

農薬評価書

ミクロブタニル (第4版)

2020年4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	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) マウス<参考資料>	13
(3) 泌乳ヤギ	14
(4) 産卵鶏	17
2. 植物体内運命試験	18
(1) 小麦①	18
(2) 小麦②	19
(3) りんご	20
(4) ぶどう①	20
(5) ぶどう②	21
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験	21
(2) 土壌吸着試験①	22
(3) 土壌吸着試験②	22
(4) 土壌溶脱性試験	22
4. 水中運命試験	23
(1) 加水分解試験	23
(2) 水中光分解試験	23
5. 土壌残留試験	23
6. 作物等残留試験	24

(1) 作物残留試験	24
(2) 畜産物残留試験（泌乳牛）	24
(3) 畜産物残留試験（産卵鶏）	25
(4) 推定摂取量	25
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	30
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	30
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	32
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	35
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	36
(4) 2年間発がん性試験（ラット）	36
(5) 18か月間発がん性試験（マウス）	37
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	37
(2) 発生毒性試験（ラット）	38
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	39
13. 遺伝毒性試験	39
14. その他の試験	41
(1) 繁殖能に対する影響検討試験（ラット）	41
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	54
・別紙2：検査値等略称	55
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	56
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	62
・別紙5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）	64
・別紙6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）	66
・別紙7：推定摂取量	67
・参照	69

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2008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（厚生労働省発食安第0325016号）、関係書類の接受（参照2～7）
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（報告）
- 2009年 3月 26日 から4月24日 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 5月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 5月 21日 第286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8）
- 2012年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照9）

－第2版関係－

- 2010年 11月 24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：トマト及びミニトマト）
- 2010年 12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1210第2号）、関係書類の接受（参照10～12）
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 8月 11日 第395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13）
- 2012年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照14）

－第3版関係－

- 2016年 4月 20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬の登録申請の連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しそ）
- 2016年 10月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食1011第8号）
- 2016年 10月 18日 関係書類の接受（参照15～16）
- 2016年 10月 25日 第627回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 12月 5日 第59回農薬専門調査会評価第二部会

2017年 1月 25日 第144回農薬専門調査会幹事会
 2017年 2月 14日 第638回食品安全委員会（報告）
 2017年 2月 15日 から3月16日まで 国民からの意見・情報の募集
 2017年 3月 22日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2017年 3月 28日 第644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22）

－第4版関係－

2019年 11月 27日 インポートトレランス設定の要請（ラズベリー、パパイヤ等）
 2020年 2月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価につ
 いて要請（厚生労働省発生食第0213第7号）、関係書類の接
 受（参照23～31）
 2020年 2月 18日 第773回食品安全委員会（要請事項説明）
 2020年 4月 21日 第780回食品安全委員会（審議）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2008年3月31日まで)

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

(2009年5月21日まで)

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

* : 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
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲
小野 敦

三枝順三
代田眞理子
清家伸康
中島美紀

長野嘉介
林 真
本間正充
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)
平塚 明 (座長代理)
堀本政夫 (座長代理)
相磯成敏
小澤正吾

栞形麻樹子
佐藤 洋
清家伸康
豊田武士
林 真

平林容子
本多一郎
森田 健
山本雅子
若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)
小野 敦 (座長代理)
納屋聖人 (座長代理)
腰岡政二
杉原数美

高木篤也
中島美紀
中島裕司
中山真義
根岸友恵

八田稔久
福井義浩
本間正充
美谷島克宏
義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)

加藤美紀
川口博明

高橋祐次
塚原伸治

與語靖洋（座長代理）
石井雄二
太田敏博

久野壽也
篠原厚子
代田眞理子

中塚敏夫
増村健一
吉田 充

<第 59 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 144 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

永田 清

松本清司

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「ミクロブタニル」(CAS No.88671-89-0)について、各種資料等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(ラズベリー、パパイヤ等)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、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ミクロブタニル投与による影響は主に肝臓(絶対及び比重量増加等)及び長期投与における精巣(萎縮等:ラット)に認められた。発がん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、妊娠率及び出産率の低下が認められた。

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ミクロブタニル(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/発がん性併合試験の2.49 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0.024 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

ミクロブタニ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の31.3 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に影響がみられない用量における胎児死亡率の上昇であったことから、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)については、これを根拠として、安全係数100で除した0.31 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240 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した2.4 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：ミクロブタニル

英名：myclobutanil (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

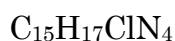
英名：(RS)-2-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexanenitrile

CAS (No. 88671-89-0)

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

英名：α-butyl-α-(4-chlorophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-propanenitrile

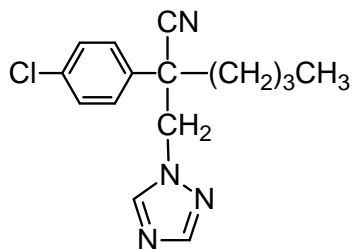
4. 分子式



5. 分子量

288.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

ミクロブタニルは、ロームアンドハース社 (現 ダウ・アグロサイエンス社) により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、菌類の細胞の構成成分であるエルゴステロール生合成の過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻

害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

我が国では 1990 年に初めて農薬登録された。海外では米国、豪州等で登録されている。

今回、インポートトレランス設定（ラズベリー、パパイヤ等）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] は、マイクロブタニルのクロロフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[chl- ^{14}C]マイクロブタニル」という。）及びトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]マイクロブタニル」という。）並びに代謝物 M3 及び M4 のトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]代謝物 M3」及び「[tri- ^{14}C]代謝物 M4」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）からマイクロブタニルの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 2 匹）に、[chl- ^{14}C]マイクロブタニルを 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を 1,000 ppm で 14 日間混餌投与後、[chl- ^{14}C]マイクロブタニルを高用量で単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中、全血中とも投与後 1 時間で C_{\max} に達した。血漿及び全血中濃度は、二相性の減衰を示し、単回経口投与後の血漿中における $T_{1/2}$ (α 相) は、全血中の約 3 倍であった。（参照 3、4、7）

表 1 血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口投与		反復経口投与	
	血漿	全血	血漿	全血
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) *	19.6	26.2	23.8	19.9
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	5.25	1.61	1.97
	β 相	25.7	38.5	31.5
AUC (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	246	276	226	289

* : T_{\max} は 1 時間であった。

b. 吸収率

静脈内投与時及び経口投与時の尿中排泄率の比から算出した吸収率は、1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）単回経口投与群、高用量単回経口投与群及び反復経口投与群でそれぞれ 101%～110%、99.8%～115%及び 89.2%～111%であった。

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雄 2 匹）に、[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを高用量で単回経口投与、又は反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回投与群、反復投与群のいずれにおいても、標識体投与 1 時間後における組織中濃度が最も高かったが、単回投与群の肝臓のみ、投与 6 時間後に C_{max} に達した。

単回投与群の投与 1 時間後に血漿中放射能濃度（19.6 μg/g）より高かった組織は肝臓（56.6 μg/g）、腎臓（34.9 μg/g）、副腎（41.1 μg/g）及び全血（26.1 μg/g）であった。反復投与群においては、標識体投与 1 時間後に肝臓（154 μg/g）、脾臓（94.5 μg/g）、腎臓（70.5 μg/g）、副腎（62.2 μg/g）及び甲状腺（32.0 μg/g）で放射能濃度が高く、いずれの組織でも単回投与より反復投与で放射能濃度が高かった。

単回投与群、反復投与群のいずれにおいても、放射能は二相性の減衰を示しながら速やかに消失し、投与 96 時間後の組織中濃度は単回投与群で 2.2 μg/g 以下、反復投与群で 4.2 μg/g 以下となった。

また、排泄試験-1 [1. (1)④a.]における経口投与群の、試験終了時（標識体投与 96 時間後）の組織中放射能濃度を測定したところ、いずれの組織中でも 0.24%TRR 以下であったことから、ミクロブタニルは、組織への蓄積性は低いと考えられた。

（参照 3、4、7）

b. 分布-2

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[tri-¹⁴C]ミクロブタニルを 30 mg/匹（150 mg/kg 体重）で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 4 日後の雄では小腸（19.0 μg/g）、大腸（17.0 μg/g）、肝臓（4.52 μg/g）及び腎臓（3.43 μg/g）の放射能濃度が高かったが、投与 7 日後には小腸（7.26 μg/g）、大腸（2.94 μg/g）、肝臓（2.19 μg/g）及び腎臓（3.72 μg/g）とも減少又は同程度であった。雌では投与 4 日後に小腸（9.36 μg/g）及び大腸（3.97 μg/g）以外は 0.6 μg/g 未満であり、雄よりも放射能濃度が低かった。投与 7 日後には小腸（1.01 μg/g）及び大腸（0.85 μg/g）とも減少した。（参照 3、4、7）

③ 代謝物同定・定量

排泄試験-2 [1. (1)④b.]で得られた尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

排泄物中における未変化のミクロブタニルは 0.5%TRR～6.6%TRR であった。

雌雄とも、尿及び糞中に代謝物 M2、M3、M4、M5、M6 及び M7 が存在したが、雌では代謝物 M7 が尿中で 61.6%TRR～65.6%TRR、糞中で 56.3%TRR～83.7%TRR を占め、そのほかに 10%TRR 以上存在したのは尿中では代謝物 M6、糞中では代謝物 M3 のみであった。雄では各代謝物の存在量に雌ほどの差は認めら

れず、代謝物 M7 の存在量は尿中で 11.8%TRR～12.1%TRR、糞中で 9.4%TRR～22.5%TRR であった。（参照 3、4、7）

④ 排泄

a. 排泄-1

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は反復経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間以内の尿中（ケージ洗浄液を含む。）及び糞中に排泄された放射能は、静脈内投与で 76.0%TAR～82.0%TAR、経口投与で 81.8%TAR～96.7%TAR であった。そのうち静脈内投与で 87%、経口投与で 75%～94%が投与後 48 時間以内に排泄された。投与方法、投与量、性別にかかわらず尿及び糞中への排泄量は同程度であり、投与後 96 時間で尿中排泄が 35.3%TAR～48.4%TAR、糞中排泄が 31.6%TAR～45.6%TAR であった。（参照 3、4、7）

b. 排泄-2

SD ラット（雌雄各 4 匹）に、[tri-¹⁴C]ミクロブタニルを 30 mg/匹（150 mg/kg 体重）で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与放射能は投与後 24 時間で尿及び糞中に雄で 61.6%TAR、雌で 86.5%TAR が排泄され、投与後 7 日の尿及び糞中への排泄率は 88.8%TAR～101%TAR であった。呼気中への排泄は投与後 7 日で 0.01%TAR 未満であった。投与後 7 日の尿中及び糞中の排泄はそれぞれ 35.8%TAR～39.0%TAR 及び 49.8%TAR～65.1%TAR であった。（参照 3、4、7）

