHJ, Melchers WJG, and Verweij PE : Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical Triazoles. Applied Environmental Microbiology. 2009 ; 75 : 4053-4057
39. Lazzarini C, Esposto MC, Prigitano A, Cogliati M, De Lorenzis G, and Tortorano AM : Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* clinical isolates from an Italian culture collection. Antimicrob Agents Chemother. 2016 ; 60 : 682-685
40. Van Paassen J, Russcher A, Wingerden AWV, Verweij PE, and Kuijper EJ : Emerging aspergillosis by azole-resistant Aspergillus fumigatus at an intensive care unit in the Netherlands, 2010 to 2013. Euro Surveillance. 2016 ; 21 : pii=30300
41. Perea S, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, McAtee RK,Santillan RA, Martinez M, et al : Prevalence of molecular mechanisms of resistance to Azole Antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying High-level Fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency Virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 : 2676-2684
42. Marichal P, Koymans L, Willemsens S, Bellens D,Verhasselt P, Luyten W, et al : Contribution of mutations in the cytochrome P450 14α-demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. Microbiology. 1999 ; 145 : 2701-2713
43. Morschhauser J : The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. Biochemica et Biophysica Acta. 2002 ; 1587 : 240-248
44. Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, and Hospitalier J : Mechanisms of resistance to Azole Antifungal Agents in *Candida albicans* Isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. Antimicrob Agents Chemother. 1995 ; 39 : 2378-2386

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

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 *in vitro* 試験 16

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

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】 23
１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*） 23
２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用 24
３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用 24
４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路 25

Ⅳ．まとめ 26

・別紙１：検査値等略称 31
・参照 32

＜審議の経緯＞

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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
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

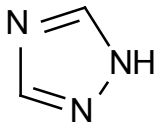
３．分子式

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：$C_5H_8N_4O_3$

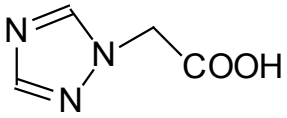
４．分子量

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

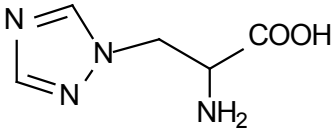
５．構造式



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）		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）		参照した資料に記載なし
		2,050 mg/m^3		
	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

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

／：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：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
		雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm	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
		雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276			
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm*	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
		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			
	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：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
			雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680			
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm	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）
			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			
		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：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
			雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902			

	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

厚生労働省発生食1004第2号
平成　29　年　10　月　4　日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋田　充　　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬アミノシクロピラクロル
農薬エトフェンプロックス
動物用医薬品スペクチノマイシン
農薬フェンブコナゾール
動物用医薬品プレドニゾロン
農薬プロピコナゾール

平成 29 年 11 月 7 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長　穐山　浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 10 月 4 日付け厚生労働省発生食 1004 第２号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくプレドニゾロンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プレドニゾロン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：プレドニゾロン[Prednisolone]

（２）用　途：合成副腎皮質ホルモン

グルココルチコイド受容体にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示す。

国内では、牛に対するケトン症、関節炎及び筋炎の治療、馬及び豚に対する関節炎の治療を目的とした注射剤が承認されている。

海外では、牛の乳房炎の治療、馬の再発性気道狭窄症及び慢性肺気腫における炎症の軽減を目的とした経口投与剤が使用されている。

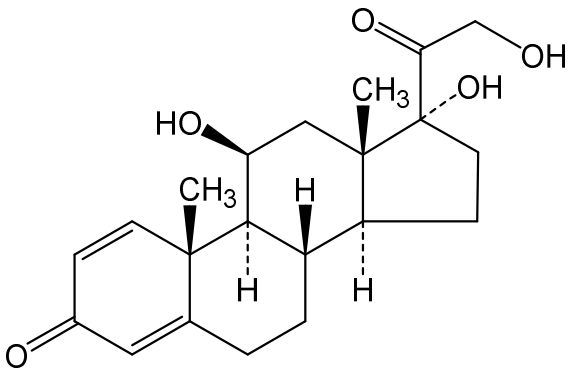
ヒト用医薬品として国内外で使用されている。

（３）化学名及びCAS番号

(8*S*,9*S*,10*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11,17-Dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13-dimethyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one　(IUPAC)

Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 11,17,21-trihydroxy-, (11β)-(CAS：No. 50-24-8)

（４）構造式及び物性



分　子　式　　$C_{21}H_{28}O_5$

分　子　量　　360.44

（５）適用方法及び用量

プレドニゾロンの対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
プレドニゾロンを有効成分とする注射剤	牛	1頭当たり 50～200 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	51 日 （乳：72 時間）
		1頭当たり 50～100 mg の量を関節腔内に注射する。	
	豚	1頭当たり 25～50 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	60 日
	馬	1頭当たり 50～200 mg の量を 1 日 1 回皮下に注射する。	
		1頭当たり 10～15 mg の量を関節腔内に注射する。	

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
プレドニゾロンを有効成分とする乳房注入剤	牛	感染した乳房毎に 10 mg の量を注入する。12 時間間隔で最大 3 回繰り返し注入してもよい。	EU	7 日 （乳:60 時間）
プレドニゾロンを有効成分とする経口投与剤	馬	1 日量として体重 1 kg 当たり 1 mg の量を経口投与する。24 時間間隔で 10 日間以内にくり返し投与してもよい。		10 日

２．対象動物における残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・プレドニゾロン

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加えてエタノール・アセトニトリル（1：3）混液又はアセトニトリルで抽出する。*n*-ヘキサンで洗浄した後、シリカゲルカラム及びC_{18}カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）又は紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、試料に無水硫酸ナトリウムを加えてアセトニトリルで抽出する。抽出液をフロリジルカラムに通過し、溶出液を*n*-ヘキサンで洗浄する。C_{18}カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

定量限界：0.0002～0.0005 mg/kg

（２）残留試験結果

① 牛（ホルスタイン種、雄及び去勢雄、4頭/時点）にプレドニゾロンとして1頭当たり200 mgを単回皮下投与し、最終投与3、7、及び14日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロンの残留濃度をLC-MSで測定した。

表1. 牛にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	投与後日数		
	3	7	14
筋肉	0.0029±0.0008(4)	0.0032±0.0015(4)	0.0026, 0.0025, 0.0019, <0.0005
脂肪	0.0007±0.0001(4)	0.0009±0.0002(4)	0.0008±0.0002(4)
肝臓	0.0133±0.0086(4)	0.0080±0.0048(4)	0.0072, 0.0051, 0.0033, <0.0005
腎臓	0.0036, <0.0005(3)	0.0031, 0.0039, <0.0005 (2)	0.0022, <0.0005 (3)
小腸	0.011, 0.0099, 0.0089, <0.0005	0.0009, 0.0005, <0.0005(2)	0.0015, 0.0011, 0.0009, <0.0005
注射部位直下筋肉	0.495±0.627 (4)	0.006±0.003(4)	0.341±0.640(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
定量限界：0.0005 mg/kg

上記の残留試験結果から、肝臓について、統計学的解析[注)]により、投与51日後における最大許容濃度の上限を算出した。51日後の肝臓の推定残留濃度の95%信頼区間の上限値は0.0043 mg/kgであった。

注）「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

② 乳牛（4頭/時点）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房、2分房に投与）し、投与4及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

表2. 乳牛にプレドニゾロンを乳房内投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	投与後日数	
	4	7
筋肉	<0.00122(4)	<0.00122(4)
脂肪	<0.00123(4)	<0.00123(4)
肝臓	<0.00128(4)	<0.00128(4)
腎臓	<0.00128(4)	<0.00128(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.00122 mg/kg、脂肪 0.00123 mg/kg、肝臓・腎臓 0.00128 mg/kg

③ 乳牛（4頭/時点）にプレドニゾロンを12時間間隔で3回乳房内投与（9.85 mg/分房）し、最終投与4及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

表3. 乳牛にプレドニゾロンを乳房内投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数	
	4	7
筋肉	<0.00128(4)	<0.00128(4)
脂肪	<0.00125(4)	<0.00125(4)
肝臓	<0.00120(4)	<0.00120(4)
腎臓	<0.00241(4)	<0.00241(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.00128 mg/kg、脂肪 0.00125 mg/kg、肝臓 0.00120 mg/kg
腎臓 0.00241 mg/kg

④ 乳牛（12頭）にプレドニゾロンを24時間間隔で2回乳房内投与（11 mg/分房、2分房に投与）し、乳におけるプレドニゾロン濃度をHPLC-UVで測定した。

初回投与後の1回目の搾乳時のプレドニゾロン濃度は0.00081～0.235 mg/L、2回目の搾乳時では<0.00081～0.0043 mg/Lであった（いずれも投与分房から搾乳）。投与していない分房から採取した乳におけるプレドニゾロン濃度は、最大で0.0107 mg/Lであった。非活性代謝物のプレドニゾロンはほとんどの試料において検出限界（0.00085 mg/L）未満であり、ヒドロコルチゾンはすべての試料において検出限界（0.00104 mg/L）未満であった。

⑤ 豚（4頭/時点）にプレドニゾロンを単回皮下投与（50 mg/頭）し、最終投与10、20、40及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロン濃度をLC-MSで測定した。

表4. 豚にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	投与後日数			
	10	20	40	60
筋肉	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－	－
脂肪	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－	－
肝臓	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－	－
腎臓	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－	－
小腸	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－	－
注射部位直下筋肉	0.00034, <0.0002(3)	<0.0002(4)	<0.0002(4)	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

－：分析せず

定量限界：0.0002 mg/kg

⑥ 馬（3頭/時点）にプレドニゾロンを単回皮下投与（200 mg/頭）し、最終投与1、3、7及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位直下筋肉におけるプレドニゾロン濃度をLC-MS/MSで測定した。

表5. 馬にプレドニゾロンを単回皮下投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	投与後日数			
	1	3	7	60
筋肉	0.0087±0.0065(3)	0.0022±0.0006(3)	0.0006±0.0001(3)	<0.0002(3)
脂肪	0.0048±0.0013(3)	0.0014±0.0008(3)	0.0006±0.0002(3)	<0.0002(3)
肝臓	0.0019±0.0021(3)	0.0004±0.0001(3)	<0.0002(3)	<0.0002(3)
腎臓	0.0019±0.0009(3)	0.0011±0.0003(3)	0.0018, 0.0010, <0.0002	<0.0002(3)
小腸	0.0026±0.0004(3)	0.0012±0.0002(3)	0.0006±0.0001(3)	<0.0002(3)
注射部位直下筋肉	98.8±85.0(3)	37.1±20.5(3)	71.1±28.8(3)	<0.0002(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.0002 mg/kg

⑦ 馬（4頭/時点）にプレドニゾロンを14日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、最終投与1及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をLC-MS/MSで測定した。

表6. 馬にプレドニゾロンを14日間経口投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数	
	1	3
筋肉	0.0024～0.0038(4)	0.0016～0.0049(4)
脂肪	0.0085～0.0183(4)	0.0009～0.0051(4)
肝臓	0.0044～0.006 (4)	0.0024～0.0042(4)
腎臓	0.0049～0.0312(4)	0.001 ～0.0023(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉及び脂肪 0.0004 mg/kg 、肝臓及び腎臓 0.001 mg/kg

⑧ 馬（4頭/時点）にプレドニゾロンを14日間経口（カプセル剤）投与（1 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、2、3及び4日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるプレドニゾロン濃度をLC-MSで測定した。すべての組織において最終投与後1日目が最も残留濃度が高かった。

表7. 馬にプレドニゾロンを14日間経口（カプセル剤）投与後の組織中のプレドニゾロン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数
	1
筋肉	0.0032～0.0064(4)
脂肪	0.0038～0.0064(4)
肝臓	0.0048～0.0098(4)
腎臓	0.0125～0.0192(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.002 mg/kg