(2) マウス<参考資料¹>

ICR マウス（一群雌雄各 3 匹）に、非標識ミクロブタニルを 14 日間混餌投与後、[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験群ごとの検体投与量については表 2 に示されている。

表 2 試験群ごとの検体投与量

試験群	非標識体投与量	平均検体摂取量	標識体投与量
I 群	10 ppm	雄：2.0 mg/kg 体重 雌：2.1 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重
II 群	100 ppm	雄：21.8 mg/kg 体重 雌：22.8 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重
III 群	1,000 ppm	雄：217 mg/kg 体重 雌：218 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重

¹ 単回投与による試験が未実施であり、また、一群の動物数がガイドラインを満たしていないため、参考資料とした。

① 吸収

血中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

いずれの群でも T_{max} (α 相) は標識体投与後 1 時間以内であり、 C_{max} の値は投与量に比例していた。血中濃度は二相性の減衰を示し、I 群の雄を除くと、消失速度はほぼ同様であった。(参照 3、4、7)

表 3 血中薬物動態学的パラメータ

試験群	I 群		II 群		III 群		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T_{max} (hr)	0.5	0.25	0.5	1	1	1	
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.36	0.37	6.49	5.26	34.4	41.9	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	0.83	0.88	0.87	0.64	—*	0.63
	β 相	30.1	8.3	6.9	11.2	6.2	6.0

* : III 群の雄では、血中濃度は二相性の減衰を示さなかった。

② 肝臓への分布

投与 1 時間後の血漿、全血及び肝臓中放射能濃度を比較した。

I ~ III 群で雌雄とも血漿及び全血中放射能濃度は同じであった。

肝臓中濃度に性差はなく、肝臓中濃度/全血中濃度比は I 群、II 群及び III 群でそれぞれ 9.1~11.1、6.6~6.8 及び 3.9~4.5 となり、投与量が高くなるほど値が低下した。(参照 3、4、7)

③ 代謝物同定・定量

マイクロブタニルは広範に代謝され、排泄物中において未変化のマイクロブタニルは 1% TAR ~ 7% TAR 認められた。

排泄物中放射能の 10% TRR 以上を占める成分が雌雄とも 3~4 種類存在した。代謝物の種類に、投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 3、4、7)

④ 排泄

標識体投与後 96 時間で、80.9% TAR ~ 107% TAR が尿 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中に排泄された。

投与後 96 時間の尿中 (ケージ洗浄液を含む) への排泄は 40.6% TAR ~ 57.2% TAR、糞中への排泄は 31.0% TAR ~ 52.5% TAR とほぼ同程度であり、投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 3、4、7)

(3) 泌乳ヤギ

① 分布

泌乳ヤギ（アルパイン種、頭数不明）に、[tri-¹⁴C]ミクロブタニルを 24 mg/kg 飼料相当又は[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを 14 mg/kg 飼料相当で 5 日間経口投与して、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 6～7 時間後に動物をと殺して採取した。

乳汁及び可食部組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

標識体の違いにかかわらず残留放射能は肝臓及び腎臓で高く、乳汁及び筋肉では 0.08 µg/g 未満であった。（参照 17）

表 4 乳汁及び可食部組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 飼料相当)	放射能濃度
[tri- ¹⁴ C] ミクロブタニル	24	肝臓(0.918)、腎臓(0.518)、筋肉(横腹部：0.063、腰部：0.061)、脂肪(皮下：0.040、腎周囲：0.035、大網：0.027)、乳汁(0.031～0.079)
[chl- ¹⁴ C] ミクロブタニル	14	肝臓(0.487)、腎臓(0.206)、筋肉(腰部：0.024、横腹部：0.023)、脂肪(腎周囲：0.020、皮下：0.017、大網：0.016)、乳汁(0.010～0.033)

② 代謝

分布試験 [1.(3)①] において得られた乳汁及び可食部組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁及び可食部組織における代謝物は表 5 に示されている。

未変化のミクロブタニルは肝臓にのみ僅かに認められた。標識体の違いにかかわらず主な成分は乳汁、筋肉及び脂肪では代謝物 M4、肝臓及び腎臓では代謝物 M7+M15 及び M4 で、いずれも 10%TRR を超えて認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物として乳汁で M5 及び M6、肝臓で M2 及び M3、腎臓で M3 及び M6、筋肉で M6、脂肪で M7+M15 が認められた。（参照 17）

表5 乳汁及び可食部組織における代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 飼料相当)	試料	マイクロブ タニル	代謝物 ^d
[tri- ¹⁴ C] マイクロブタ ニル	24	乳汁 ^a	ND	M4(45.0)、M6(13.6)、M5(10.4)、M7+M15 (3.7)、M2(3.4)、M3(0.6)、M16(0.5)、未同 定化合物(18.6)
		乳汁 ^b	ND	M4(28.3)、M6(8.2)、M5(7.4)、M2(5.4)、 M3(0.9)、M7+M15(0.7)、未同定化合物(36.5)
		肝臓	2.1	M7+M15(43.0)、M4(16.0)、M3(14.8)、 M2(12.1)、M16(4.0)、M6(1.9)、M17(0.6)、 M5(0.3)、未同定化合物(3.2)
		腎臓	ND	M7+M15(44.1)、M4(13.6)、M3(12.6)、 M6(10.6)、M16(9.6)、M2(4.7)、M5(1.5)、 M14(0.4)、未同定化合物(3.8)
		筋肉 ^c	ND	M4(44.0)、M6(11.6)、M7+M15(3.3)、 M2(0.8)、M16(0.4)、未同定化合物(22.9)
		脂肪 ^c	ND	M4(35.0)、M7+M15(10.9)、M6(5.0)、 M3(2.3)、M16(1.8)、未同定化合物(19.0)
[chl- ¹⁴ C] マイクロブタ ニル	14	乳汁 ^a	ND	M4(57.8)、M5(11.9)、M2(6.5)、M6(5.5)、 未同定化合物(13.4)
		乳汁 ^b	ND	M4(49.3)、M2(6.4)、M5(5.7)、M6(4.4)、 M3(0.6)、M7+M15(0.5)、M14(0.3)、 M16(0.2)、未同定化合物(20.3)
		肝臓	6.0	M7+M15(34.8)、M4(25.0)、M2(15.6)、 M5(4.9)、M16(3.0)、M6(1.2)、M3(0.2)、 M17(0.2)、未同定化合物(5.1)
		腎臓	ND	M7+M15(43.7)、M3(24.3)、M4(17.2)、 M16(4.4)、M6(4.2)、M2(2.5)、M5(2.2)、 M14(0.1)、未同定代謝物(1.3)
		筋肉 ^c	ND	M4(80.0)、M6(6.1)、M2(3.6)、未同定化合物 (6.3)
		脂肪 ^c	ND	M4(39.1)、M7+M15(4.8)、M6(0.9)、未同定 化合物(23.1)

a: 投与1日後に採取

b: 投与5日後に採取

c: 部位は不明

d: JMPR 評価書では、代謝物 M4 (RH-9090) の抱合体が硫酸又はグルクロン酸抱合体として分けられていないため、本評価書ではそれらを合わせて「M7+M15」と記載した。

ND: 検出されず

③ 排泄

分布試験 [1.(3)①] において得られた尿及び糞を試料として排泄試験が実施された。

投与放射能の排泄は速やかで、最終投与 6~7 時間後までに 49.4%TAR~57.6%TAR が尿中に、21.6%TAR~21.9%TAR が糞中に排泄された。ケージ洗浄液中には 1.26%TAR~7.86%TAR の放射能が認められた。(参照 17)

(4) 産卵鶏

① 分布

産卵鶏（レグホン種、一群雌 3 羽）に、[chl-¹⁴C]ミクロブタニルを 110 mg/kg 飼料相当で 7 日間カプセル経口投与又は[tri-¹⁴C]代謝物 M3 及び[tri-¹⁴C]代謝物 M4 をそれぞれ 18 mg/kg 飼料相当及び 82 mg/kg 飼料相当で混合し 7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。可食部組織は最終投与 24 時間後に動物をと殺して採取し試料とした。

可食部組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

いずれの標識体においても残留放射能濃度は肝臓で最も高く、胸筋、大腿筋及び脂肪では 0.08 µg/g 未満であった。（参照 17）

表 6 可食部組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体及び投与量 (mg/kg 飼料相当)	放射能濃度
[chl- ¹⁴ C]ミクロブタニル：110	肝臓(0.52)、腎臓(0.32)、胸筋(0.060)、大腿筋(0.056)、脂肪(0.017)
[tri- ¹⁴ C]代謝物 M3：18、[tri- ¹⁴ C]代謝物 M4：82 の混合物	肝臓(0.31)、腎臓(0.16)、胸筋(0.077)、大腿筋(0.065)、脂肪(0.010)

② 代謝

分布試験 [1.(4)①] において得られた卵及び可食部組織を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

卵及び可食部組織における代謝物は表 7 に示されている。

[chl-¹⁴C]ミクロブタニル投与群では、未変化のミクロブタニルは脂肪で 67.2%TRR 認められた。主な代謝物は卵及び腎臓で M4、胸筋及び大腿筋で M3 であった。ほかに卵で代謝物 M3 及び M19 が 10%TRR を超えて認められた。

[tri-¹⁴C]代謝物 M3 及び[tri-¹⁴C]代謝物 M4 の混合物投与群では、主要成分は卵、腎臓及び肝臓で M4、胸筋及び大腿筋で M3、脂肪で M2 及び M4 であった。ほかに卵で代謝物 M19 が 10%TRR を超えて認められた。（参照 17）

表 7 卵及び可食部組織における代謝物 (%TRR)

標識体及び投与量 (mg/kg 飼料/日)	試料	親化合物	代謝物
[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル : 110	卵	ND	M4(35.6)、M19(12.3)、M3(10.4)、 M7(4.7)、M6(4.4)、未同定化合物(2.3)
	脂肪	67.2	M2(9.5)、未同定化合物(2.4)
	胸筋	4.0	M3(72.0)、M4(4.0)、M7(4.0)
	大腿筋	2.0	M3(61.0)、M6(8.0)、M7(5.0)、未同定化 合物(6.0)
	腎臓	11.5	M4(14.9)、M6(2.7)、未同定化合物(118)
	肝臓	4.8	M4(3.9)、M7(2.2)、未同定化合物(61.4)
[tri- ¹⁴ C]代謝物 M3 : 18、 [tri- ¹⁴ C]代謝物 M4 : 82 の 混合物	卵	M4 : 47.2 M3 : 4.9	M19(11.8)、M6(6.9)、M7(1.0)、未同定化 合物(5.3)
	脂肪	M4 : 18.2	M2(21.3)、未同定化合物(12.6)
	胸筋	M3 : 57.0	M7(6.0)、M6(3.0)、未同定化合物(16.0)
	大腿筋	M3 : 49.0	M7(5.0)、M6(3.0)、未同定化合物(13.0)
	腎臓	M4 : 20.8	M6(2.5)、未同定化合物(100.8)
	肝臓	M4 : 11.2	M6(1.8)、未同定化合物(91)

ND : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦 (品種不明) に、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニルを 280 g ai/ha の用量で茎葉処理して、植物体内運命試験が実施された。処理時期及び試料採取時期は表 8 に示されている。

表 8 小麦への処理時期及び試料採取時期

試験区	標識体	処理時期	試料採取時期*
I	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル	成長段階 10	41 日後
II	[tri- ¹⁴ C]マイクロブタニル	成長段階 5、7	68 日後
III	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル	成長段階 6、10	43 日後

注) * : 最終処理後日数

成長段階 5 : 茎伸長開始期、6 : 第 1 節期、7 : 第 2 節期、10 : 穂ばらみ期

小麦試料中の放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

標識体によって総残留放射能の組成に相違が認められたが、これはトリアゾール環のみを含む代謝物 M12 及び M13 が生じたことによると考えられた。

代謝物として試験区 I の穀粒及び茎で M4、試験区 II の穀粒で M12 及び M13、茎で M4 及び M13、試験区 III の茎で M8 及び M9 が 10%TRR を超えて認められた。

(参照 3)

表 9 小麦試料中の放射能分布及び代謝物

試験区	I		II		III
試料	穀粒	茎	穀粒	茎	茎
総残留放射能 (mg/kg)	0.09	3.20	3.57	2.76	68.6
マイクロブタニル	10.5	29.5	0.4	28.7	46.9
M3	3.7	6.2	2.4	4.9	1.0
M4	24.7	33.3	7.1	16.3	2.7
M8	3.8	1.9	0.5	1.3	10.1
M9	6.3	5.9	1.3	5.8	22.1
M12	—	—	51.3	1.2	—
M13	—	—	25.4	15.5	—
未同定	51.1	23.2	11.6	26.4	17.2

注) —：検出されず
 マイクロブタニル、代謝物の値は放射能残留量 (%TRR)

(2) 小麦②

小麦 (品種：Wanser、Riyo) の植物体 (の切断部又は根部) を、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル 42 mg/L 又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニル 64 mg/L を含む栄養液に浸漬して、植物体内運命試験が実施された。

浸漬部位及び処理日数は表 10 に示されている。

表 10 小麦への浸漬部位及び処理日数

試験区	浸漬部位	処理日数
I	切断小麦苗 (根元で切断したもの)	5 日
II	完全苗	11 日
III	切断穂 (穂の下 5 cm で切断したもの)	13 日

小麦試料中のマイクロブタニル及び代謝物は表 11 に示されている。

いずれの条件下でも未変化のマイクロブタニルが 62%TRR 以上存在し、標識体によって代謝物に差は認められなかった。試験区 II では代謝物 M8 及び M9、試験区 III では代謝物 M9 が 10%TRR を超えて認められた。(参照 3)

表 11 小麦試料中のマイクロブタニル及び代謝物 (%TRR)

試験区	I		II		III	
	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]
マイクロブタニル	73	72	62	71	73	75
M4	6	6	2	2	5	4
M8	5	5	15	10	—	—
M9	5	7	15	11	16	18
未抽出残渣	0.5	0.4	2	1	1	1

注) —：検出されず

(3) りんご

りんご（品種：McIntosh）樹に、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニルを 240 g ai/ha の用量で、約 1 週間間隔で 10 回散布し、最終散布 14 日後に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中の放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

全果実及び搾りかすでは未変化のマイクロブタニルが最も多い成分であったが、果汁中では未変化のマイクロブタニルよりも代謝物 M4 及び M9 が多く存在した。（参照 3、7）

表 12 りんご試料中の放射能分布及び代謝物

標識体	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル			[tri- ¹⁴ C]マイクロブタニル		
	全果実	果汁	搾りかす	全果実	果汁	搾りかす
総残留放射能 (mg/kg)	0.48	0.15	1.00	0.32	0.12	0.66
マイクロブタニル	48.5	21.7	54.9	48.7	23.8	56.0
代謝物 M3	1.8	1.3	1.9	2.9	1.2	3.4
M4	11.5	26.5	7.9	11.5	24.7	7.6
M9	23.7	40.7	19.7	20.9	30.0	18.3

注) マイクロブタニル、代謝物の値は放射能残留量 (%TRR)

(4) ぶどう①

ぶどう（品種不明）に、[chl-¹⁴C]マイクロブタニルを 50.4 g ai/ha の用量で、又は [tri-¹⁴C]マイクロブタニルを 50.0 g ai/ha の用量で、6～8 日間隔で 5 回散布し、各回処理後及び最終散布 7 日後（収穫期）に収穫した果実及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中の放射能分布は表 13 に示されている。

収穫期の全果実、果汁、搾りかす及び茎葉中では未変化のマイクロブタニルがそれぞれ 66%TRR、26%TRR～33%TRR、71%TRR～72%TRR 及び 47%TRR～49%TRR 存在し、果汁及び茎葉では比較的少なかった。

全果実、果汁、搾りかす及び茎葉中ではそれぞれ代謝物 M3、M4 及び M9 が存在した。全果実及び搾りかすではこれらの代謝物で 10%TRR 以上を占めるものはなかったが、果汁中では代謝物 M4 が 14%TRR～23%TRR、代謝物 M9 が 17%TRR～24%TRR 存在し、茎葉中では代謝物 M4 が 11%TRR～12%TRR、代謝物 M9 が 16%TRR～17%TRR であった。（参照 3、7）

表 13 ぶどう試料中の放射能分布 (mg/kg)

標識体	[chl- ¹⁴ C]マイクロブタニル			[tri- ¹⁴ C]マイクロブタニル		
	全果実	果汁	搾りかす*	全果実	果汁	搾りかす*
第 1 回散布後	0.047	/	/	0.090	/	/
第 5 回散布後	0.38	/	/	0.31	/	/
収穫期	0.32	0.042	0.97	0.24	0.034	0.91

注) / : 分析せず * : 生 (非乾燥) 試料

(5) ぶどう②

ぶどう (品種 : Dechaunac) の植物体を、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル 4.6 mg/L 又は [tri-¹⁴C]マイクロブタニル 3.5 mg/L を含む栄養液で 7 日又は 16 日間水耕栽培し、植物体全体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中のマイクロブタニル及び代謝物は表 14 に示されている。

未変化のマイクロブタニルが 36%TRR~55%TRR 存在し、標識位置の相違によって代謝物に差は認められなかった。いずれの条件下でも代謝物 M9 が 10%TRR を超えて認められた。(参照 3、7、15)

表 14 ぶどう試料中のマイクロブタニル及び代謝物 (%TRR)

試験区	7 日間栽培		16 日間栽培	
	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[chl- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]
マイクロブタニル	36	38	55	51
代謝物 M4	8	4	7	8
M9	11	11	11	14
極性代謝物	13	15	1	1
未抽出残渣	12	11	15	14

植物におけるマイクロブタニルの主要代謝経路は、 α -ブチル基の水酸化による代謝物 M4 の生成とそれに続く代謝物 M4 のグルコース抱合による代謝物 M9 の生成、及び代謝物 M9 のマロニル抱合による代謝物 M8 の生成、並びに代謝物 M4 のさらなる酸化による代謝物 M3 の生成と考えられた。小麦では、さらに土壤中で生成された遊離の分解物 M11 (トリアゾール) が植物体内に吸収され、分解物 M11 から生成された代謝物 M12 (トリアゾールアラニン) 及び M13 (トリアゾール酢酸) も認められた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

[chl-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニルをシルト質壤土 (米国、非滅

菌)に1 mg/kgの濃度で添加し、好氣的条件(367日間²)又は嫌氣的条件(好氣的条件で30日間、その後窒素ガス置換及び湛水による嫌氣的条件で62日間)でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下で、マイクロブタニルは試験開始直後(94%TAR~98%TAR)から添加367日後(29%TAR~33%TAR)まで経時的に減少した。

マイクロブタニルの好氣的土壤中における推定半減期は、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル添加区で71.1日、[tri-¹⁴C]マイクロブタニル添加区で61.3日と算出された。

分解物として、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル添加区では¹⁴CO₂が経時的に増加し、試験終了時には全回収量の30%存在した。[tri-¹⁴C]マイクロブタニル添加区では分解物M11(トリアゾール)が試験開始150~180日後には全回収量の18%に達し、367日後にも13%存在した。¹⁴CO₂は試験開始51日後から確認され、試験開始367日後には4%発生した。また、両標識体添加区で極性代謝物が最大で全回収量の9%存在し、これは分解物M10と同定された。

嫌氣的湛水条件下では、マイクロブタニルの分解は認められなかった。(参照3)

(2) 土壤吸着試験①

4種類の国内土壤[埴壤土(福島)、軽埴土(和歌山)、砂質埴壤土(岡山)、砂土(宮崎)]を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K^{ads} は3.08~13.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は205~962であった。(参照3)

(3) 土壤吸着試験②

5種類の米国土壤(埴壤土、砂土、シルト質壤土、砂壤土及び埴土)を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K^{ads} は1.46~9.77、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は226~920であり、移動性は低いあるいは中程度であると考えられた。(参照3)

(4) 土壤溶脱性試験

シルト質壤土(米国)を充填したカラム(内径7.5 cm、高さ28 cm)上部に、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル又は[tri-¹⁴C]マイクロブタニルを1 mg/kgの濃度で混和した土壤85 gを入れ、降雨量13 mmに相当する水を、週5回46日目まで滴下して、土壤溶脱性試験が実施された。

試験終了時の土壤中には、[chl-¹⁴C]マイクロブタニル添加区で85%TAR、[tri-¹⁴C]マイクロブタニル添加区で100%TARの放射能が存在した。この差は[chl-¹⁴C]ミク

² 本試験として、240日間インキュベートを行い、補足試験として、同条件で367日間インキュベートする試験が実施され、両方の試験の結果を併せて検討された。

ブタニルのフェニル基が $^{14}\text{CO}_2$ にまで分解されたためと考えられた。

残留放射能のほとんど (81%TRR) は、カラム上部 (0~10 cm) に存在した。土壌中の放射能の 87%TRR~91%TRR が未変化のマイクロブタニルであった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識マイクロブタニルを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (塩化カリウム/水酸化ナトリウム緩衝液) の各緩衝液に 50 mg/L の濃度で添加し、50°C、暗所条件下で 5 日間、加水分解試験が実施された。

試験終了時、各 pH でマイクロブタニルは投与量の 98.1%~107%存在していた。

マイクロブタニルは加水分解を受けず、推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

[chl- ^{14}C]マイクロブタニル又は[tri- ^{14}C]マイクロブタニルを、それぞれ滅菌脱イオン水、増感剤としてアセトン添加した滅菌脱イオン水又は自然水 (池水、pH 7.6) に約 10 mg/L の濃度で添加し、360 時間蛍光灯 (光強度: 2.8 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射する水中光分解試験が実施された。