３．ADIの評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプレドニゾロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：0.25 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） 雄マウス

（投与方法） 経口

（試験の種類） 発がん性試験（プレドニゾン）

（期間） 18 か月

安全係数：1000

ADI：0.00025 mg/kg 体重/day

各種毒性試験結果から、プレドニゾロンの投与による影響は、WBC[注)]の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であり、いずれもプレドニゾロンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

プレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。しかし、参考試験となったラットを用いた 63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験で 0.6 mg/kg 体重/日の投与で WBC 減少等の影響がみられていることから、ADI の設定に用いるのは適切ではないと判断した。一方で、プレドニゾンを用いたマウスの 18 か月間発がん性試験において、副腎皮質の萎縮及び変性を基に LOAEL 0.25 mg/kg 体重/日が得られている。プレドニゾンは体内でプレドニゾロンに活性化され、プレドニゾロンと同価の作用を示すと考えられることから、この LOAEL はプレドニゾロンの LOAEL とみなせると判断した。

食品安全委員会は、①LOAEL であり、この投与量で雄にグルココルチコイド作用に基づく影響が明確にみられていること、また、②雌では NOAEL が得られていること、及び③グルココルチコイド（コルチゾール）は生体内に一定の濃度で存在しており、内因性グルココルチコイドと外因性グルココルチコイドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要と考えられることから、安全係数として 10 を追加することが適当と判断した。

注）白血球数

（参考）

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro* 試験では一部陽性の結果が見られたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であったことから、プレドニゾロンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

４．諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU において牛、馬及び乳に基準値が設定されている。

５．基準値案

（１）残留の規制対象

プレドニゾロンとする。

（２）基準値案

別紙１のとおりである。

（３）暴露評価

1 日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
一般（1 歳以上）	12.3
幼小児（1～6 歳）	50.2
妊婦	16.2
高齢者（65 歳以上）	9.8

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

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

（別紙1）

動物用医薬品名　　プレドニゾロン

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	0.004	0.004	○				0.0023(n=3)(最終投与後14日)
豚の筋肉	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の脂肪	0.004	0.004	○				0.0008(n=4)(最終投与後14日)
豚の脂肪	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の肝臓	0.01	0.01	○				0.0043(統計学的解析)(最終投与後51日)
豚の肝臓	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の腎臓	0.01	0.01	○				0.0022(n=1)(最終投与後14日)
豚の腎臓	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=4)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=3)(最終投与後60日)
牛の食用部分	0.01	0.01	○				(牛の肝臓及び腎臓参照)
豚の食用部分	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=4)(小腸)(最終投与後20日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.001	0.0007	○				<0.0002(n=3)(小腸)(最終投与後60日)
乳	0.006	0.0007	○		0.006	EU	【<0.00081～0.0043(n=12)(EU)】
鶏の筋肉		0.0007					
その他の家きんの筋肉		0.0007					
鶏の脂肪		0.0007					
その他の家きんの脂肪		0.0007					
鶏の肝臓		0.0007					
その他の家きんの肝臓		0.0007					
鶏の腎臓		0.0007					
その他の家きんの腎臓		0.0007					
鶏の食用部分		0.0007					
その他の家きんの食用部分		0.0007					
鶏の卵		0.0007					
その他の家きんの卵		0.0007					
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.0007					
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.0007					
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.0007					
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.0007					
魚介類(貝類に限る。)		0.0007					
魚介類(甲殻類に限る。)		0.0007					
その他の魚介類		0.0007					
はちみつ		0.0007					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。
「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

（別紙2）

プレドニゾロンの推定摂取量（単位：μg/人/day）

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.004	0.061	0.039	0.084	0.040
牛の脂肪	0.004				
牛の肝臓	0.01	0.001	0.000	0.014	0.000
牛の腎臓	0.01	0.000	0.000	0.000	0.000
牛の食用部分	0.01	0.005	0.000	0.034	0.004
豚の筋肉	0.001	0.042	0.033	0.043	0.031
豚の脂肪	0.001				
豚の肝臓	0.001	0.001	0.005	0.000	0.001
豚の腎臓	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
豚の食用部分	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.001	0.0004	0.0001	0.0004	0.0004
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.001				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.001				
乳	0.006	1.6	2.0	2.2	1.3
計		1.7	2.1	2.4	1.4
ADI 比（%）		12.3	50.2	16.2	9.8

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日　残留基準告示
平成２６年　３月２０日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２８年　３月　８日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２９年１０月　４日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１０月１２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申(案)

プレドニゾロン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.004
豚の筋肉	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	0.001
牛の脂肪	0.004
豚の脂肪	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.001
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.001
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.001
牛の食用部分[注2)]	0.01
豚の食用部分	0.001
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.001
乳	0.006

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

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

府食第１３３号
平成２８年３月８日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２６年３月２０日付け厚生労働省発食安０３２０第１１号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプレドニゾロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プレドニゾロンの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

プレドニゾロン

２０１６年３月

食品安全委員会

目　次

頁
〇審議の経緯 ……3
〇食品安全委員会委員名簿 ……3
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……3
〇要約 ……4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……5
１．用途 ……5
２．有効成分の一般名 ……5
３．化学名 ……5
４．分子式 ……5
５．分子量 ……5
６．構造式 ……5
７．使用目的及び使用状況 ……5

ⅠⅠ．安全性に係る知見の概要 ……7
１．薬物動態試験 ……7
（１）薬物動態試験 ……7
（２）薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ） ……7
（３）薬物動態試験（牛） ……8
（４）薬物動態試験（馬） ……8
（５）薬物動態試験（豚） ……10
（６）薬物動態試験（ヒト） ……11
２．残留試験 ……13
（１）残留試験（牛、乳） ……13
（２）残留試験（豚） ……14
（３）残留試験（馬） ……14
（４）残留マーカー ……15
３．遺伝毒性試験 ……15
４．急性毒性試験 ……16
５．亜急性毒性試験 ……16
（１）63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）＜参考資料＞ ……16
（２）6 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）＜参考資料＞ ……16
（３）亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞ ……17
（４）亜急性毒性試験（モルモット、筋肉内投与、飲水投与及び混餌投与）＜参考資料＞ ……17
６．慢性毒性及び発がん性試験 ……17
（１）18 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料＞ ……17

（２）プレドニゾロンの発がん性について ……18
（３）プレドニゾンの発がん性について ……18
７．生殖発生毒性試験 ……20
（１）生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ ……20
（２）生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ ……20
（３）発生毒性試験（ラット） ……20
（４）発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料＞ ……21
（５）発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料＞ ……21
（６）発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料＞ ……21
（７）発生毒性に関する知見（ヒト） ……21
８．その他の試験 ……22
（１）抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ） ……22
（２）薬理作用について ……23
９．ヒトにおける知見 ……24
（１）内因性コルチゾールへの影響 ……24
（２）忍容性と副作用について ……26
１０．微生物学的影響に関する試験 ……26

III．国際機関等の評価 ……28
１．EMA（EMEA）の評価 ……28

IV．食品健康影響評価 ……29

・表 14　EMEA（EMA）における各種試験の無影響量 ……31
・別紙１：代謝物名称及び略称 ……33
・別紙２：検査値等略称 ……34
・参照 ……35

＜審議の経緯＞

2005 年　11 月　29 日　暫定基準告示（参照 1）
2014 年　 3 月　25 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 0320 第 11 号）、関係資料の接受
2014 年　 3 月　31 日　第 509 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　10 月　 9 日　第 186 回動物用医薬品専門調査会
2015 年　12 月　 4 日　第 187 回動物用医薬品専門調査会
2016 年　 1 月　26 日　第 592 回食品安全委員会（報告）
2016 年　 1 月　27 日　から 2 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2016 年　 3 月　 2 日　動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016 年　 3 月　 8 日　第 598 回食品安全委員会（報告）
　　（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
熊谷　 進（委員長）	佐藤　 洋（委員長）
佐藤　 洋（委員長代理）	山添　 康（委員長代理）
山添　 康（委員長代理）	熊谷　 進
三森 国敏（委員長代理）	吉田　 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2015 年 10 月 1 日から）

青山 博昭　（座長）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理）	辻　 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

要　約

ステロイド系消炎剤である「プレドニゾロン」（CAS No. 50-24-8）について、EMA（EMEA）評価書、動物用医薬品再評価資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（ラット、ウサギ、イヌ、牛、馬、豚及びヒト）、残留（牛、豚及び馬）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ、ウサギ及びモルモット）、慢性毒性・発がん性（ラット）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ、ハムスター及びヒト）、その他の試験等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro* 試験では一部陽性の結果がみられたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であったことから、プレドニゾロンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。したがって、プレドニゾロンの一日摂取許容量（ADI）を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、プレドニゾロンの投与による影響は、白血球数（WBC）の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であった。

プレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胚吸収率の増加、胎児体重の減少が認められた。催奇形性は認められなかった。

プレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、無毒性量（NOAEL）は 3 mg/kg 体重/日であった。しかし、参考試験となったラットを用いた 63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験で 0.6 mg/kg 体重/日の投与で WBC 減少等の影響がみられていることから、一日摂取許容量（ADI）の設定に用いるのは適切ではないと判断した。一方で、代謝物であるプレドニゾンを用いたマウスの 18 か月間発がん性試験において、副腎皮質の萎縮及び変性を基に最小毒性量（LOAEL）0.25 mg/kg 体重/日が得られている。プレドニゾンは体内でプレドニゾロンに活性化され、プレドニゾロンと同価の作用を示すと考えられることから、この LOAEL はプレドニゾロンの LOAEL とみなせると判断した。

安全係数としては、①LOAEL であり、この投与量で雄にグルココルチコイド作用に基づく影響が明確にみられていること、また、②雌では NOAEL が得られていること、及び③グルココルチコイド（コルチゾール）は生体内に一定の濃度で存在しており、内因性グルココルチコイドと外因性グルココルチコイドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要と考えられることから、10 を追加することが適当と判断した。

以上のことから、マウスを用いたプレドニゾンの 18 か月間発がん性試験における LOAEL の 0.25 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、プレドニゾロンの ADI を 0.00025 mg/kg 体重/日（0.25 μg/kg 体重/日）と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

ステロイド系消炎剤

２．有効成分の一般名

和名：プレドニゾロン

英名：Prednisolone

３．化学名

CAS　(No. 50-24-8)

英名：(11β)-11,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

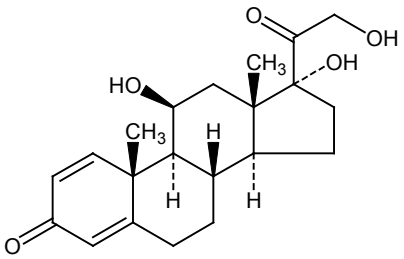
４．分子式

$C_{21}H_{28}O_5$

５．分子量

360.44

６．構造式



(参照 2)

７．使用目的及び使用状況

プレドニゾロンは、内因性副腎皮質ホルモンであるコルチゾン、コルチゾールより強い抗炎症作用を有し、一方でミネラルコルチコイド作用が軽減された合成副腎皮質ホルモン剤である。(参照 3～5) 1955 年に米国シェリング社（現米国メルク社）により開発された。グルココルチコイド受容体 (GR) にリガンドとして結合し、炎症反応、免疫系、糖新生等に関与するタンパク質の遺伝子発現を調節することにより、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示す。(参照 5)

海外においては、動物用医薬品として、牛の乳房炎の治療、馬の再発性気道狭窄症及び慢性肺気腫における炎症（inflammation in heaves- affected horses）の軽減を目的とした注射剤が用いられる。ヒト用医薬品としては、プレドニゾロン並びにその酢酸、カプロン酸、ピバル酸、スルホ安息香酸、コハク酸及びリン酸のエステル体の注射剤が用いられている。(参照 3、6)