マイクロブタニルの推定半減期は、アセトン添加脱イオン水中で 18.9 時間、アセトン非添加脱イオン水中で 222 日 (5,330 時間)、自然水中で 24.6 日 (591 時間) と算出された。自然水中の太陽光下 (東京、春) に換算した推定半減期は、0.70 日と算出された。

分解物として、アセトン添加脱イオン水中では、[chl- ^{14}C]マイクロブタニル添加区で $^{14}\text{CO}_2$ が試験終了時に 45%TRR、[tri- ^{14}C]マイクロブタニル添加区で分解物 M11 が試験終了時に 49%TRR 存在した。自然水中では、試験終了時にマイクロブタニルは 64%TRR に減少していたが、分解物は $^{14}\text{CO}_2$ が 2%TRR 程度確認されたのみであった。アセトン非添加脱イオン水中では、マイクロブタニルはほとんど分解されなかった。(参照 3)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (高知)、火山灰土・埴壤土 (茨城)、火山灰土・壤土 (茨城) を用いて、マイクロブタニ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。

推定半減期は表 15 に示されている。(参照 3)

表 15 推定半減期

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)
			マイクロブタニル
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴土	182
		沖積土・埴壤土	200
		火山灰土・埴壤土	82
ほ場試験	125 g ai/ha	火山灰土・壤土	23
	150 g ai/ha	沖積土・埴壤土	65

注) 容器内試験では純品、ほ場試験では水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実及び茶を用いて、マイクロブタニル及び代謝物 (M3、M4、M8 及び M9 の合計) 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。

マイクロブタニル及び代謝物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 9.57 及び 1.95 mg/kg (マイクロブタニル換算で 1.85 mg/kg) であった。

海外において、ラズベリー、パパイヤ等を用いて、マイクロブタニル及び代謝物 M4 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。

マイクロブタニル及び代謝物 M4 の最大残留値はいずれも最終散布当日に収穫したパパイヤ (果実) の 1.13 及び 0.82 mg/kg であった。(参照 3、10、15、16、24～31)

(2) 畜産物残留試験 (泌乳牛)

泌乳牛 (品種: ホルスタイン種、主群: 一群 3 頭、消失試験群: 1 頭) に、マイクロブタニルを 1 日 1 回 28 日間カプセル経口 [原体: 0、1.6 (予想飼料負荷量の 1.3 倍量)、4.8 (3.9 倍量) 及び 16.0 mg/kg 飼料相当 (13 倍量)] 投与し、乳汁ではマイクロブタニル及び代謝物 M6、可食部組織ではマイクロブタニル及び代謝物 M4 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。消失試験群は、16.0 mg/kg 飼料相当を 28 日間投与後、3 日間の消失期間が設けられた。乳汁は投与開始後 3～4 日ごとに、可食部組織は最終投与後又は消失期間経過後に動物をと殺し採取した。

結果は別紙 5 に示されている。

乳汁におけるマイクロブタニルは全て検出限界 (0.003 µg/g) 未満、代謝物 M6 の最大残留値は 0.015 µg/g であった。肝臓におけるマイクロブタニル及び代謝物 M4 の最大残留値は、それぞれ 0.011 及び 0.032 µg/g であった。筋肉、脂肪及び腎臓では 0.01 µg/g 未満又は検出限界 (0.003 µg/g) 未満であった。消失試験群では、乳汁及び組織中のマイクロブタニル、代謝物 M6 及び M4 は、投与終了 3 日後には全て検出限界 (0.003 µg/g) 未満であった。(参照 17)

(3) 畜産物残留試験（産卵鶏）

産卵鶏（白色レグホン種、一群各 10 羽）にミクロブタニルを 28 日間カプセル経口（原体：0、1.0、3.0、10.0 及び 30.0 mg/kg 飼料相当）投与し、ミクロブタニルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。消失試験群は、全ての用量群において 28 日間投与後、14 日間の消失期間が設けられた。

結果は別紙 6 に示されている。

卵では、30.0 mg/kg 飼料投与群の最終投与翌日に最大残留値（0.129 µg/g）となったが、その後減少し、7 日後（消失期間 1 週間）には検出限界未満となった。肝臓及び腎臓でも、30.0 mg/kg 飼料投与群で最大残留値（肝臓：0.047 µg/g、腎臓：0.021 µg/g）を示し、消失期間 1 週間で検出限界未満となった。（参照 17）

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験並びに別紙 5 及び 6 の畜産物残留試験の分析値に基づき、食品中から摂取されるミクロブタニルの推定摂取量は表 16 に示されている（詳細は別紙 7）。なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からミクロブタニ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 16 食品中から摂取されるミクロブタニルの推定摂取量

	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)	115	41.3	81.3	151

注) 泌乳牛については、予想飼料負荷量の 1.3 倍量における残留値がいずれも検出限界未満であったことから、推定摂取量の計算に含めなかった。産卵鶏における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうち最大残留値を用いたため、過大評価となっている可能性がある。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス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 17 に示されている。(参照 3)

表 17 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)	ddY マウス	雄 6	0、80、240、720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で 探索行動の抑制、 立ち直り反射の抑 制、歩行異常、下 痢、腹臥位等
	自発運動量	ddY マウス	雄 10	0、80、240、720 (経口)	720	—	投与による影響 なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	ddY マウス	雄 10	0、80、240、720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で 筋弛緩作用
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ddY マウス	雄 10	0、80、240、720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で writhing 回数減少
	ヘキソバルビター ル睡眠	ddY マウス	雄 10	0、80、240、720 (経口)	—	80	80 mg/kg 体重以上 で睡眠時間延長
	体温	SD ラット	雄 8	0、80、240、720 (経口)	720	—	投与による影響 なし
自律神経系	瞳孔径	ddY マウス	雄 10	0、80、240、720 (経口)	240	720	720 mg/kg 体重で 散瞳
循環器系	呼吸、血圧及び 心拍数	NZW ウサギ	雄 4	0、720、1,440 (十二指腸内)	720	1,440	1,440 mg/kg 体重 で血圧下降 呼吸数及び心拍数 に対する影響なし

—：最小作用量又は最大無作用量を設定できなかった。
検体はコーン油に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

ミクロブタニル（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 3、4、7）

表 18 急性毒性試験結果概要（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 雌雄各 5 匹	2,620	2,710	投与量：0、1,080、1,400、1,820、2,370、3,080、4,000 mg/kg 体重 1,400 mg/kg 体重以上； 雄：体重減少、体重増加抑制、流涎、自発運動低下、鎮静、痙攣、腹臥位、下痢、あえぎ 雌：体重減少、体重増加抑制、流涎、自発運動低下、鎮静、痙攣、腹臥位、あえぎ 雄：1,400 mg/kg 体重以上、雌：3,080 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡例では雄で肺の暗赤色化、副腎の肥大、脾臓の退色、雌で脾臓の退色が認められた。
	SD ラット 雌雄各 10～20 匹	1,600	2,300	投与量：0、750、1,040、1,050、1,340、1,820、2,410 mg/kg 体重 1,820 mg/kg 体重以上； 雄：腹臥位、振戦 1,340 mg/kg 体重以上； 雄：痙攣、異常呼吸 雌：腹臥位、異常呼吸、流涎 1,040 mg/kg 体重以上； 雄：鼻部の赤色汚れ 雌：眼の赤色汚れ 750 mg/kg 体重以上； 雄：受動性亢進、運動失調、流涎、糞量の減少 雌：受動性亢進、運動失調、流涎、鼻部の赤色汚れ、糞量の減少、脱毛 雄：1,040 mg/kg 体重以上、雌：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡動物では肺、眼及び胃粘膜の発赤、胃の液体貯留が認められた。
	SD ラット 雌雄（匹数不明）	1,750	1,800	

	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,270	2,440	<p>投与量：0、930、1,300、1,820、2,550、3,570、5,000 mg/kg 体重 3,570 mg/kg 体重以上； 雄：痙攣 雌：下痢</p> <p>2,550 mg/kg 体重以上； 雄：立毛 雌：痙攣</p> <p>1,820 mg/kg 体重以上； 雄：下痢、腹臥位 雌：自発運動低下、腹臥位</p> <p>1,300 mg/kg 体重以上； 雌：歩行異常、鎮静、流涎</p> <p>930 mg/kg 体重以上； 雄：鎮静、流涎、あえぎ、歩行異常</p> <p>雄：930 mg/kg 体重以上、雌：1,820 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡例で胃出血斑</p>
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,910	1,840	<p>投与量：0、1,300、2,000、3,200、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重； 雄：瀕死状態</p> <p>3,200 mg/kg 体重以上； 雄：振戦、鼻部の赤色汚れ、体温低下 雌：瀕死状態</p> <p>2,000 mg/kg 体重以上； 雄：呼吸異常 雌：あえぎ、鼻部の赤色汚れ</p> <p>1,300 mg/kg 体重以上； 雄：受動性亢進、腹臥位、運動失調、痙攣、鼻部の褐色汚れ、肛門生殖器周辺の汚れ、糞量の減少、下痢 雌：受動性亢進、腹臥位、運動失調、痙攣、呼吸異常、鼻部の褐色汚れ、肛門生殖器周辺の汚れ、下痢</p> <p>雌雄：1,300 mg/kg 体重以上で死亡例 死亡例で胃液状物質貯留、胃拡張、腸管発赤、腸管液体貯留</p>
	ICR マウス 雄 (匹数不明)	3,230		
	ICR マウス 雌雄 (匹数不明)	>4,420	1,360	
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	<p>投与量：5,000 mg/kg 体重 雄：中等度～重度の紅斑、糞量減少 雌：毒性所見なし 雌雄：死亡例なし</p>

吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		投与量：5.1 mg/L 雌雄：呼吸困難、呼吸緩徐、ラ音、あえぎ呼吸、 趾の赤化、眼周囲の赤色の浸出物、腹部被毛の 濡れ 雌雄：死亡例なし
		>5.1	>5.1	

／：参照した資料に記載なし

・経口投与では検体をコーン油に懸濁して用いた。

代謝物 M3、M4、M12 及び M13 並びに原体混在物①、②-1 及び②-2 のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 3、4、7）

表 19 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物 M3	ICR マウス 雌雄各 5 匹	300～ 1,000	1,000～ 3,000	投与量：0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄：自発運動低下、鎮静、挙尾、痙攣、 伏臥 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	代謝物 M4	ICR マウス 雌雄各 5 匹	300～ 1,000	300～ 1,000	投与量：0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄：自発運動低下、鎮静、挙尾、痙攣、 伏臥 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	代謝物 M12	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (絶食)	>5,000	>5,000	投与量：500、1,000、2,500、5,000 mg/kg 体重(雄)及び 5,000 mg/kg 体重(雌) 雄：尿量増加 雌：毒性所見なし 雌雄とも死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (非絶食)	>5,000	>5,000	投与量：2,500、5,000 mg/kg 体重(雄) 及び 5,000 mg/kg 体重(雌) 雌雄：毒性所見及び死亡例なし
		NMRI マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄とも死亡例なし
	代謝物 M13	Tif：RAIF ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄：呼吸困難、眼球突出、立毛、背弯 姿勢 雌雄とも死亡例なし
	原体混在物 ①	ICR マウス 雄 10 匹	>2,000		投与量：0、1,100、1,300、1,500、1,700、 2,000 mg/kg 体重 雄：自発運動低下、運動失調、流涎、下 痢、糞量の減少、肛門生殖器周辺の褐色 又は黄色汚れ、鼻部の黄褐色汚れ 1,700 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 ②-1	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,000～ 3,000	1,000～ 3,000	投与量：0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄：自発運動低下、鎮静、挙尾、痙攣、 伏臥 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例	

	原体 混在物 ②-2	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>3,000	>3,000	投与量：0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重(雌雄) 雌雄：自発運動低下、鎮静、挙尾、痙攣、 伏臥 雌雄：3,000 mg/kg 体重で死亡例
腹腔 内	代謝物 M12	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量：250、400、630、1,000、2,500、 5,000 mg/kg 体重(雄)及び 630、1,000、 2,500、5,000 mg/kg 体重(雌) 雌雄：運動機能障害、弛緩状態、立毛、 下痢 雌雄とも死亡例なし

／：該当なし

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。

その結果、ミクロブタニルは眼に対し強い刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法及び Maximization 法) が実施され、Buehler 変法では皮膚感作性は疑陽性であったが、Maximization 法では軽微な皮膚感作性が認められた。(参照 3、4、7)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体:0、100、300 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.2	18.8	192
	雌	6.9	19.6	225

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び肝細胞肥大が、同用量群の雄で尿中円形細胞増加、Glu 及び TG の減少、肝及び腎絶対及び比重量³増加、副腎絶対及び比重量減少、腎尿細管上皮空胞変性、副腎皮質細胞空胞化、副腎束状帯萎縮及び副腎球状帯微細空胞化が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 300 ppm (雄:18.8 mg/kg 体重/日、雌:19.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体:0、10、30、100、300、

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.52	1.60	5.22	15.3	51.5	158	585	1,730
	雌	0.67	2.03	6.85	19.7	65.8	195	665	1,810

検体摂取量を一定にするため、投与 1～2 週、3～4 週及び 5～13 週で飼料中検体濃度を変えて試験を行った。表 21 の各投与群の飼料中検体濃度 (ppm) は投与 5～13 週のものを示す。

各投与群に認められた毒性所見は表 22 に示されている。

300 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌において、肝チトクローム P450 の増加が認められた。

30,000 ppm 投与群で認められた死亡は、いずれも衰弱によるものであり、体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的病理検査等において、衰弱に伴う各種の変化が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：51.5 mg/kg 体重/日、雌：65.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	死亡 (全例：投与 17～63 日)	死亡 (全例：投与 18～49 日)
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少^a ・Ht、Hb 及び MCV 減少 ・T.Chol 及び GGT 増加 ・肝細胞腫大、空胞化及び凝固壊死 ・肝クッパー細胞色素沈着 ・脾赤色脾髄ヘモジデリン沈着 ・慢性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a 及び摂餌量減少^a ・Hb 及び MCV 減少 ・T.Chol 及び GGT 増加 ・肝クッパー細胞色素沈着 ・副腎皮質空胞化
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^b ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性、び漫性) ・肝細胞壊死 ・腎曲尿細管上皮色素沈着 ・副腎皮質空胞化 ・甲状腺小胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性、び漫性) ・肝細胞壊死
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：10,000 ppm 投与群及び 30,000 ppm 投与群：投与 1 週以降

^b：3,000 ppm 投与群：投与 6 週以降、10,000 ppm 投与群及び 30,000 ppm 投与群：投与 1 週以降

(3) 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、3、10、30、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.40	1.54	4.79	14.1	42.7	132	542	2,040
	雌	0.62	2.11	6.94	22.9	65.5	232	710	2,030

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌において、肝チトクローム P450 の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm（42.7 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（232 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7）

表 24 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1、9～13 週以降) ・ WBC、Lym、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ Seg 及び MCHC 増加 ・ AST、ALP、BUN 及び GGT 増加 ・ Glu 減少 ・ 胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1 週)/増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ PLT 及び MCHC 増加 ・ ALT、AST、ALP、BUN 及び GGT 増加 ・ 胆管増生 ・ 腎マクロファージ色素沈着
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a ・ ALT 増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 脾色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 及び Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞壊死 ・ 肝小葉中心性壊死性肝炎 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 副腎束状帯細胞好酸性化/肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞壊死 ・ 肝小葉中心性壊死性肝炎 ・ 副腎束状帯細胞好酸性化/肥大 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

^a : 3,000 ppm 投与群 : 投与 2 週以降に体重増加抑制、10,000 ppm 投与群 : 投与 1 週に体重減少、投与 2 週以降に体重増加抑制

(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、10、200、800 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	7.26	29.1	56.8
	雌	0.42	7.88	32.4	58.0

各投与群に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大が、800 ppm 以上投与群の雌で ALP 増加及び肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm (0.34 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (7.88 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 3、4)

表 26 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)/増加抑制(投与 2 週)及び摂餌量減少(投与 1、3～7 週)	・体重減少(投与 1 週)/増加抑制(投与 2～3 週)及び摂餌量減少(投与 1～13 週) ・肝絶対及び比重量増加
800 ppm 以上	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・ALP 増加 ・肝細胞肥大（小葉中心性及び小葉中間帯）
200 ppm 以上	・肝細胞肥大（小葉中心性及び小葉中間帯）	200 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	3.09	14.3	54.2
	雌	0.40	3.83	15.7	58.2

各投与群に認められた毒性所見は表 28 に示されている。

死亡例は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で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：3.09 mg/kg 体重/日、雌：3.83 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

表 28 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・RBC 減少 ・PLT 増加 ・ALT、ALP 及び無機リン増加 ・Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1～5 週)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・GGT 及び無機リン増加 ・Alb 減少
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大（小葉中心性、び漫性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（小葉中心性、び漫性）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [一群雌雄各 110 匹、うち主群：雄 52 匹、雌 60 匹、中間と殺群：各 10 匹（投与 3 か月）、各 10 匹（投与 6 か月）、各 20 匹（投与 12 か月）及び雄 18 匹、雌 10 匹（投与 18 か月）] を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29 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		50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.49	9.84	39.2
	雌	3.23	12.9	52.3

検体摂取量を一定にするため、投与 1～2 週、3～4 週及び 5～13 週で飼料中検体濃度を変えて試験を行った。表 29 中の各投与群の飼料中検体濃度（ppm）は投与 5～13 週のものを示す。

各投与群に認められた毒性所見は表 30 に示されている。

800 ppm 投与群の雌雄において、肝チトクローム P450 の増加が認められた。肝ペルオキシソーム-β酸化酵素活性には、検体投与による影響は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

対照群と各投与群で死亡率に差は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で精巣萎縮等が、800 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm（2.49 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（12.9 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、4）

表 30 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
800 ppm	・体重増加抑制(投与 22~40 週) 及び摂餌量減少(投与 5、9~11 週及び 13 週)	・体重増加抑制(投与 66~84 週) ・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	・精巣絶対重量減少 ・精巣萎縮	200 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス [一群雌雄各 110 匹、うち主群：各 70 匹、中間と殺群：各 10 匹（投与 3 か月）、各 10 匹（投与 6 か月）及び各 20 匹（投与 12 か月）] を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 31 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 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	13.7	70.2
	雌	3.2	16.5	85.2

100 ppm 以上投与群の雌及び 500 ppm 投与群の雄で肝チトクローム P450 の増加が認められた。肝ペルオキシソーム-β酸化酵素活性には、検体投与による影響は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

対照群と各投与群で死亡率に差は認められなかった。500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、変異肝細胞巣及び多巣性肝細胞空胞化が、同用量群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性点状空胞化、肝クッパー細胞色素沈着及び肝細胞壊死が、雌で ALT 増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：16.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3、7）

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量：雄：106 mg/kg 体重/日、雌：136 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

対照群と各投与群で死亡率に差は認められなかった。検体投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 0~13 週、雌：投与 0~52 週）、肝細胞肥大（小葉中心性、小葉

中間帯) 及び肝細胞空胞化が、雄で有核赤血球減少、肝絶対及び比重量増加、精巢絶対重量減少及び精巢精子無形成が、雌で Neu 減少、Lym 増加及び肝比重量増加が認められた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量 : 394 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

対照群と各投与群で死亡率に差は認められなかった。検体投与群で体重増加抑制 (投与 2 週以降)、摂餌量減少 (投与 1~2 週)、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝クッパー細胞及びマクロファージへの色素沈着、肝単細胞壊死及び副腎皮質束状帯肥大が認められた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.67	14.3	70.7
		雌	4.42	17.2	85.9
	F ₁ 世代	雄	3.64	15.1	76.4
		雌	4.17	17.5	88.0

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌 (P、F₁) で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加 (P)、小葉中心性肝細胞肥大等 (F₁) が認められた。

児動物では、1,000 ppm 投与群 (F₁、F₂) で有意差はないものの哺育期間中の体重増加抑制が、1,000 ppm (F₂) あるいは 200 ppm 以上 (F₁) 投与群で死産児数増加等が認められた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で死産児数増加等が認められたことから、無毒性量は親動物では雄で 50 ppm (P 雄 : 3.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 3.64 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P

雌：17.2 mg/kg 体重/日、F₁雌：17.5 mg/kg 体重/日）、児動物では雌雄とも 50 ppm（P 雄：3.67 mg/kg 体重/日、P 雌：4.42 mg/kg 体重/日、F₁雄：3.64 mg/kg 体重/日、F₁雌：4.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

1,000 ppm 投与群で妊娠率低下が、200 ppm 以上投与群で出産率低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 50 ppm（P 雄：3.67 mg/kg 体重/日、P 雌：4.42 mg/kg 体重/日、F₁雄：3.64 mg/kg 体重/日、F₁雌：4.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 33 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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与 1~4 週) 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与 1~2 週) 小葉中心性肝細胞肥大 肝絶対重量増加 妊娠率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 1~8 週) 弛緩性精巣 精巣萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 肝絶対重量増加 妊娠率低下
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 出産率低下 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 肝絶対重量増加 	200 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] 		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] 死産児数増加 平均同腹児数減少 	
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 死産児数増加 		200 ppm 以下 毒性所見なし	
	50 ppm	毒性所見なし			

§：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。

(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、31.3、93.8、313 及び 469 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、469 mg/kg 体重/日投与群で口及び膺からの赤色浸出物、糞便量の減少及び泌尿生殖器周辺の汚れ（発生時期不明）が、313 mg/kg 体重/日以上投与群で被毛粗剛、落屑及び流涎（発生時期不明）が認められた。