日本においては、動物用医薬品として、牛に対するケトン症、関節炎及び筋炎の治療、

馬及び豚に対する関節炎の治療を目的とした注射剤が承認されている。（参照 7）ヒト用医薬品としては、経口剤の他、酢酸、コハク酸及びリン酸のエステル体の注射剤が承認されている。（参照 4、8、9）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。（参照 1）

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA 評価書（1999 年及び 2013 年）、動物用医薬品再評価資料等を基に、プレドニゾロンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～43）

代謝物/分解物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験

数種の動物種における薬物動態試験から、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、プレドニゾロンコハク酸エステル及びプレドニゾロン酢酸エステルは、投与後体内で比較的速やかにプレドニゾロンに変換された。（参照 3）

（2）薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ）

ラット（Wistar 系、雄 3 匹）、ウサギ（JW 種、雄 2 匹）及びイヌ（ビーグル種、雄 3 匹）に[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン又は[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン酢酸エステルを静脈内又は筋肉内投与（いずれも体重当たりの投与量不明）し、血清中の放射活性が測定された。

プレドニゾロン静脈内投与時の $T_{1/2}$は、ラットで 60 分、ウサギで 56 及び 64 分、イヌで 64 分であり、動物種間で差はなかった。また、プレドニゾロン酢酸エステル静脈内投与時の $T_{1/2}$は、ラットで 100 分、ウサギで 83 及び 105 分、イヌ 90 分であり、プレドニゾロン投与時より消失速度が比較的遅かった。

筋肉内投与では、プレドニゾロン及びプレドニゾロン酢酸エステルのいずれも投与約 60 分後で C_{max}に達し、その後の消失は、プレドニゾロンではラットで 102 分、ウサギで 140 分及びイヌで 130 分の $T_{1/2}$であり、プレドニゾロン酢酸エステルではラットで 225 分、ウサギで 185 分及びイヌで 225 分であった。（参照 10）

ラット（Wistar 系、雄 3 匹/時点）に[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン又は[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投与（2 mg/匹）し、投与 1、24、48 及び 72 時間後の組織中放射活性が燃焼法により測定された。

プレドニゾロン及びプレドニゾロン酢酸エステル投与時の組織中濃度を表 1 に示した。プレドニゾロン投与時では、投与 24 時間後で肝臓及び腎臓を除いて大部分が消失し、48 時間後では完全に消失した。肝臓及び腎臓は投与 72 時間後に検出されなくなった。脂肪への取り込みは少なく筋肉より低値であった。プレドニゾロン酢酸エステル投与時では、投与 24 時間後で投与 1 時間後と比べて大部分が消失したが、プレドニゾロン投与時と比較すると若干消失速度が遅かった。しかし、投与 72 時間後には検出されなくなった。（参照 10）

表 1　ラットにおける標識プレドニゾロン又はプレドニゾロン酢酸エステル
筋肉内投与後の組織中の放射活性濃度（dpm/0.2 g 組織）

投与物質	投与後時間			
	1	24	48	72
[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン	肝臓(2,400)、腎臓(1,890)、脾臓(1,175)、下垂体(1,050)、心臓(1,040)、腸(851)、胃(773)、血清(650)、前立腺(520)、筋肉(380)、脂肪(250)	肝臓(125)、腎臓(93)、脾臓(75)、下垂体(67)、心臓(42)、腸(40)、胃(37)、前立腺(33)、血清(25)、筋肉(20)、脂肪(15)	肝臓(3)、腎臓(2)、血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0)	肝臓・腎臓・血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0)
[6,7-^{3}H]標識プレドニゾロン酢酸エステル	肝臓(2,715)、腎臓(1,950)、下垂体(1,250)、脾臓(1,200)、心臓(1,150)、腸(830)、胃(660)、筋肉(620)、前立腺(570)、血清(580)、脂肪(410)	肝臓(174)、腎臓(123)、脾臓(85)、下垂体(74)、心臓(62)、腸(53)、胃(50)、血清(47)、前立腺(42)、筋肉(30)、脂肪(25)	肝臓(8)、腎臓(5)、血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0)	肝臓・腎臓・血清・脾臓・心臓・胃・腸・前立腺・下垂体・筋肉・脂肪(0)

（３）薬物動態試験（牛）

泌乳牛（品種及び頭数不明、雌）にプレドニゾロンを乳房内投与（2 分房に 11 mg/分房、24 時間毎に 2 回）した場合の C_{max}は 23.2～40.2 ng/mL、T_{max}は 1～2 時間であった。非活性代謝物としてプレドニゾンが、投与 1～4 時間後に認められた（最大 3.26 ng/mL）。

初回投与後 12 時間以内の尿中代謝物は、未変化のプレドニゾロンが投与量の 2.35～4.56%、プレドニゾンが 0.26～0.46%であった。（参照 3）

（４）薬物動態試験（馬）

馬（品種及び性別不明、体重 377～693 kg、4 頭/時点）にプレドニゾロンを 14 日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、薬物動態試験が実施された。

血中濃度は投与開始 7 日後に定常状態となり、$C_{ss(min)}$[2]は 0.4 ng/mL、$C_{ss(max)}$[3]は 284 ng/mL であった。投与初回、7 回目及び 14 回目の投与後の T_{max}は、それぞれ 3.4±3.5、2.3±3.0 及び 1.9±2.7 時間、C_{max}は、それぞれ 189±119、284±185 及び 230±148 ng/mL であった。$T_{1/2}$は 3.0～3.2 時間で、AUC_{∞}は 1,030～932 ng・hr/mL であった。（参照 6）

馬（品種及び性別不明、5 頭）にプレドニゾロン[4]とプレドニゾンの錠剤若しくは液剤を経口投与、又はプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内投与し、クロスオーバー試験が実施された。

プレドニゾロン（錠剤及び液剤）の経口投与群では、プレドニゾロンは比較的速やか

[2] $C_{ss(min)}$：定常状態時における投与間の最小濃度
[3] $C_{ss(max)}$：定常状態時における投与間の最高濃度
[4] プレドニゾロン：原文には記載されていないが、結果から投与したと考えられるため、記載した。

に吸収され、投与後 15 分以内に血清中に認められ、血清中最高濃度は、45 分以内にみられた。

プレドニゾン（錠剤及び液剤）投与群では、血中のプレドニゾンは少量認められた（測定時間は不明）。錠剤を投与した 1 例を除き、プレドニゾン投与群ではプレドニゾロンは検出されなかった。

2.2 mg/kg 体重の用量のプレドニゾロン投与時における錠剤及び液剤のバイオアベイラビリティは、それぞれ 65%（±5.1）及び 56%（±14.4）であった。T_{max}は、投与後 45 分、C_{max}はそれぞれ 622±138.7 及び 311±46.0 ng/mL であった。（参照 6）

馬（品種及び性別不明、6 頭）にプレドニゾロンを静脈内投与し、3.5 日間採血を行った後に 10 日間休薬し、その後、プレドニゾロンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間経口投与し、薬物動態試験が実施された。最終経口投与後 3 日間採血を行った。血中のベースラインとなる濃度を経口投与前の 2 日間採血した。最終投与 5 及び 7 日に尿を採取した。

経口投与時の吸収は比較的速やかで、吸収率は 44%であった。$T_{1/2}$は経口投与時では 7.25 時間、静脈内投与時では 3.5 時間であった。経口投与時の C_{max}は 0.36 μg/mL、T_{max}は投与 1.46 時間後であった。経口投与及び静脈内投与時の AUC はそれぞれ 1.33 及び 2.72 μg・hr/mL であった。（参照 6）

馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロン（錠剤又はゲル剤）を経口投与又は筋肉内投与（プレドニゾロンとして 0.5、1.0 又は 2 mg/kg 体重）し、血漿中のプレドニゾロン濃度が測定された。

筋肉内投与群における血漿中のプレドニゾロン濃度は、用量相関的に上昇し、C_{max}の範囲は 79～172 ng/mL であり、これらは投与 0.4～3.9 時間後にみられた。クリアランス値は 5～9 mL/分、$T_{1/2}$は 14 時間であった。1.0 mg/kg 体重の筋肉内投与群（8 頭）では、投与 10 日後において血漿中にプレドニゾロンが認められ、うち 5 頭は投与 12 日後でも検出された。C_{max}の平均値は 52 ng/mL であり、これは投与 14.5 時間後にみられた。クリアランス値は 5 mL/分であり、$T_{1/2}$は 39 時間であった。

経口投与群では、血漿中のプレドニゾロン濃度は用量相関的に上昇し、C_{max}の範囲は錠剤で 94～327 ng/mL、ゲル剤で 54～243 ng/mL であった。これらは錠剤では 0.5～0.9 時間後、ゲル剤では 1.7～3.6 時間後にみられた。錠剤投与時の $T_{1/2}$は 2.6 時間、クリアランス値は 21～28 mL/分と用量に依存して増加した。ゲル剤投与時では、$T_{1/2}$は 4.8～5.5 時間、クリアランス値は 22～26 mL/分であった。（参照 6）

馬（品種及び性別不明、6 頭）にデキサメタゾン、デキサメタゾンイソニコチン酸エステル（50 μg/kg 体重）若しくはプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（0.6 mg/kg 体重）を静脈内若しくは筋肉内投与、又はプレドニゾロン酢酸エステル（0.6 mg/kg 体重/日）を筋肉内投与し、薬物動態試験が実施された。

筋肉内投与時では、プレドニゾロンは速やかに吸収された。吸収半減期は短く（7.15±10.7 分）、バイオアベイラビリティは 91.9±7.98%であった。みかけの $T_{1/2}$は、静脈

内投与時よりもやや長かった（132.9±25.63 分）。（参照 6）

馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロンを混餌投与（0.5～2.1 mg/kg 体重）、又は筋肉内投与（0.2～0.4 mg/kg 体重）して得られた尿中代謝物は、プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾロン及び 20β-ジヒドロプレドニゾンであり、含量はほぼ同量認められた（測定時についての記載なし）。投与 3 日以内に排泄は終了した。（参照 3）

馬（品種、性別及び頭数不明）にプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム又はプレドニゾロン酢酸エステルを静脈内又は筋肉内投与（0.6 mg/kg 体重）して得られたバイオアベイラビリティは約 100%であった。（参照 3）

（５）薬物動態試験（豚）

豚（交雑種、性別不明、6 頭/懸濁注射剤投与群、5 頭/溶解注射剤投与群）に、プレドニゾロンの水性懸濁注射剤又はプレドニゾロンリン酸エステルの水性溶解注射剤を皮下投与（プレドニゾロンとして 2 mg/kg 体重）し、血中濃度の経時変化を検討した。投与 10、20 及び 30 分後、1、2、6、12、24、48 及び 72 時間後に、懸濁剤の場合は血清中プレドニゾロン（内因性コルチゾールを分離できなかったため測定値に含む）を、溶解剤の場合はプレドニゾロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度を HPLC により測定した。

水性懸濁注射剤投与後の血清中プレドニゾロン濃度を表 2 に、水性溶解注射剤投与後の血清中プレドニゾロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度を表 3 に示した。血清中濃度の最大値は、懸濁注射剤では投与 0.17 時間後、溶解注射剤では投与 0.17～0.5 時間後であった。最小値は、懸濁注射剤では投与 24～72 時間後、溶解剤では投与 6～12 時間後であった。（参照 11）

表 2　豚におけるプレドニゾロン水性懸濁注射剤投与後の
血清中プレドニゾロン濃度（ng/mL）

時間 (hr)	各個体					
	A	B	C	D	E	F
0	7.2	ND	2.9	7.0	9.0	ND
10 分	-	193.2	128.9	165.7	92.3	143.5
20 分	-	137.0	141.3	181.9	142.1	165.4
30 分	97.5	152.0	157.4	173.0	138.1	181.2
1	102.2	79.2 [a]	126.0	136.5	159.3	120.7
2	98.1	114.3 [a]	70.9	70.8	138.8	149.6
6	54.1	59.3 [a]	34.1	30.6	88.9	74.6
12	49.9	-	19.6	23.2	49.8	43.5
24	30.8	ND	12.1	13.3	19.3	15.7
48	17.9	5.3	6.4	14.3	39.0	15.2
72	8.4	17.0	ND	11.0	15.4	ND

96	9.8	23.8	10.2	10.3	16.8	8.4

-：不明（説明の記載なし）、ND：不明（説明の記載なし）、
a：それぞれ測定時間 3hr、5hr、7hr（資料中には数字のみの記載だが、測定時間と推測される。）

表 3　豚におけるプレドニゾロンリン酸エステル水性溶解注射剤投与後の血清中のプレドニゾロン及びプレドニゾロンリン酸エステルの濃度（ng/mL）

時間 (hr)	測定対象	各個体[5]				
		E	F	I	J	K
0	プレドニゾロン	6.1	ND	14.8	26.3	16.2
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	ND	ND	2.7
10 分	プレドニゾロン	962	2,210	1,850	1,220	1,260
	プレドニゾロンリン酸エステル	42.9	12.5	925	763	747
20 分	プレドニゾロン	1,180	1,660	1,440	1,120	1,040
	プレドニゾロンリン酸エステル	18.7	15.8	388	329	288
30 分	プレドニゾロン	1,000	1,680	2,010	886	812
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	21.8	199	236	65.2
1	プレドニゾロン	814	800	1,080	852	792
	プレドニゾロンリン酸エステル	9.7	15.7	60.2	137	122
2	プレドニゾロン	253	279	240.7	305	287
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	9.9	4.5	ND	ND
6	プレドニゾロン	ND	ND	12.9	18.6	ND
	プレドニゾロンリン酸エステル	6.3	ND	6.0	ND	ND
12	プレドニゾロン	14.9	26.9	ND	30.7	25.3
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	ND	ND	ND
24	プレドニゾロン	20.8	39.9	17.2	51.3	33.4
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	ND	4.2	ND	ND
48	プレドニゾロン	28.6	21.6	17.5	50.5	36.1
	プレドニゾロンリン酸エステル	ND	8.1	2.6	ND	ND
72	プレドニゾロン	11.2	15.2	ND	40.7	23.4
	プレドニゾロンリン酸エステル	8.2	7.2	1.3	ND	ND

（６）薬物動態試験（ヒト）

①　吸収

プレドニゾロンの投与による血中濃度の日内変動は、内因性のコルチゾール濃度に依存していた。プレドニゾロンの経口投与（40 mg）による血中濃度の T_{max}は 1～2 時間後、C_{max}は 0.466 μg/mL であった。（参照 3）

プレドニゾロンの経口投与によるバイオアベイラビリティは、用量依存的であり、10 mg 投与時のバイオアベイラビリティは 60～92%であった。（参照 3）

プレドニゾロンが結合する血漿タンパクは、コルチコステロイド結合グロブリンであ

[5] 各個体の記号について、表 2 と重複するが参照した資料のとおり記載した。

るトランスコルチンと、一部アルブミンである。血漿タンパク結合率は、用量依存的に増加した。プレドニゾロンは内因性コルチゾールと血漿タンパクとの結合において競合拮抗を示した。（参照 3）

健常成人（性別及び人数不明）へのプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの筋肉内投与（20 mg/回）時における血中濃度は、5 分後に最高値の 0.86 μg/mL になり、その後急速に減少した。半減期は約 30 分であった。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは血中で徐々にプレドニゾロンに転換された。血中のプレドニゾロン濃度はプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムより約 30 分遅れて最高に達し、0.36 μg/mL であった。（参照 4）

空腹時の健常成人（性別不明、20 人）へのプレドニゾロンリン酸エステルの注腸単回投与（20 mg/回）時における血漿プレドニゾロンの薬物動態パラメーターは、C_{max}が 168.110±46.072 ng/mL、$AUC_{0\sim24}$が 1,022.88±347.58 ng・hr/mL、T_{max}が 2.1±0.6 時間、$T_{1/2}$が 2.46±0.26 時間であった。（参照 4）

理想体重[6]の 133%を超える肥満男性（8 名、身長：179±6 cm、体重：121±20 kg、推定 BMI[7]：37.8）と 109%を超えない正常な体重の男性（4 名、身長：174±4 cm、体重：72±7 kg、推定 BMI：23.8）にプレドニゾロンリン酸エステルナトリウムを 5 分かけて静脈内投与（プレドニゾロンとして 33 mg）し、薬物動態パラメーターが検討された。

各群における総プレドニゾロン又は遊離プレドニゾロンのそれぞれの薬物動態パラメーターを表 4 に示した。（参照 12）

表 4　肥満男性又は正常体重男性におけるプレドニゾロンの薬物動態パラメーター

総プレドニゾロン	AUC (ng・hr/mL)	CL (mL/hr)	V_{ss} (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
肥満男性	3,326±938	11.10±1.90	44.1±10.6	3.2±0.3
正常体重男性	4,062±462	8.25±0.92*	36.7±7.9*	3.5±0.2
遊離プレドニゾロン	AUC (ng・hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)
肥満男性	512±63	65.4±9.1	179.2±29.9	2.0±0.2
正常体重男性	714±67*	46.5±4.3*	122.2±24.0*	2.2±0.3

*：$p<0.05$

② 分布

授乳している女性（7 例）への ^3H 標識プレドニゾロンの経口投与（5 mg）による母乳中濃度は、投与 48～61 時間後では 0.007 μg/mL であり、投与量の 0.14%であった。

6 参照 12 の資料によれば、理想体重は 110 lb±5 lb/in above or below 5 ft とされている。肥満男性では 74±6 kg、正常体重男性では 72±4 kg になる。

7 平均身長及び平均体重から推定 BMI［=体重(kg)/（身長(m)）^{2}］を算出した。

（参照 3）

③ 代謝

プレドニゾロンは胃腸管から吸収され、主に肝臓でプレドニゾンに代謝される。尿中代謝物として、遊離型プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾロン、20β-ジヒドロプレドニゾン、コルチゾールが認められる。（参照 4）

哺乳類では、プレドニゾロンはプレドニゾンに可逆的に代謝される。

プレドニゾロンの静脈内投与（0.8 mg/kg 体重）後の尿中代謝物は、プレドニゾロンが 30%、プレドニゾンは 2.5%であった。さらに 6β-ヒドロキシプレドニゾロン濃度は、投与量及び投与経路に非依存的であり、男性において尿中代謝物中の 8%、女性において 5%であった。（参照 3）

④ 排泄

^{14}C 標識プレドニゾロン（投与量記載なし）の経口又は非経口投与により、投与後 48 時間以内に投与量の 90%以上が尿中に、1～2%が糞便中に排泄された。（参照 3）

上記の投与後 48 時間における尿中排泄率から、プレドニゾロンの経口投与時における吸収率は少なくとも 90%以上と考えられた。

２．残留試験

（１）残留試験（牛、乳）

泌乳牛（品種及び頭数不明、雌）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房を 24 時間毎に 2 回）し、残留濃度が測定された。

乳汁中に投与量の 0.045～1.42%が認められた。投与 4 日又は 7 日後（各 4 例）の全ての組織中濃度は、HPLC の定量限界（腎臓及び肝臓で 1.28 ng/g、筋肉で 1.22 ng/g、脂肪で 1.23 ng/g）未満であった。（参照 3）

泌乳牛（品種不明、雌 8 頭）にプレドニゾロンを搾乳時に乳房内投与（9.85 mg/分房を約 12 時間毎に 3 回）し、残留濃度が測定された。

投与 4 日又は 7 日後（各 4 例）の全ての組織中のプレドニゾロン残留濃度は、HPLC の定量限界（腎臓で 2.41 ng/g、肝臓で 1.20 ng/g、筋肉で 1.28 ng/g、脂肪で 1.25 ng/g）未満であった。（参照 3）

泌乳牛（品種不明、雌 12 頭）にプレドニゾロンを乳房内投与（11 mg/分房の用量で 2 分房に 24 時間毎に 2 回）し、残留濃度が測定された。

初回投与後の 1 回目の搾乳（投与分房からの搾乳）時のプレドニゾロン残留濃度は、0.81～235 ng/mL、2 度目の搾乳時では 0.81 ng/mL 未満～4.30 ng/mL であった。2 回投与後の 1 回目の搾乳時の乳汁中残留濃度は 1.28～502 ng/mL、2 回目では 0.81 ng/mL 未満であった。投与していない分房からの乳汁中に、10.7 ng/mL 以下の残留濃度が認められた。ほとんどの例において、非活性代謝物のプレドニゾンは検出限界未満（0.85

ng/mL）であった。初回投与後の残留濃度は 80 ng/mL まで認められる例もあった（例数不明）。コルチゾールは検出限界未満であった（1.04 ng/mL）。（参照 3）

（２）残留試験（豚）

豚（交雑種、雄 16 頭）にプレドニゾロンを単回皮下投与（50 mg/頭）し、投与 10、20、40 及び 60 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸中のプレドニゾロン濃度が LC-MS により測定された。

投与部位筋肉では投与 10 日後の 4 例中 1 例にプレドニゾロンが検出された（0.34 ng/g）が、投与 20 日後には定量限界（0.20 ng/g）未満となった。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸では、投与 10 日後で定量限界未満であった。（参照 13）

（３）残留試験（馬）

馬（サラブレッド、雄 4 頭、セン[8] 5 頭及び雌 4 頭の計 13 頭）にプレドニゾロンを頸部に単回皮下投与（200 mg /頭）し、投与 1、3、7 及び 60 日後の筋肉、脂肪、腎臓、肝臓、小腸及び投与部位直下筋肉中のプレドニゾロン濃度が LC-MS/MS を用いて測定された。

肝臓では、投与 1 日後及び 3 日後の全例から検出されたが、7 日後以降、全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

腎臓では、投与 1 日後及び 3 日後の全例から、また、投与 7 日後の 3 例中 2 例から検出されたが、60 日後には全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

筋肉、脂肪及び小腸では、投与 1、3 及び 7 日後の全例から検出されたが、投与 60 日後には、全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。

投与部位直下筋肉では、投与 1、3 及び 7 日後の全例から検出されたが、投与 60 日後には、全例において定量限界（0.2 ng/g）未満であった。（参照 14）

馬（品種及び性別不明、試験 1：12 頭、試験 2：8 頭）にプレドニゾロンを 1 日 1 回 14 日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、試験 1 では最終投与 7、14 及び 28 日後、試験 2 では最終投与 1 及び 3 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のプレドニゾロン濃度が LC-MS/MS により測定された。

全ての組織において、最終投与 1 日後の濃度が最も高く、肝臓で 4.4～6 ng/g、腎臓で 4.9～31.2 ng/g、筋肉で 2.4～3.8 ng/g、脂肪で 8.5～18.3 ng/g であった。その後濃度は減少し、最終投与 3 日後では肝臓で 2.4～4.2 ng/g、腎臓で 1 未満～2.3 ng/g、筋肉で 1.6～4.9 ng/g、脂肪で 0.9～5.1 ng/g であった。（参照 6）

健康な馬（品種及び性別不明、4 頭/時点）にプレドニゾロン（カプセル剤）を 14 日間経口投与（1 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、2、3 及び 4 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のプレドニゾロン濃度が LC-MS により測定された。