胎児では、313 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸肋骨及び第 14 痕跡肋骨の増加が、93.8 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児死亡率の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 93.8 mg/kg 体重/日、胎児で 31.3 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、5、7）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で糞便の異常 (糞量減少、無糞又は軟便)、血尿、泌尿生殖器周辺の血液付着及び流産が、60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (60 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 11 日、200 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 11~15 日) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数及び胎児生存率の低下、有意差はないものの低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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、4)

1 3. 遺伝毒性試験

ミクロブタニルの細菌を用いた 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卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた *Hgp_{rt}* 遺伝子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、マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ミクロブタニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、4、7)

表 34 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	313～5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	75～7,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	125～2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K ₁ -BH ₄)	①25～100 µg/mL (-S9) ②60～90 µg/mL (-S9) ③120～160 µg/mL (+S9) ④120～150 µg/mL (+S9) ⑤165～170 µg/mL (+S9) ⑥160 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	①25～75 µg/mL (-S9) (17.5 時間処理) ②20～50 µg/mL (+S9) (2 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	0.1～1,000 µg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 10 匹）	①単回経口投与 (802 mg/kg 体重、投与 6、24 及 び 48 時間後に標本採取) ②1 日 1 回、5 日間経口投与 (802 mg/kg 体重/日、最終投与 6 時間後に標本採取)	陰性
		ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	単回経口投与 (1,280 mg/kg 体重、投与 6、27 及び 51 時間後に標本採取)	陰性
	優性致死試験	SD ラット （一群雄 25 匹、雌 50 匹）	単回経口投与 (10、100、735 mg/kg 体重)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M3（動物及び植物由来）、M4（動物及び植物由来）、M12（植物由来）及び M13（植物由来）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3）

表 35 遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験	対象	処理濃度	結果	
代謝物 M3	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	200～10,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M4	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	100～5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M12	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (Pol A ⁺ , Pol A ⁻ 株)	62.5～1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	20～12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M13	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20～5,120 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

1 4. その他の試験

(1) 繁殖能に対する影響検討試験（ラット）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において精巣萎縮及び死産児数の増加が認められた。これらの影響がミクロブタニル投与による精子の染色体異常等により誘発されるものか、SD ラット [一群雄 25 匹、雌 50 匹 (1 交配時当り)] を用いて、検討された。

雄に単回強制経口（原体：0、10、100 及び 735 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与し、投与 1 日後に、雄 1 匹に対して未経産雌 2 匹を 1 週間ずつ、毎週異なる雌 2 匹を同居させ、精子形成周期である 8 週間交配させた。

735 mg/kg 体重投与群の雄で、血涙、流涎、体重増加抑制等が認められた。精巣重量、交尾率、受胎率（妊娠動物数/交尾した動物数）、妊娠率（妊娠動物数/交配に用いた動物数）、黄体数、着床数、生存胚数、初期吸収胚数及び腹当たりの死亡胚数には、全ての交配期間を通して対照群と各投与群との間に差は認められなかった。なお、本試験において認められた血涙、流涎等の影響については、軽度の変化であり、急性参照用量の設定根拠としなかった。（参照 3、4、19）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ミクロブタニル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ラズベリー、パパイヤ等）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したミクロブタニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ミクロブタニルは投与 1 時間で C_{max} に達し、吸収率は少なくとも 89.2%であった。投与放射能は、投与後 96 時間で約 80%TAR 以上が糞中及び尿中に同程度排泄された。体内では肝臓及び腎臓への分布が多かった。排泄物中の未変化のミクロブタニルは 10%TRR 未満であり、主要代謝物として M7 が存在した。

¹⁴C で標識したミクロブタニルの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、泌乳ヤギの可食部で M2、M3、M4、M5、M6 及び M7+M15、産卵鶏の可食部で M3、M4 及び M19 が認められた。

¹⁴C で標識したミクロブタニルの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のミクロブタニルであり、主要な代謝物として M4、M8、M9、M12 及び M13 が 10%TRR を超えて存在した。

国内におけるミクロブタニル及び代謝物（M3、M4、M8 及び M9 の合計）を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ミクロブタニル及び代謝物の最大残留値は、いずれも茶（荒茶）の 9.57 及び 1.95 mg/kg（ミクロブタニル換算で 1.85 mg/kg）であった。海外におけるミクロブタニル及び代謝物 M4 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ミクロブタニル及び代謝物 M4 の最大残留値は、いずれもパパイヤ（果実）の 1.13 及び 0.82 mg/kg であった。また、泌乳牛においてミクロブタニル及び代謝物 M4 又は M6、産卵鶏においてミクロブタニル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、泌乳牛ではミクロブタニルが 0.011 µg/g（肝臓）、代謝物 M4 が 0.032 µg/g（肝臓）、代謝物 M6 が 0.015 µg/g（乳汁）、産卵鶏ではミクロブタニルが 0.129 µg/g（卵）であった。

各種毒性試験結果から、ミクロブタニル投与による主な影響は肝臓（絶対及び比重量増加等）及び長期投与における精巣（萎縮等：ラット）に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験においてラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ウサギでは奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、ミクロブタニルに催奇形性はないと考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、妊娠率及び出産率の低下が認められた。

植物体内運命試験の結果、代謝物 M4、M8、M9、M12 及び M13 が 10%TRR を超えて認められた。これらのうち、代謝物 M4 はラットで認められていること、代謝物 M8 及び M9 は代謝物 M4 のグルコース抱合体であること並びに代謝物 M12 及び M13 の急性毒性は弱く（LD₅₀：5,000 mg/kg 体重超）、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をミクロブタニル（親化合物のみ）とした。また、畜産動物を用いた体内運命試験の結果、可食部において代謝物 M2、M3、M4、

M5、M6、M7+M15 及び M19 が 10%TRR を超えて認められた。これらのうち、代謝物 M15 及び M19 はラットにおいて認められなかったが、代謝物 M15 は代謝物 M4 のグルクロン酸抱合体であること、代謝物 M19 は産卵鶏の卵のみで認められたこと及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験における残留量を考慮し、畜産物中の暴露評価対象物質をミクロブタニル（親化合物のみ）とした。

各試験の無毒性量等は表 36、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 37 にそれぞれに示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.34 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験である 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 3.09 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによると考えられ、90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量が 7.26 mg/kg 体重/日であることから判断しても、イヌにおける無毒性量を 3.09 mg/kg 体重/日としても安全性は担保されるものと考えられた。

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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.49 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

ミクロブタニ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の 31.3 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に影響がみられない用量における胎児死亡率の上昇であったことから、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) については、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.31 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 240 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 2.4 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.024 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)	2.49 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	2.4 mg/kg 体重
※一般の集団	
(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)	240 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ARfD	0.31 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	経口
(無毒性量)	31.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR (2014 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)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (妊娠する可能性のある女性)	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)	経口
(無毒性量)	31.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (一般の集団)	設定の必要なし
--------------	---------

<EPA (2005 年) >

cRfD	0.025 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)	2.49 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD (13~49歳の女性)	0.6 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)	経口
(無毒性量)	60 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD (一般の集団)	設定の必要なし
--------------	---------

<EU (2010年) >

ADI	0.025 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)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.31 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)	経口
(無毒性量)	31.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<カナダ (1993年) >

ADI	0.025 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)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 6、7、18~20)