全ての組織において、最終投与 1 日後の濃度が最も高く、肝臓で 4.8～9.8 ng/g、腎臓

[8] 去勢馬を指す。

で 12.5～19.2 ng/g、筋肉で 3.2～6.4 ng/g、脂肪で 3.8～6.4 ng/g であった。（参照 6）

（4）残留マーカー

プレドニゾロンの放射標識体を用いた残留試験の結果は得られていない。プレドニゾロンは、ヒト及び適用動物において非活性化合物に代謝されることが報告されていることから、EMEA は、放射標識化合物を用いた残留試験は必要ではないと判断し、プレドニゾロンを残留マーカーとしている。（参照 3）

3．遺伝毒性試験

プレドニゾロンの遺伝毒性試験結果を表 5 及び表 6 に示した。

マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、並びに健常人及びがん患者由来の末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は陰性であった。マウスリンフォーマ細胞を用いた DNA 切断試験の結果は陽性であったが、プレドニゾロンを投与したヒト患者（病名は不明）の末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であった。

また、プレドニゾンの遺伝毒性試験結果を表 7 に示した。復帰突然変異試験及びラット骨髄細胞を用いた ***in vivo*** 染色体異常試験の結果はいずれも陰性であった。

以上のことから、プレドニゾロンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。（参照 3）

表 5　プレドニゾロンの ***in vitro*** 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞	用量不明（±S9）	陰性
DNA 切断試験（アルカリ溶出法）	マウスリンフォーマ細胞	用量不明（＋S9）	陽性
姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢血リンパ球（健常人 4 例及びがん患者 4 例由来、74 時間培養）	用量不明	陰性

表 6　プレドニゾロンの ***in vivo*** 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常試験（cytogenetic assay）	ヒト末梢血リンパ球	3 mg/kg 体重を 3 か月投与し、その後 0.5～1 mg/kg 体重を最長 120 か月間投与したヒト患者（病名不明）9 例	陰性

表 7　プレドニゾンの遺伝毒性試験結果

検査項目		試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	***Salmonella typhimurium*** TA98、TA100、TA1535、TA1537	用量不明（±S9）	陰性

in vivo	染色体異常試験	ラット骨髄	～800 mg/kg 体重、投与経路不明	陰性

４．急性毒性試験

プレドニゾロンの LD_{50}を表 8 に示した。（参照 3、10）

マウス及びラットにおいて、プレドニゾロンの推奨用量における耐容性は高かった。（参照 3）

表 8　プレドニゾロンの LD_{50}（mg/kg 体重）

動物種	系統	性別	投与経路	LD_{50}
マウス	Albino-Swiss	雌雄	経口投与	1,680
	CF1	雌	皮下投与	2,613（21 日後）
	不明	不明	腹腔内投与	767
	不明	不明	腹腔内投与	≧1,000 *
ラット	Sherman	雄	皮下投与	147（21 日後）

*：プレドニゾロン酢酸エステル

５．亜急性毒性試験

（１）63 日間又は 151 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料 [9]＞

ラット（SD 系、性別及び匹数不明）にプレドニゾロンを 63 日間又は 151 日間経口投与（0、0.6、2 又は 6 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

0.6 mg/kg 体重/日以上投与群（投与期間不明）において、体重増加量の減少、摂餌量の減少、WBC の減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少が認められた。

病理組織学的所見では、6 mg/kg 体重/日投与群（投与期間不明）において、軽度から中等度の骨髄細胞の減少が認められた。

EMEA は、0.6 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の減少及びいくつかの臓器重量の減少がみられたことから、無作用量（NOEL）を設定していない。（参照 3）

（２）6 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料 [10]＞

イヌ（雑種、雌雄各 2 頭/群）にプレドニゾロンを経口投与（0、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日）し、6 週間亜急性毒性試験が実施された。

5 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量の減少が認められた。

血液学的及び生化学的検査値に影響は認められなかった。

用量依存的な尿量の増加、平均尿中 Na 及び K 濃度の上昇並びに尿比重量の低下が認められた。2.5 mg/kg 体重/日投与群において、尿検査項目に影響が認められた。

病理組織学的検査では、全ての投与群において、肝臓におけるグリコーゲン蓄積及び副腎皮質の萎縮が認められた。（参照 3、10）

EMEA は、2.5 mg/kg 体重/日投与群で尿検査項目に影響が認められたことから、

9 用いた動物の性別及び匹数が不明であること、報告されている所見がどの投与期間によるものか不明であることから、参考資料とした。

10 雑種であり、動物数も不十分であることから、参考資料とした。

NOEL を設定していない。（参照 3）

（３）亜急性毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料[11]＞

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にプレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投与（0.5～2.5 mg/kg 体重、22 回投与）し、亜急性毒性試験が実施された。

最低投与量である 0.5 mg/kg 体重から用量依存的に肝臓毒性が認められた。

EMEA は、ウサギがこの影響に対して最も感受性の高い動物種であることが示されたとしている。（参照 3）

（４）亜急性毒性試験（モルモット、筋肉内投与、飲水投与及び混餌投与）＜参考資料[12]＞

モルモット（品種、性別及び匹数不明）にプレドニゾロン酢酸エステルを筋肉内投与（2.2 mg/kg 体重、8 回投与）、飲水投与（0、1 又は 10 mg/kg 体重/日、24 週間）及び混餌投与（0、10 又は 100 mg/kg 体重/日、24 週間）し、亜急性毒性試験が実施された。

1 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加量の減少が認められた。

骨ミネラル濃度の低下が認められた（影響がみられた投与量及び投与経路不明）。（参照 3）

６．慢性毒性及び発がん性試験

（１）18 か月間発がん性試験（ラット）＜参考資料[13]＞

ラット（SD 系、雌 30 匹/群）を用いて、プレドニムスチン（クロラムブシル[14]の等量プレドニゾロンエステル）を 12 mg/kg 体重/日の用量で、プレドニゾロン若しくはクロラムブシルをそれぞれの単剤として 3 mg/kg 体重/日の用量で、又は両剤を各 3 mg/kg 体重/日の用量で併用して経口的に投与した場合の 18 か月間の発がん性の比較試験が行われた。プレドニゾロン単剤は 0 又は 3 mg/kg 体重の用量で月に 1、2、4.5 及び 9 回、経口投与された。

プレドニムスチンにより外耳道の腫瘍の増加、クロラムブシルにより 4 種類の異なる腫瘍の増加がみられた。プレドニゾロン単剤により、いずれのタイプの腫瘍の増加も認められなかった。（参照 3、15、16）

EMEA は、メチルプレドニゾロンの評価書において、プレドニゾロンの発がん性試験の結果が陰性であるとの判断をしている。（参照 17、18）

---

11 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

12 報告されている所見がどの投与経路によるものか、どの投与量によるものかが不明であることから参考資料とした。

13 雌のみであり、1 用量の設定であり、投与回数が通常の発がん性試験と異なることから参考資料とした。

14 抗がん剤

（２）プレドニゾロンの発がん性について＜参考資料[15]＞

IARC において、プレドニゾロンは発がんリスクの分類がなされていない。

代謝物のプレドニゾンについては、IARC において、ヒト及び動物における発がん性に関する試験結果が限られているとして、クラス 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類されている。（参照 19）

また、プレドニゾロンは、1950 年代から医薬品としてヒトに使用されてきており、長年の使用における副作用には、プレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていない。（参照 8、9）

以上のこと［II. 6. (1)及び(2)］から、プレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

（３）プレドニゾンの発がん性について

①　発がん性試験（ラット及びマウス）＜参考資料[16]＞

ラット（SD 系、雌雄各 25 匹/群）又はマウス（Swiss 系、雌雄各 25 匹/群）にプレドニゾンを週に 3 回、6 か月間腹腔内投与し、発がん性が検討された。被験動物は投与後さらに 1 年間飼養された。

投与量、被験動物数に対する担がん動物数、担がん動物数に対する悪性腫瘍発生動物数、腫瘍発生部位及び対照群に対する生存期間を表 9 に示した。投与群でみられた腫瘍の対照群における発生率を表 10 に示した。（参照 20）

表 9　ラット及びマウスにおける投与量、担がん動物数、腫瘍発生部位及び対照群に対する生存期間

動物種	性別	投与量（mg/kg 体重/日）	担がん動物数/被験動物数	悪性腫瘍動物数/担がん動物数	腫瘍発生部位（個体数）	対照群に対する生存期間
ラット	雄	11、45[a]	7/20	3/7	下垂体(3)、乳腺[b](1)	23～100%
	雌	11、22	16/18	5/16	乳腺[b](8)、下垂体(5)、副腎(2)、肝臓(1)	100%
マウス	雄	6、12[a]	4/19	2/4	リンパ肉腫(2)、肺(2)	34%
	雌	6、25[a]	8/27	4/8	肺(4)、子宮(2)	34～100%

a：最高投与量、b：原文では “Breast”とあるが、乳腺を指すと判断した。

表 10　投与群でみられた腫瘍の対照群における発生率（%）

腫瘍発生部位	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌

[15] プレドニゾロンの参考情報をまとめたものであることから、参考資料と記載した。
[16] 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

乳腺	2.2	32	1	2
造血系及びリンパ組織	1.1	1.1	3	2.6
肺	1.7	0.5	10	24
肝臓	／	／	2	-
子宮	-	1.7	-	2
下垂体	16	29	-	2
副腎	7.8	10	1	-

／：記載なし、-：該当なし

② 18 か月間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄各 50 匹/群）にプレドニゾンを 18 か月間混餌投与（0、0.25、0.50、1.0 又は 5.0 mg/kg 体重/日）し、発がん性試験が実施された。

生存率は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 80～94%及び 74～82%であったのに対し、5.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 44%及び 52%であった。高用量投与群における死亡は、感染症によるものが主であった。投与に関連した毒性徴候として、脱毛及び微生物感染症の増加がみられた。1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の多くの動物に粗毛又は脱毛がみられた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では角膜炎や前部ぶどう膜炎による眼の膿瘍や混濁がみられ、雄では包皮腺の水腫がみられた。

成長抑制が雄では雌よりも低い用量でみられ、重症度が高かった。成長抑制は摂餌量の低下も伴っていたが、体重は摂餌量の低下が解消された後も有意に低いままだった。投与に関連した体重の低値がみられ、肝臓、脾臓、卵巣及び雄の心臓重量の減少も伴っていた。肝臓及び心臓重量の減少は体重に比例し、脾臓及び卵巣重量の減少は大きく、脾臓リンパ濾胞の枯渇及び卵巣嚢胞の頻度の減少によるものであった（用量不明）。

非腫瘍性病変として、涙腺、肝臓、膵臓、唾液腺、胃及び膀胱に多巣性のリンパ球又は単球の浸潤を特徴とする非特異的な炎症の減少及び化膿性又は壊死性の炎症の増加がみられた。5.0 mg/kg 体重/日投与群で脾臓のリンパ濾胞の枯渇による脾臓の小型化、全ての投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で皮質の萎縮及び変性による副腎の小型化、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でグリコーゲン蓄積の減少による肝細胞の小滴性の空胞の増加、全ての投与群の雄で精巣の小型化と精細管の変性の僅かな増加、5.0 mg/kg 体重/日投与群でプレドニゾンに関連したコラーゲン生成への影響による血管の脆弱化・破裂に伴う血胸の増加がみられた。

腫瘍性病変として、統計学的に有意な増加は、雌の乳腺のがん/腺がんだけであった。実施された雌の腫瘍の傾向検定の多重度に対し補正すると、傾向は有意ではなくなった。（参照 21）

本試験において、一部、用量の記載が不明瞭なものがあるが、食品安全委員会は、全ての投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に副腎皮質の萎縮及び変性がみられたことから、雄では無毒性量（NOAEL）を設定できず、最小毒性量（LOAEL）を 0.25 mg/kg 体重/日、雌では NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性はみられなかった。