表 36 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	EFSA	カナダ	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、100、300、3,000 ppm	雄：18.8 雌：19.6				雄：18.8 雌：19.6	雄：18.8 雌：19.6
		雄：0、6.2、18.8、192 雌：0、6.9、19.6、225	雌雄：体重増加抑制等				雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、10、30、100、300、 1,000、3,000、10,000、 30,000 ppm	雄：5.22 雌：19.7			雄：4.9 雌：18.5 (mg ai/kg 体重/日)	雄：51.5 雌：65.8	雄：51.5 雌：65.8
		雄：0、0.52、1.60、 5.22、15.3、51.5、158、 585、1,730 雌：0、0.67、2.03、 6.85、19.7、65.8、195、 665、1,810	雌雄：肝 MFO 活性上昇		雌雄：肝 MFO 活性上昇	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、200、800 ppm	雄：2.5 雌：12.9	雌雄：2.49	2.5	雄：2.5 雌：52 (mg ai/kg 体重/日)	雄：2.49 雌：12.9	雄：2.49 雌：12.9
		雄：0、2.49、9.84、39.2 雌：0、3.23、12.9、52.3	雄：精巣絶対重量減少等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：精巣萎縮及び重量減少	精巣萎縮 (発がん性は認められない)	雄：精巣絶対重量減少等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：精巣萎縮等 雌：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：精巣絶対重量減少等 雌：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	EFSA	カナダ	食品安全委員会	
	2世代 繁殖試験	0、50、200、1,000 ppm ----- P 雄：0、3.67、14.3、 70.7 P 雌：0、4.42、17.2、 85.9 F ₁ 雄：0、3.64、15.1、 76.4 F ₁ 雌：0、4.17、17.5、 88.0	親動物 雄：3.6 雌：17.4 繁殖能 雄：3.6 雌：4.3 親動物 雄：肝重量増加 雌：体重増加抑制 等 繁殖能 出産率及び平均同 腹児数減少、死産 率増加	雌雄：10 雌雄：精巣萎縮、 死産数増加等	親動物、児動物及 び繁殖能：16 親動物：体重増加 抑制及び肝重量増 加 児動物：体重増加 抑制 繁殖能：出産率減 少、死産率増加	親動物： 雄：3.7 雌：15 繁殖能：15 親動物 雄：肝絶対重量増 加等 雌：小葉中心性肝 細胞肥大 繁殖能：妊娠率及 び出産率低下	親動物 P 雄：3.67 F ₁ 雄：3.64 P 雌：17.2 F ₁ 雌：17.5 児動物及び繁殖能 P 雄：3.67 F ₁ 雄：3.64 P 雌：4.42 F ₁ 雌：4.17 親動物 雄：肝絶対重量増 加等 雌：小葉中心性肝 細胞肥大等 児動物：死産児数 増加等 繁殖能：出産率低 下	親動物 P 雄：3.67 F ₁ 雄：3.64 P 雌：17.2 F ₁ 雌：17.5 児動物及び繁殖能 P 雄：3.67 F ₁ 雄：3.64 P 雌：4.42 F ₁ 雌：4.17 親動物 雄：肝絶対重量増 加等 雌：小葉中心性肝 細胞肥大等 児動物：死産児数 増加等 繁殖能：出産率減 少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	EFSA	カナダ	食品安全委員会	
	発生毒性 試験	0、31.3、93.8、313、 469	母動物：94 胎児：31 母動物：粗毛、落 屑及び流涎 胎児：腹当たり吸 収胚数増加等 (催奇形性は認め られない)	/	母動物：94 胎児：31 母動物：臨床症状 の異常 胎児：胎児生育指 数減少及び腹当 たりの吸収胚数増加	母動物：94 胎児：31 母動物：粗毛、落 屑及び流涎 胎児：腹当たり吸 収胚数増加等 (催奇形性は認め られない)	母動物：93.8 胎児：31.3 母動物：被毛粗剛、 落屑及び流涎 胎児：胎児死亡率 の上昇	母動物：93.8 胎児：31.3 母動物：口及び膺 からの赤色浸出物 等 胎児：胎児死亡率 の上昇
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、30、100、300、 1,000、3,000、10,000 ppm ----- 雄：0、0.40、1.54、 4.79、14.1、42.7、132、 542、2,040 雌：0、0.62、2.11、 6.94、22.9、65.5、 232、710、2,030	雄：42.7 雌：65.5 雌雄：肝病理組織 学的所見、肝重量 増加等	/	/	雌雄：44 雌雄：肝病理組織 学的所見、肝重量 増加等	雄：42.7 雌：232 雌雄：肝絶対及び 比重量増加、肝細 胞壊死等	雄：42.7 雌：232 雌雄：肝絶対及び 比重量増加、肝細 胞壊死等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、100、500 ppm ----- 雄：0、2.7、13.7、70.2 雌：0、3.2、16.5、85.2	雄：2.7 雌：3.2 雌雄：肝MFO活 性上昇 (発がん性は認め られない)	/	/	雄：13.7 雌：16.5 雌雄：肝重量増加 等 (発がん性は認め られない)	雄：13.7 雌：16.5 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認め られない)	雄：13.7 雌：16.5 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認め 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	EFSA	カナダ	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	0、20、60、200	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加 抑制 胎児：胚吸収率の 増加等 (催奇形性は認め られない)	60 吸収胚数増加、平 均産児数減少	/	母動物及び胎児： 60 母動物：体重増加 抑制等 胎児：胚吸収率増 加、低体重 (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加 抑制 胎児：胎児生存率 低下、低体重（有 意差なし） (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加 抑制 胎児：低体重（有 意差なし） (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、200、800、1,600 ppm	雄：0.3 雌：7.9	/	0.34 肝細胞肥大	雄：5.9 (mg ai/kg 体重/日) 雌：800 ppm	雄：0.34 雌：7.88	雄：0.34 雌：7.88
		雄：0、0.34、7.26、 29.1、56.8 雌：0、0.42、7.88、 32.4、58.0	雌雄：肝細胞肥大			雄：肝細胞肥大、 肝重量増加 雌：ALP 増加、肝 重量増加	雄：肝細胞肥大 雌：ALP 増加及び 肝細胞肥大	雄：肝細胞肥大 雌：ALP 増加及び 肝細胞肥大
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、400、 1,600 ppm	雄：3.1 雌：3.8	/	3.09 肝細胞肥大	雄：14 雌：16	雄：3.09 雌：3.83	雄：3.09 雌：3.83
		雄：0、0.34、3.09、 14.3、54.2 雌：0、0.40、3.83、 15.7、58.2	雌雄：肝細胞肥大 等			雌雄：肝細胞肥大、 ALP 増加等	雌雄：肝細胞肥大 等	雌雄：肝細胞肥大 等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	EFSA	カナダ	食品安全委員会	
		ADI (cRfD)	NOAEL : 2.5 (ラット) SF : 100 ADI : 0.03	NOAEL : 2.49 UF : 100 cRfD : 0.025	NOAEL: 2.5 SF: 100 ADI: 0.025	NOAEL : 2.5 UF : 100 ADI : 0.025	NOAEL : 2.49 SF : 100 ADI : 0.024	NOAEL : 2.49 SF : 100 ADI : 0.024
		ADI (cRfD) 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	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	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

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 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 37-1 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	雌雄：0、1,080、1,400、 1,820、2,370、3,080、 4,000	雌雄：1,080 雌雄：体重減少、体重増加抑制、自発運動 低下、痙攣等
		雌雄：0、750、1,040、 1,050、1,340、1,820、 2,410	雌雄：－ 雌雄：運動失調、受動性亢進等
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系、一般 状態)	雄：0、80、240、720	雄：240 雄：立ち直り反射の抑制、歩行異常、下痢、 腹臥位等
	一般薬理試験 (自律神経系、瞳孔 径)	雄：0、80、240、720	雄：240 雄：散瞳
	急性毒性試験	雌雄：0、930、1,300、 1,820、2,550、3,570、 5,000	雄：－ 雌：930 雌雄：歩行異常、流涎等
		雌雄：0、1,300、2,000、 3,200、5,000	雌雄：－ 雌雄：受動性亢進、運動失調、痙攣等
ARfD			NOAEL：240 SF：100 ARfD：2.4
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

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

表 37-2 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)
ラット	発生毒性試験	0、31.3、93.8、313、 469	胎児：31.3 胎児：胎児死亡率の上昇
ウサギ	発生毒性試験	0、20、60、200	胎児：60 胎児：生存胎児数及び胎児生存率の低下
ARfD			NOAEL：31.3 SF：100 ARfD：0.31
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

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>

記号	略称	化学名
M2	Hydroxy-lactone	2-(4-クロロフェニル)-2-(メチル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール)-3-(1-ヒドロキシエチル)-3-ブチロラクタン
M3	RH-9089	α -(2-ブタノン)- α -(4-クロロフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
M4	RH-9090	α -(3-ヒドロキシブチル)- α -(4-クロロフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
M5	MW318 acid (buthyl carboxylic acid of myclobutanil)	δ -(4-クロロフェニル)- δ -シアノ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-ヘキサノ酸
M6	RH-0294	2-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチルヘキサンニトリル
M7	Sulfate of RH-9090	2-(4-クロロフェニル)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ヘキサンニトリル-5-イルサルフェート
M8	Malonyl glucoside of RH-9090	α -(3-ヒドロキシブチル)- α -(4-クロロフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリルマロニルグルコシド
M9	Glucoside of RH-9090	α -(3-ヒドロキシブチル)- α -(4-クロロフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリルグルコシド
M10	Butyric acid intermediate	α -4-クロロフェニル- α -シアノ- γ -(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール)ブチル酸
M11	Triazole	1,2,4-トリアゾール
M12	Triazole alanine (TA)	3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-アミノプロピオン酸
M13	Triazole acetic Acid (TAA)	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸
M14	N-Glucuronic acid conjugate of myclobutanil	1-[2-(4-クロロフェニル)-2-シアノヘキシル]-4-ヘキソピラヌロノシル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-4-イウム
M15	RH-9090 glucuronic acid conjugate	5-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2-イルヘキソピラノシドウロン酸
M16	MW334 acid	5-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-ヒドロキシ-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン酸
M17	RH-0294 sulfate conjugate	5-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-1-ヒドロキシ-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2-イル硫酸水素塩
M18	Triazolyl alanine	(2 <i>RS</i>)-2-アミノ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
M19	Lactone	—
原体混在物 ①		
原体混在物 ②-1		
原体混在物 ②-2		