７．生殖発生毒性試験

（１）生殖毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料[17]＞

ラット（SD 系、雌雄各 24 匹/群）にプレドニゾロンファルネシル酸エステルを皮下投与（0、0.04、0.2 又は 1 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験が実施された。被験物質を、雄には交配前 63 日間、雌に交配前 14 日から妊娠 7 日まで毎日投与した。雌を妊娠 20 日に安楽死処置して、子宮内容物を検査した。

0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1 mg/kg 体重/日投与群の雌において、部分性及び散在性の脱毛が認められた。胸腺の萎縮は 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で観察された。1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、体重増加量及び摂餌量の減少も認められた。

発情周期、受胎能、黄体数、着床数、着床損失率、胎児体重及び胎児の性比に対する影響は認められなかった。胎児奇形及び変異の出現頻度に投与の影響は認められなかった。

EMEA は、NOEL を 0.04 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

（２）生殖発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料[18]＞

ラット（SD 系、雌 40 匹以上/群）にプレドニゾロンファルネシル酸エステルを毎日皮下投与（0、1、5 又は 25 mg/kg 体重/日）し、生殖発生毒性試験が実施された。交尾を確認した雌に被験物質を妊娠 7 日から 17 日まで投与した後、一部（26～27 匹/群）を妊娠 20 日に安楽死処置して、胎児毒性を評価した。残り 14～15 匹/群の母動物は自然分娩させ、児動物を哺育させた後、離乳児の機能及び行動に及ぼす影響を評価するため、発達指標観察、立ち直り反射、懸垂、オープンフィールドの行動観察及び水迷路試験が実施された。

母動物において、体重増加量及び摂餌量の用量依存的な減少が認められた。

催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

児動物の生存率、生後発達及びこれらの個体の交配と妊娠の成立に、投与の影響は認められなかった。（参照 3）

（３）発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌 27～29 匹/群）にプレドニゾロンを経口投与（0、3、30、100 又は 200 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。200 mg/kg 体重/日投与群は 2 群設定された。投与を妊娠 6～15 日に行った。

200 mg/kg 体重/日投与群において、重度の母体毒性が認められた。

30 mg/kg 体重/日以上投与群において、胚吸収率の増加及び胎児体重の減少が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の 2/344 例の胎児に奇形（口蓋裂 1 例、臍ヘルニア 1 例）が認められた。

EMEA は、本試験における NOEL を 3 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群において、胚吸収率の増加及び胎児

---

17 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

18 経口投与試験ではないことから参考資料とした。

体重の減少が認められたことから、本試験における NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

（４）発生毒性試験（ラット、皮下投与）＜参考資料[19]＞

ラット（SD 系、雌、匹数不明）にプレドニゾロン又はその他の副腎皮質ステロイド剤（トリアムシノロンアセトニド又はコルチゾール）を皮下投与（0、12.5、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 14 及び 15 日に実施した。

50 mg/kg 体重/日以上投与群において、口蓋裂又は口蓋スリットの頻度の有意な増加が認められた。

投与したラットの半数に口蓋裂又は口蓋スリットを生じさせる用量（ED_{50}値）を副腎皮質ステロイド剤間で比較した場合、その強さは治療薬としてのステロイド活性と相関していた。プレドニゾロンの口蓋裂誘発作用に関する ED_{50}値は、デキサメタゾンの 1/20（原文：5%）であった。（参照 22）

（５）発生毒性試験（ウサギ、筋肉内投与）＜参考資料[20]＞

ウサギ（品種不明、雌 2～6 匹/群）にプレドニゾロンを筋肉内投与（1～8 mg/匹/日）し、口蓋裂誘発試験が実施された。投与を妊娠 13～16 日に行った。本試験は僅かなパラメーターについて報告されており、一群当たりの動物数及び投与期間も現行（1999 年時点）のガイドラインに準拠していない。

1 mg/匹/日（約 360 μg/kg 体重/日に相当）の投与では、胎児に口蓋裂は認められなかったが、1.5～8 mg/匹/日[21]の投与では吸収胚及び口蓋裂が認められた。（参照 3、10）

（６）発生毒性試験（ハムスター、筋肉内投与）＜参考資料[22]＞

妊娠 11 日のハムスター（系統及び匹数不明、雌）にプレドニゾロンを単回筋肉内投与（～20 mg/kg 体重）[23]し、発生毒性試験が実施された。

7～20 mg/kg 体重/日の投与では、胎児に口蓋裂の用量依存的な増加が認められた。胎児の生存数及び体重の減少が認められた。5 mg/kg 体重以下の投与群では、投与による影響は認められなかった。（参照 3）

（７）発生毒性に関する知見（ヒト）

副腎皮質ステロイド剤は、ヒトにおいては催奇形性を示さないとされている。妊婦 200 人に対するプレドニゾロンの投与により産まれた出産児は正常であった。

妊娠中にプレドニゾロン 30 mg/日を 3 日間投与された母体から産まれ、成長した 6 歳

---

19 経口投与試験ではないことから参考資料とした。
20 経口投与試験ではないことから参考資料とした。
21 参照 10 の資料では、8 mg/匹/日投与群では投与した母動物全てで胚吸収がみられ、口蓋裂は確認できなかったとされている。
22 経口投与試験ではないことから参考資料とした。
23 最低投与量は記載がなく不明である。

児（83 例）の身体的及び精神的発達は正常であったと EMEA は報告している。（参照 3）

プレドニゾロンを含む様々なグルココルチコイドのヒトに対する催奇形性に関して、各国で大規模な疫学的研究が実施されている。これらのうち、幾つかの報告は、妊娠前後（妊娠前 4 週間から妊娠 12 週）又は妊娠第 1 期（妊娠 16 週まで）に臨床用量（プレドニゾロンに関しては数 mg/kg 体重程度と推定される）のグルココルチコイドを処方された母親から生まれる子の口唇・口蓋裂の発生リスクが上昇する（無処置群と処置群における口唇・口蓋裂発生頻度のオッズ比は 1.7～6.55 であった）可能性を示唆しているが（参照 23～26）、リスクの上昇は検出されなかったとの報告もあり（参照 27）、未だ確定的な判断は下されていない。

グルココルチコイドによる口蓋裂の誘発機序については、いまだ完全には解明されていない。しかし、GR がマウスの間葉細胞や上皮細胞に発現していることから、これらの細胞が口蓋裂の形成に関与していると考えられている。（参照 28）また、生理的濃度（10^{-9}mol/L）のグルココルチコイドは、DNA 合成を促進し、ヒト及びマウスの口蓋間葉細胞の成長を刺激する。したがって、単独で、又は他のホルモン若しくは増殖因子との相互作用を介してのいずれかで、グルココルチコイドが正常な口蓋発生の非常に重要なある段階を制御することができることを考慮することが重要である。（参照 29）

８．その他の試験

（１）抗体産生能に及ぼす影響に関する知見（イヌ）

イヌ（ビーグル種、性別不明、4 頭/群）にプレドニゾロンを 3 週間経口投与し、抗体産生能に及ぼす影響が検討された。0、1 又は 10 mg/kg 体重/回を第 1 週に 1 日 2 回、第 2 週に 1 日 1 回、第 3 週では 2 日に 1 回投与した。投与 20 日後に被験動物にワクチン接種し、投与 24 日後に強毒性イヌジステンパーウイルスを感染させた。別途、ワクチン非接種下にウイルスを感染させた対照群（4 例）を設定した。

ワクチン非接種下でウイルスを感染させた対照群では、感染による典型的な臨床症状を示した。1 mg/kg 体重/回投与群では抗体産生の程度及び時間に影響はみられなかった。10 mg/kg 体重/回投与群において、抗体産生が遅延した。

病理組織学的検査では、10 mg/kg 体重/回投与群において、脾臓及びリンパ節における末梢リンパ球減少（軽度）が認められたが、1 mg/kg 体重/日投与群においては、変化は認められなかった。

EMEA は、***ex vivo***[24]において 1 mg/kg 体重/日投与群に白血球の形態変化及び末梢血リンパ球の有糸分裂促進因子の応答阻害がみられたことから、NOEL は設定できなかったが、同投与群は、***in vivo*** で強毒性ジステンパーウイルスの負荷に対し正常な免疫応答を示したと報告している。（参照 3）

---

[24] 参照 3 の資料では“***in vitro***”と記載されているが、末梢の白血球を用いて ***in vitro*** で実施したと思われることから、“***ex vivo***”と記載した。

（２）薬理作用について

① 他のグルココルチコイドとの比較

2 型 11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素（HSD）は、ミネラルコルチコイド受容体（MR）と GR の両方に結合するコルチゾールを、MR と GR に結合しないコルチゾンに変換させる。一方で、1 型 11β-HSD はこの逆反応を触媒し、肝臓や脂肪等の組織で不活性のコルチゾンを活性のあるコルチゾールに変換する。コルチゾンやプレドニゾンのような 11-ケトン基を持つ合成ステロイドは、酵素的に還元されて、対応する 11β-ヒドロキシ誘導体となって生物学的活性を発現する。（参照 5）

プレドニゾロンの薬理作用の持続時間は、短時間作用型のコルチゾールよりも長く、長時間作用型のデキサメタゾンより短い、中時間作用型である。プレドニゾロンの糖新生能は、コルチゾールの 400%、デキサメタゾンの 13%である。ミネラルコルチコイド活性はほとんど有していない。（参照 3）

健常人（男性 5 名及び女性 3 名）にコルチゾール、プレドニゾン又はデキサメタゾンを測定の 12、14 又は 24 時間前に単回経口投与し、朝 8 時における血漿中のコルチゾール、コルチコステロン、プレドニゾロン及びデキサメタゾン濃度を測定して、各剤の内因性コルチコステロン抑制作用を比較した。

ベースラインとなる内因性コルチコステロン濃度は 997±182 ng/dL、コルチゾール濃度は 17,000±1,600 ng/dL であった。投与後時間の血漿中濃度の比較から、推定される 0 時点の相対力価は、コルチゾールを 1 とすると、プレドニゾンで 1.05、デキサメタゾン 17 であった。（参照 30）

マウス乳がんウイルス（Mouse mammary tumor virus (MMTV)）のプロモーターを形質導入した GR 発現チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）をコルチゾール、プレドニゾロン、デキサメタゾンの存在下で培養して、これらグルココルチコイドの GR 活性化による DNA の転写を指標とした相対的力価が検討された。

コルチゾールのアゴニスト活性を 1 とすると、プレドニゾロンは 9、デキサメタゾンは 18 であった。（参照 31）

Wistar ラット由来胸腺細胞をコンカナバリン A で刺激し、正常な細胞呼吸に戻るのに必要なメチルプレドニゾロン、プレドニリデン、デキサメタゾン、プレドニゾロン又はベタメタゾンの量を測定して、これらのグルココルチコイドの非特異的な非ゲノム影響の相対的力価が検討された。

メチルプレドニゾロンを 1 とすると、力価の高い順から、プレドニリデンは 3.0、デキサメタゾンは 1.2、プレドニゾロンは 0.4、ベタメタゾンは 0.2 であった。（参照 32）

コルチゾールの各薬理作用に対する代表的コルチコステロイドの力価の換算値を表 11 に示した。（参照 5、33）

表 11　代表的コルチコステロイドの相対力価と同価の用量

化合物	グルココルチコイド同価の用量(mg)[a]	抗炎症力価	Na^+貯留力価	作用持続[b]	血漿中 $T_{1/2}$
コルチゾール	20	1	1	S	90 分
コルチゾン	25	0.8	0.8	S	30 分
プレドニゾロン	5	4	0.8	I	200 分
プレドニゾン	5	4	0.8	I	60 分
メチルプレドニゾロン	4	5	0.5	I	180 分
デキサメタゾン	0.75	25	0	L	200 分
ベタメタゾン	0.75	25	0	L	300 分

a：グルココルチコイド（グルコース代謝に対する作用、すなわち肝臓のグリコーゲン蓄積と糖新生）の力価は筋肉内や関節内投与後は大きく異なるので、これらの用量相関性は経口又は静脈内投与においてのみ成り立つ。

b：S：短時間（8～12 時間の生物学的半減期）、I：中間時間（12～36 時間の生物学的半減期）、L：長時間（36～72 時間の生物学的半減期）

② チロシンアミノトランスフェラーゼ活性について

ラット（Wistar 系、性別及び匹数不明）にプレドニゾロンを単回経口投与（10～100 μg/kg 体重）し、投与 2、3 及び 4 時間後の肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性を測定した。

TAT 活性は、40 μg/kg 体重以上投与群において、用量依存的な上昇が認められた。

EMEA は NOEL を 20 μg/kg 体重と設定している。（参照 3）

食品安全委員会は、40 μg/kg 体重以上投与群において、TAT 活性の上昇が認められたことから、本試験における NOEL を 20 μg/kg 体重と設定した。

TAT は、チロシンの分解及び糖新生に関与する酵素であり、グルココルチコイドは、その細胞内伝達物質である cAMP とともにそのタンパク発現を増加させる。この TAT タンパク発現はグルココルチコイド投与後速やかに生じ、TAT 活性は短時間で数倍に上昇することから、グルココルチコイド活性の指標として、TAT の活性測定が使用されている。（参照 34～38）

９．ヒトにおける知見

（１）内因性コルチゾールへの影響

プレドニゾロンやデキサメタゾン等による治療は、内因性のグルココルチコイドの産生を抑制し、血清中のコルチゾール濃度の低下の原因となる。McWhinney らの血漿中のコルチゾール及びコルチゾンの測定法に係る報告によれば、血漿中のコルチゾール及びコルチゾンの濃度の中央値（範囲）は、総コルチゾールで 233 nmol/L（範囲：100～790 nmol/L）、総コルチゾンで 54.4 nmol/L（31.1～105.6 nmol/L）、遊離コルチゾールで 2.5 nmol/L（1.2～7.0 nmol/L）、遊離コルチゾンで 3.4 nmol/L（2.2～7.0 nmol/L）であった。（参照 39）

コルチゾールは、主要な副腎皮質ホルモンで、グルコース代謝やストレスに対する反

応において中心的な役割を果たしている。コルチゾール産生は、視床下部のコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）に応答して、下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）によって調節される。一方、血清コルチゾールは、CRH 及び ACTH の両方の産生を阻害する（負のフィードバック機構）。この自己調節システムがコルチゾール産生を適切な濃度に制御している。CRH、ACTH 及びコルチゾールの相互調整機構は、生体において副腎皮質ホルモンを一定の濃度に保つ働きを持つ一つの内分泌系とみなされ、視床下部－下垂体－副腎軸と呼ばれている。

血清コルチゾール濃度の参照範囲を表 12 に示した。コルチゾールの変換係数は 27.59 であった。μg/dL から nmol/L に単位を変換するには変換係数をかけ、nmol/L からμg/dL に変換するには変換係数で除す。（参照 40）

表 12　血清中コルチゾール濃度の参照範囲

時間帯	血漿中濃度（μg/dL）
朝	7～28
午後	2～18
刺激後 [a]	≧18
抑制後 [b]	＜2

a：低用量 ACTH 刺激テスト：ACTH 250 μg を静脈内投与した前後の濃度
b：低用量デキサメタゾン抑制テスト：デキサメタゾン 1 mg を前日午後 11 時に服用後、明朝 8 時の血清コルチゾールの濃度

ヒトコルチゾールを低下させる作用でみられた最も低い IC_{50}値は、10.26±3.83 ng/mL であり、ヒトへの用量として約 2,160 μg/日（投与経路不明）に相当する。（参照 3）

ヒト（男性及び閉経前の女性、各 6 名）にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内ボーラス投与（0.6 mg/kg 体重/日）し、メチルプレドニゾロンの血漿コルチゾールへの影響が検討された。女性は、黄体期にメチルプレドニゾロンを投与され、卵胞期にベースライン測定のため採血された。

男性及び女性における投与によるコルチゾール分泌抑制に対する薬理学的パラメーターを表 13 に示した。血漿中コルチゾールを 50%抑制する血漿中メチルプレドニゾロン濃度（IC_{50}）は、男性に比べて女性では 15 倍以上も低かった。この大きな差は、男性の一人に IC_{50}が高値を示したものがいたためであるが、その一人を除外した場合でも、IC_{50}は 0.98±0.45 ng/mL となり、女性よりも 9 倍大きいままだった。（参照 41）

表 13　メチルプレドニゾロン投与後のコルチゾール分泌抑制に対する薬理学的パラメーター

パラメーター	男性 （n=5）	女性 （n=4）	p 値
R_m（ng/mL/hr）	18.0±5.9 [a]	18.0±3.7	NS
R_b（ng・hr/mL）	14.8±5.9	13.3±2.6	NS
t_z（24hr clock）	7.53±2.02	7.02±1.65	NS

k_c（hr^{-1}）	0.294±0.078	0.276±0.045	NS
IC_{50}（ng/mL）	1.69±1.64	0.11±0.09	<0.02
ABEC（ng・hr/mL）	698±297	933±348	NS
T_{IC50}（hr）	22.0±3.0	22.7±2.5	NS

a：平均±標準偏差（SD）
R_m：24 時間周期の平均コルチゾール分泌量、R_b：24 時間周期の平均コルチゾール分泌量の振幅、
t_z：24 時間周期の最高値を示した時間、kc：コルチゾールの排泄率定数、
IC_{50}：24 時間周期のコルチゾールを 50%抑制する血漿中メチルプレドニゾロン濃度、
ABEC：ベースラインと影響曲線との間の面積、
T_{IC50}：IC_{50}の濃度に減少するためのメチルプレドニゾロン濃度に対する時間、
NS：有意差なし

（２）忍容性と副作用について

経口剤及び関節注射、筋肉注射、局所投与のための注射剤があり、用量として 5 mg/ヒト/日～150 mg/ヒト/日が用いられている。10 mg/ヒトまでの用量では忍容性は良いが、それ以上の用量では副作用発現頻度が上昇する。副作用は、他の副腎皮質ホルモン剤のものと同様であり、急性の副腎機能不全、食欲亢進、肥満及び満月様顔貌が報告されている。また、小児等への長期経口投与により発育遅延があらわれることがあると報告されている。（参照 3）

明確な又は典型的なリウマチ性関節炎と診断された患者（805 例）のうち、94%の患者について平均 12 年以上にわたりフォローアップ調査を実施し、生存率や発がん率等が検討された。

フォローアップ時の死亡者数は 233 例であった。リウマチ患者のがん発生率をカナダのサスカチュワン州の 20 歳以上の死亡者のがん発生率と比較したところ、差は認められなかった。また、死亡者 227 例について、プレドニゾンを投与された患者（153 例）と投与されていない患者（74 例）で発がん率を比較したところ、プレドニゾンを投与された患者の発がん率は 11%、プレドニゾンを投与されていない患者の発がん率は 20%であった。（参照 42、43）

副腎皮質ホルモン剤の副作用として、抗炎症、抗アレルギー、免疫機能抑制（感染誘発）、副腎皮質機能不全、糖尿、消化性潰瘍、骨粗鬆症、大腿骨骨頭無菌性壊死、ミオパチー、血栓症、精神変調、浮腫、低カリウム血症、血圧上昇、催奇形性、小児発育抑制等が報告されている。（参照 5）

プレドニゾロンについて、報告されている副作用は、感染症の誘発、副腎皮質機能不全、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死、消化管出血、ミオパチー、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞等である。（参照 8、9）

１０．微生物学的影響に関する試験

グラム陽性菌 7 菌種及びグラム陰性菌 8 菌種（合計 51 分離株）に対する最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

全ての MIC 値は 64 μg/mL 以上であった。プレドニゾロンは抗菌活性を有さないと EMEA は判断している。（参照 3）

III. 国際機関等の評価

１．EMA（EMEA）の評価

EMEA は 1999 年にプレドニゾロンの評価を実施している。

EMEA は、ラットを用いた薬理試験で認められた TAT の誘導作用に基づく NOEL 0.020 mg/kg 体重に安全係数 100 を適用し、プレドニゾロンの一日摂取許容量（ADI）を 0.00020 mg/kg 体重/日（0.2 μg/kg 体重/日）と設定している。反復投与毒性試験では明確な NOEL は設定できなかったが、得られた毒性学的所見は薬理作用の延長であり、さらに長期の毒性試験を実施することにより別の毒性学的所見が得られる可能性は低い。また、ラットを用いた発生毒性試験の NOEL が 3 mg/kg 体重/日であり、設定した薬理学的 ADI の 0.0002 mg/kg 体重/日とは 15,000 倍離れていることで十分な安全域が確保されていると EMEA は報告している。（参照 3）

EMA は、2012 年にプレドニゾロンについて、馬の最大残留基準値の検討を行ったが、ADI を変更していない。（参照 6）

Ⅳ. 食品健康影響評価

馬を用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のプレドニゾロンの吸収率は44%であった。また、ヒトの薬物動態試験の結果から、経口投与時のプレドニゾロンの吸収率は少なくとも90%以上であった。プレドニゾロンは主に肝臓でプレドニゾンに代謝される。尿中代謝物として、遊離型プレドニゾン、20β-ジヒドロプレドニゾロン、20β-ジヒドロプレドニゾン等が報告されている。

牛を用いたメチルプレドニゾロンの乳房内投与による残留試験の結果から、最終投与4日後以降の組織中プレドニゾロン濃度は定量限界（最も高いもので腎臓の2.41 ng/g）未満であった。2回投与後の初回に搾乳した乳汁から最大502 ng/mLが検出された。豚を用いたプレドニゾロンの皮下投与では、投与10日後の投与部位筋肉から0.34 ng/gが検出されたが、投与20日後には定量限界（0.20 ng/g）未満となった。馬を用いたプレドニゾロンの皮下投与では、投与60日後に全ての組織において定量限界（0.2 ng/g）未満となった。また、経口投与では、最終投与1日後の濃度が最も高く、腎臓で最大31.2 ng/gが検出された。

各種遺伝毒性試験の結果、*in vitro*試験では一部陽性の結果がみられたが、*in vivo*試験の結果はいずれも陰性であったことから、プレドニゾロンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。したがって、プレドニゾロンのADIを設定することは可能であると判断された。

各種毒性試験結果から、プレドニゾロンの投与による影響は、WBCの減少、胸腺、脾臓及び副腎重量の減少、軽度から中等度の骨髄細胞の減少、肝臓のグリコーゲン蓄積等であり、いずれもプレドニゾロンのグルココルチコイド作用に基づくものであった。

ラットの18か月間発がん性試験は参考資料とされているが、9回/月の頻度で投与されたラットにおいて腫瘍の増加が認められず、EMEAはプレドニゾロンの発がん性を陰性と判断している。また、ヒトに対して医薬品として50年以上使用されている中で、プレドニゾロンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、プレドニゾロンに発がん性を示唆する証拠は得られなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胚吸収率の増加、胎児体重の減少が認められた。催奇形性は認められなかった。なお、筋肉内投与よるウサギの発生毒性試験において、1.5～8 mg/匹/日の投与では吸収胚及び口蓋裂が認められたが、1 mg/匹/日（約360 μg/kg体重/日）では認められなかった。

EMEAは、プレドニゾロン並びに同種薬効薬剤のメチルプレドニゾロン及びデキサメタゾンのADIをいずれも薬理作用としての肝臓TAT活性を基に設定している。しかし、TAT活性はプレドニゾロン等のグルココルチコイドに反応して上昇するが一時的なものであり、毒性所見との関連性が明確でないため、TAT活性からADIを求めることは適切ではないと食品安全委員会は判断した。

プレドニゾロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた発生毒性試験における胚吸収率の増加及び胎児体重の減少であり、NOAELは3 mg/kg体重/日であった。しかし、参考試験となったラットを用いた63日間又は151日間亜急性毒性試験で0.6 mg/kg体重/日の投与でWBC減少等の影響がみられていることから、ADIの設定に用いるのは適切ではないと判断した。一方で、代謝物であるプレド

ニゾンを用いたマウスの 18 か月間発がん性試験において、副腎皮質の萎縮及び変性を基に LOAEL 0.25 mg/kg 体重/日が得られている。プレドニゾンは体内でプレドニゾロンに活性化され、プレドニゾロンと同価の作用を示すと考えられることから、この LOAEL はプレドニゾロンの LOAEL とみなせると判断した。

食品安全委員会は、①LOAEL であり、この投与量で雄にグルココルチコイド作用に基づく影響が明確にみられていること、また、②雌では NOAEL が得られていること、及び③グルココルチコイド（コルチゾール）は生体内に一定の濃度で存在しており、内因性グルココルチコイドと外因性グルココルチコイドの活性の差を考慮しても 10 を超えた追加の係数は不要と考えられることから、安全係数として 10 を追加することが適当と判断した。

これらのことから、プレドニゾロンの ADI の設定に当たっては、この LOAEL に安全係数 1,000 を適用し、0.00025 mg/kg 体重/日（0.25 μg/kg 体重/日）と設定することが適当であると考えられた。

以上より、プレドニゾロンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。

プレドニゾロン　　0.00025 mg/kg 体重/日

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

表 14　EMEA（EMA）における各種試験の無影響量

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無影響量 （mg/kg 体重/日）
ラット	63 日間又は 151 日間亜急性毒性	0、0.6、2、6 （経口投与）	－ 0.6 以上：体重増加量減少、摂餌量減少、WBC 減少、胸腺重量減少、脾臓重量減少、副腎重量減少 6：骨髄細胞減少
	18 か月間発がん性	0、3（9 回、4.5 回、2 回、1 回）（経口投与）	腫瘍の増加なし
	生殖毒性	0、0.04、0.2、1 （皮下投与）	0.04 親動物： 0.2 以上：胸腺萎縮（雌雄）、脱毛（雄） 1：体重増加量及び摂餌量減少（雌雄）、脱毛（雌） 発情周期、受胎能、着床数に影響なし 胎児：影響なし
	発生毒性	0、3、30、100、200、経口投与	3 母動物：200：母体毒性 胎児： 30 以上：胚死亡の増加、胎児体重減少、奇形（30 のみ報告）
	発生毒性	0、12.5、25、50、100、皮下投与	－ 30 以上：口蓋裂及び口蓋亀裂
	発生毒性	0、1、5、25、 皮下投与（ファルネシル酸エステル）	－ 母動物：体重増加量及び摂餌量の低下 胎児：影響なし
	一般薬理	0.01～0.1、経口投与	0.02 チロシンアミノトランスフェラーゼ活性上昇
ウサギ	亜急性毒性	0.5～2.5/回を 22 回、筋肉内投与（酢酸エステル）	－ 肝毒性
	発生毒性	1.5～8 mg/匹/日 （筋肉内投与）	－ 口蓋裂（1 mg/匹/日では誘導されなかった。）
	発生毒性	1.5～4 （筋肉内投与）	－ 口蓋裂
ハムスター	発生毒性	7～20 （単回筋肉内投与）	5 生存胎児数の低下、胎児体重の低下、口蓋裂
モルモット	亜急性毒性	2.2/回を 8 回（筋肉内投与）（酢酸エステル）	－ 体重増加量の低下、Ht 及び Hb の増加、骨ミネラル濃度の低下
	亜急性毒性	0、1、10 （飲水投与）	
	24 週間亜急性毒性	0、10、100 （混餌投与）	

イヌ	6 週間亜急性毒性	0、2.5、5 （経口投与）	－ 尿量並びに尿中ナトリウム及びカリウム濃度の増加、尿比重の低下、肝臓に糖原沈着、副腎皮質の萎縮
ADI 設定根拠			NOEL：0.02 SF：100
ADI 設定根拠資料			一般薬理試験（TAT 活性）
ADI			0.0002

―：設定せず

＜別紙１：代謝物名称及び略称＞

名称、略称	化学名
プレドニゾン	17,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione
20β-ジヒドロプレドニゾロン	11β,17,20β,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3-one
6β-ヒドロキシプレドニゾロン	6β,11β,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione
20β-ジヒドロプレドニゾン	17,20β,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,11-dione
コルチゾール	11β,17,21-trihydroxypregna-4-ene-3,20-diene

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称等	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
BMI	Body Mass Index
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CL	クリアランス値
C_{max}	最高血中濃度
CRH	コルチコトロピン放出ホルモン
ED_{50}	半数有効量
EMA（EMEA）	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
GR	グルココルチコイド受容体
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
HSD	ヒドロキシステロイド脱水素酵素
LD_{50}	半数致死量
IARC	The International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
IC_{50}	50%阻害濃度
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析法
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MR	ミネラルコルチコイド受容体
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T_{max}	最高薬物濃度到達時間
V_{ss}	定常状態における分布容積
WBC	白血球数

＜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 日付厚生労働省告示第 499 号）.
2. The Merck Index, 15th Ed., 2013.
3. EMEA: PREDNISOLONE (as free alcohol), Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1999.
4. 第十六改正日本薬局方解説書, 日本薬局方解説書編集委員会編. 廣川書店, 2011.
5. Schimmer BP and Funder JW：第 42 章　副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイド類および副腎皮質の薬理学, グッドマン・ギルマン薬理書・第 12 版－薬物の治療の基礎と臨床－, 下巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 廣川書店, 2003 年.
6. EMA: Prednisolone. European public MRL assessment report (EPMAR), 2013.
7. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ, 動物用医薬品等データベース.
8. 塩野義製薬株式会社. 医薬品添付文書“プレドニン®錠 5 mg”, 2015 年 6 月改訂（第 21 版）.
9. 塩野義製薬株式会社. 医薬品添付文書“水溶性プレドニン® 10 mg、水溶性プレドニン® 20 mg、水溶性プレドニン® 50 mg”, 2015 年 3 月改訂（第 14 版）.
10. 社団法人日本動物薬事協会：プレドニゾロン, 動物用医薬品再評価資料, 1976（非公開）.
11. 藤田製薬株式会社：プレドニゾロンの豚における血中濃度試験成績（年数、ページ数記載なし、資料名不明）（非公開）.
12. Milsap RL, Plaisance KI, Jusko WJ: Prednisolone disposition in obese men. Clinical pharmacology and therapeutics, 1984 Dec; 36(6): 824-831.
13. 株式会社　京都動物検査センター：プレドニゾロン注射剤（皮下注射）の豚における残留性試験, 試験報告書, 2010; 1-34（非公開）.
14. 財団法人　畜産生物科学安全研究所：平成 23 年度動物用医薬品の使用基準・休薬期間設定のための残留試験委託事業, 事業メニュー動物用医薬品の残留試験②, プレドニゾロンを有効成分とする注射剤（馬）, 試験報告書, 2012; 1-48（非公開）.
15. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Comparative carcinogenic activity of prednimustine, chlorambucil, prednisolone and chlorambucil plus prednisolone in Sprague-Dawley rats. Archiv für Geschwulstforschung, 1985; 55(6):429-442.
16. Berger MR, Habs M, Schmähl D: Long-term toxicology effects of prednimustine in comparison with chlorambucil, prednisolone, and chlorambucil plus prednisolone in Sprague-Dawley rats. Seminars in Oncology, 1986 Mar; 13(1 Suppl 1): 8-13.
17. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1999.
18. EMEA: METHYLPREDNISOLONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2001.
19. IARC: Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-113, 2015; 1-16.
20. Weisburger EK: Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer

chemotherapeutic agents. Cancer, 1977 Oct; 40(4 Suppl): 1935-1949.
21. Dillberger JE, Cronin NS, Carr GJ: Prednisone is not a mouse carcinogen. Toxicologic Pathology, 1992; 20(1): 18-26.
22. Watanabe C, Yasuo ISHIZUKA Y, Tetsuji NAGAO T: Palatal Slit and Cleft Palate in Rats Treated with Glucocorticoids II. Comparative Teratogenicity of Prednisolone, Triamcinolone Acetonide and Hydrocortisone. Congenital Anomalies, 1995 Mar: 35(1): 133–140.
23. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. Teratology, 1998 Jul; 58(1): 2-5.
24. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000 Dec; 62(6): 385-392.
25. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2003 Dec; 67(12): 968-970.
26. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ: Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. American journal of obstetrics and gynecology, 2007 Dec;197(6):585.e1-7.
27. Czeizel AE, Rockenbauer M: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. Teratology, 1997 Nov; 56(5): 335-340.
28. Abbott BD, McNabb FM, Lau C: Glucocorticoid receptor expression during the development of the embryonic mouse secondary palate. Journal of craniofacial genetics and developmental biology, 1994 Apr-Jun; 14(2): 87-96.
29. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, Paolillo R, Valerio A, Vesce F, et al: Use of Glucocorticoids in Pregnancy, 2010 Nov; 16(32): 3616-3637.
30. Meikle AW, Tyler FH: Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. American Journal of Medicine, 1977 Aug; 63(2): 200-207.
31. Tanaka H, Hirano F, Nomura Y, Miura T, Makino Y, Fukawa E, et al: Relative glucocorticoid potency revisited. Rheumatology international, 1994; 14(1): 9-12.
32. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. Biochemical Pharmacology, 1999 Jul 15; 58(2): 363-368.
33. Adrenal Cortical Steroids. In Drug Facts and Comparisons. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.: 122-128, 1997.
34. Lin ECC, Knox WE: Adaptation of the rat liver tyrosine-α-ketoglutarate transaminase. Biochimica et Biophysica Acta, 1957 Octo; 26(1): 85-88.
35. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, Bao D, et al.: Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With

Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. Diabetes, 2005; 54(6): 1846-1853.
36. Pittner RA, Fears R, Brindley DN: Effects of cyclic AMP, glucocorticoids and insulin on the activities of phosphatidate phosphohydrolase, tyrosine aminotransferase and glycerol kinase in isolated rat hepatocytes in relation to the control of triglycerol synthesis and gluconeogenesis. The Biochemical Journal, 1985; 225(2): 455-462.
37. Schmid E, Schmid W, Jantzen M, Mayer D, Jastorff B, Schütz G: Transcription activation of the tyrosine aminotransferase gene by glucocorticoids and cAMP in primary hepatocytes. European journal of biochemistry/ FEBS., 1987 Jun 15; 165(3): 499-506.
38. S Hashimoto, W Schmid, G Schütz: Transcriptional activation of the rat liver tyrosine aminotransferase gene by cAMP. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1984 Nov; 81(21): 6637–6641.
39. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JP, Pretorius CJ: Measurement of cortisol, cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2010 Oct 15; 878(28): 2863-2869.
40. Griffing GT: Serum Cortisol. Medscape Reference. Drugs, Diseases & Procedures. Updated: Mar 11, 2014. Available from: http://emedicine.medscape.com/artivle/2088826-overview.
41. Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, Donovan K, Middleton E Jr, Ferry JJ, et al: Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical pharmacology and therapeutics, 1993 Oct; 54(4): 402-414.
42. IARC: IARC Summaries and Evaluations, PREDNISONE (Group3), IARC Summary and Evaluation, 1987; S7, 326-330
43. Fries JF, Bloch D, Spitz P, Mitchell DM: Cancer in rheumatoid arthritis: a prospective long-term study of mortality. The American journal of medicine, 1985 Jan 21; 78(1A): 56-59.