—：化学名は特定できず

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
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ぺプチダーゼ (γ-GTP))
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MFO	混合機能オキシダーゼ
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Seg	分葉好中球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
未成熟 ささげ (さや) 2004~ 2005年度	1	62.5 ^{WP} ×3	3	1	0.32	0.32	/	/	/	/	/	/
				3	0.11	0.10	/	/	/	/	/	/
	1			7	<0.08	<0.08	/	/	/	/	/	/
	1		3	1	<0.08	<0.08	/	/	/	/	/	/
				3	<0.08	<0.08	/	/	/	/	/	/
				7	<0.08	<0.08	/	/	/	/	/	/
ふき (葉柄) 1998年度	1	93.8 ^{EC} ×3	3	7	0.35	0.35	/	/	0.310	0.306	/	/
				14	0.29	0.28	/	/	0.262	0.242	/	/
				21	0.16	0.16	/	/	0.166	0.150	/	/
	1		3	7	0.38	0.36	/	/	0.408	0.375	/	/
				14	0.30	0.30	/	/	0.316	0.295	/	/
				21	0.16	0.16	/	/	0.181	0.160	/	/
食用ぎく (花全体) 2004年度	1	167 ^{EC} ×2	2	14	/	/	/	/	0.48	0.48	/	/
				21	/	/	/	/	0.23	0.22	/	/
根深ねぎ (茎葉) 1985年度	1	75 ^{WP} ×3	3	7	0.122	0.120	0.17	0.17	0.21	0.20	0.13	0.13
					14	0.008	0.008	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.01
				21	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.03
葉ねぎ (茎葉) 1985年度	1	75 ^{WP} ×3	3	7	0.142	0.137	0.12	0.11	0.13	0.12	0.08	0.07
					14	0.091	0.086	0.09	0.09	0.07	0.07	0.04
				21	0.022	0.020	0.04	0.04	0.03	0.03	0.05	0.04
根深ねぎ (茎葉) 1987年度	1	75 ^{WP} ×3	3	7	/	/	/	/	0.20	0.18	0.09	0.09
					14	/	/	/	/	0.03	0.03	0.07
				21	/	/	/	/	0.02	0.02	<0.01	<0.01
葉ねぎ (茎葉) 1987年度	1	75 ^{WP} ×3	3	7	/	/	/	/	0.30	0.29	0.12	0.11
					14	/	/	/	/	0.05	0.04	0.08
				21	/	/	/	/	0.01	0.01	0.01	0.01
葉ねぎ (茎葉) 1993年度	1	93.8 ^{EC} ×3	3	14	0.10	0.10	0.23	0.20	0.14	0.14	0.13	0.12
	1			14	0.06	0.06	0.35	0.34	0.04	0.04	0.19	0.19
根深ねぎ (茎葉) 1993年度	1	93.8 ^{EC} ×3	3	14	/	/	/	/	0.03	0.03	0.05	0.04
	1	169 ^{EC} ×3	3	14	/	/	/	/	0.08	0.08	0.08	0.08
にんにく (鱗茎) 1993年度	1	188 ^{EC} ×3	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
わけぎ (茎葉) 2005年度	1	105 ^{WP} ×3	3	7	/	/	/	/	0.13	0.13	/	/
		14		/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/
				21	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/
	1	75 ^{WP} ×3	3	7	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/
					14	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/
				21	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
らっきょう (鱗茎) 2003年度	1	150 ^{WP} ×3	3	7	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/	/
				14	<0.05	<0.05						
	1			21	<0.05	<0.05						
あさつき (茎葉) 2005年度	1	75 ^{WP} ×3	3	14	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/
				21	/	/	/	/	<0.05	<0.05		
ぎぼうし (茎葉) 2004年度	1	150 ^{WP} ×2	2	90	/	/	/	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				119	/	/	/	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			150	/	/	/	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
トマト (果実) 2006年度	1	75 ^{WP} ×4	4	1	0.05	0.05	/	/	0.08	0.08	/	/
				7	0.03	0.03			0.03	0.03		
	1			14	0.02	0.02			0.03	0.03		
ミニトマト (果実) 2009年度	1	250~ 300 ^{EC} ×3	3	1	0.31	0.30	/	/	0.28	0.27	/	/
				3	0.18	0.18			0.26	0.26		
	1			7	0.16	0.16			0.16	0.16		
ピーマン (果実) 1992年度	1	75 ^{WP} ×4	4	1	0.10	0.09	0.03	0.02	0.10	0.09	0.01	0.01
				3	0.05	0.04	0.02	0.02	0.07	0.06	<0.01	<0.01
	1			7	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01
なす (果実) 1990年度	1	32.5~ 55 ^{WP} ×4	4	1	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01
	1			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ししとう (果実) 2005年度	1	75 ^{WP} ×4	4	1	/	/	/	/	0.22	0.22	/	/
				3	/	/	/	/	0.12	0.12	/	/
	1			7	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/
ししとう (果実) 2005年度	1	50 ^{WP} ×4	4	1	/	/	/	/	0.25	0.25	/	/
				3	/	/	/	/	0.21	0.21	/	/
	1			7	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (果実) 2005年度	1	50 ^{WP} ×4	4	1 3 7	/	/	/	/	0.36 0.18 0.14	0.35 0.18 0.14	/	/
	1		4	1 3 7	/	/	/	/	0.41 0.25 0.05	0.40 0.24 0.05	/	/
きゅうり (果実) 1985年度	1	125 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.178 0.137 0.096	0.176 0.133 0.092	0.03 0.02 0.03	0.02 0.02 0.02	0.119 0.117 0.044	0.114 0.112 0.044	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01
	1	125 ^{WP} ×5	5	1 3 7	0.254 0.175 0.149	0.242 0.173 0.147	0.03 0.03 0.05	0.02 0.03 0.04	0.226 0.200 0.111	0.224 0.198 0.108	0.03 0.04 0.03	0.03 0.02 0.03
	1	150 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.033 0.029 0.014	0.032 0.029 0.014	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.035 0.037 0.012	0.034 0.034 0.011	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	150 ^{WP} ×3	5	1 3 7	0.102 0.094 0.074	0.100 0.093 0.072	0.03 0.03 0.05	0.02 0.03 0.05	0.107 0.066 0.056	0.104 0.066 0.056	0.05 0.04 0.03	0.05 0.04 0.02
きゅうり (果実) 1985年度	1	62.5 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.109 0.057 0.034	0.108 0.056 0.034	0.02 <0.02 <0.02	0.02 <0.02 <0.02	0.071 0.075 0.031	0.070 0.072 0.030	0.03 0.02 0.03	0.03 0.02 0.02
	1	62.5 ^{WP} ×5	5	1 3 7	0.101 0.056 0.047	0.097 0.056 0.046	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.075 0.075 0.037	0.074 0.072 0.036	0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01
	1	75 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.013 <0.005 0.014	0.013 <0.005 0.013	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.015 0.011 0.009	0.014 0.010 0.008	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	75 ^{WP} ×3	5	1 3 7	0.047 0.040 0.025	0.046 0.040 0.024	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.071 0.036 0.034	0.070 0.033 0.030	0.04 0.03 0.03	0.04 0.02 0.02
かぼちゃ (果実) 1994年度	1	37.5 ^{WP} ×3	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	<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		3	1 3 7	0.03 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	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
すいか (果実) 1987年度	1	50 ^{WP} ×5	5	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		5	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
メロン (果実) 1991年度	1	50 ^{WP} ×3	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	<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		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	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さやえんどう (さや) 1986年度	1	90 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.11 0.07 0.02	0.11 0.07 0.02	0.03 0.03 <0.02	0.02 0.02 <0.02	0.06 0.03 <0.01	0.06 0.03 <0.01	0.04 0.02 <0.02	0.04 0.02 <0.02
	1	150 ^{WP} ×3	3	1 3 7	0.32 0.18 0.06	0.32 0.18 0.06	0.06 0.05 0.03	0.06 0.05 0.03	0.23 0.07 0.02	0.22 0.07 0.02	0.06 0.05 0.02	0.06 0.04 0.02
しそ (花穂) 2005年度	1	167 ^{EC} ×2	2	21	/	/	/	/	0.17	0.16	/	/
	1	167 ^{EC} ×2	2	21	/	/	/	/	0.37	0.36	/	/
しそ (葉) 2007年度	1	167 ^{EC} ×2	2	7 14 21	/	/	/	/	1.8 0.4 <0.1	1.6 0.4 <0.1	/	/
	1	167 ^{EC} ×2	2	7 14 21	/	/	/	/	2.0 0.5 <0.1	1.8 0.4 <0.1	/	/
食用金魚草 (花) 2005年度	1	125 ^{EC} ×2	2	14	/	/	/	/	0.16	0.16	/	/
	1	125 ^{EC} ×2	2	14	/	/	/	/	0.50	0.50	/	/
りんご (果実) 1986年度	1	500 ^{WP} ×3	3	7 14 21	0.14 0.09 0.12	0.14 0.09 0.12	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.15 0.07 0.09	0.14 0.06 0.09	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01
	1	500 ^{WP} ×3	3	8 15 22	0.11 0.07 0.07	0.10 0.06 0.07	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.09 0.04 0.06	0.08 0.04 0.06	0.01 <0.01 0.01	0.01 <0.01 0.01
りんご (果実) 1987年度	1	500 ^{WP} ×3	3	7 14 21	/	/	/	/	0.09 0.09 0.07	0.09 0.08 0.07	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01
	1	500 ^{WP} ×3	3	7 14 21	/	/	/	/	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なし (果実) 1986年度	1	400 ^{WP} ×3	3	14 21	0.03 0.03	0.02 0.03	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.03 0.03	0.02 0.03	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	400 ^{WP} ×3	3	14 21	0.09 0.14	0.08 0.14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.14 0.09	0.13 0.09	<0.01 0.01	<0.01 0.01
なし (果実) 1987年度	1	400 ^{WP} ×3	3	14 21	/	/	/	/	0.08 0.05	0.08 0.05	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	450 ^{WP} ×3	3	15 22	/	/	/	/	0.33 0.35	0.32 0.34	0.02 0.04	0.02 0.04
もも (果実) 1990年度	1	250 ^{WP} ×4	4	1 3 7	0.03 0.04 0.04	0.03 0.04 0.04	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	0.03 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	<0.02 0.03 0.03	<0.02 0.03 0.03
	1	250 ^{WP} ×4	4	1 3 7	0.21 0.18 0.10	0.20 0.18 0.10	0.06 0.06 0.06	0.06 0.06 0.06	0.13 0.12 0.12	0.12 0.12 0.12	0.08 0.09 0.09	0.07 0.08 0.09

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1990年	1		4	1	1.45	1.38	0.13	0.13	1.04	1.02	0.14	0.14
				3	1.23	1.18	0.12	0.12	1.79	1.74	0.20	0.20
				7	1.06	1.02	0.10	0.10	0.71	0.70	0.12	0.12
	1		4	1	2.88	2.77	0.21	0.20	2.80	2.74	0.22	0.20
				3	4.05	4.02	0.21	0.20	3.73	3.67	0.23	0.22
				7	2.21	2.16	0.20	0.20	1.40	1.39	0.17	0.16
おうとう (果実) 1991年	1	350 ^{WP} ×3	3	3	0.35	0.34	0.10	0.10	0.32	0.32	0.09	0.08
				7	0.27	0.26	0.09	0.09	0.26	0.24	0.07	0.06
				14	0.16	0.15	0.09	0.08	0.10	0.10	0.08	0.08
	1	250 ^{WP} ×3	3	3	0.36	0.35	0.09	0.08	0.30	0.28	0.08	0.08
				7	0.20	0.20	0.14	0.13	0.24	0.24	0.10	0.10
				14	0.13	0.12	0.14	0.13	0.11	0.10	0.09	0.09
いちご (果実) 1987年度	1	50 ^{WP} ×3	3	1	0.17	0.17	<0.02	<0.02	0.18	0.18	<0.01	<0.01
					3	0.11	0.11	<0.02	<0.02	0.21	0.20	<0.01
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.01	<0.01
	1		3	1	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.15	0.15	<0.01	<0.01
				3	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.14	<0.01	<0.01
				7	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.06	0.06	<0.01	<0.01
いちご (果実) 1994年度	1	75 ^{EC} ×3	3	1	0.07	0.07	0.02	0.02	0.12	0.11	<0.01	<0.01
				3	0.10	0.10	<0.01	<0.01	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.06	0.06	<0.01	<0.01
	1	125 ^{EC} ×3	3	1	0.25	0.24	<0.01	<0.01	0.31	0.27	<0.01	<0.01
				3	0.23	0.22	<0.01	<0.01	0.24	0.22	<0.01	<0.01
				7	0.15	0.14	<0.01	<0.01	0.13	0.12	<0.01	<0.01
かき (果実) 1988年度	1	500 ^{WP} ×3	3	7	0.14	0.14	0.08	0.08	0.13	0.12	0.07	0.07
				14	0.19	0.18	0.08	0.08	0.14	0.14	0.07	0.06
				21	0.09	0.08	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06	0.06
	1	400 ^{WP} ×3	3	7	0.26	0.26	0.06	0.06	0.22	0.20	0.07	0.07
				14	0.25	0.24	0.08	0.08	0.16	0.16	0.06	0.06
				21	0.18	0.18	0.08	0.08	0.13	0.12	0.04	0.04
かき (果実) 1991年度	1	200 ^{WP} ×3	3	7	/	/	/	/	0.06	0.06	<0.01	<0.01
					14	/	/	/	/	0.05	0.05	0.01
				21	/	/	/	/	0.05	0.04	<0.01	<0.01
	1		3	7	/	/	/	/	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				14	/	/	/	/	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				21	/	/	/	/	0.04	0.04	0.01	0.01
いちじく (果実) 1993年度	1	100 ^{WP} ×4	4	1	0.06	0.06	0.07	0.06	0.05	0.04	0.06	0.06
					3	0.02	0.02	0.05	0.05	0.02	0.02	0.06
				7	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.01	0.04	0.04
	1		4	1	0.23	0.23	0.24	0.24	0.22	0.22	0.21	0.20
				3	0.17	0.16	0.06	0.06	0.17	0.16	0.07	0.07
				7	0.14	0.14	0.10	0.09	0.18	0.18	0.20	0.18
茶 (荒茶) 1986年	1	200 ^{WP} ×2	2	14	9.57	9.28	1.85	1.83	8.78	8.60	1.50	1.49
					21	2.53	2.48	0.55	0.54	2.41	2.36	0.67
	1			14	5.72	5.52	1.75	1.69	4.84	4.78	1.49	1.42
				21	0.96	0.94	0.55	0.55	0.90	0.86	0.47	0.47

作物名 (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					マイクロブタニル		代謝物 ^a		マイクロブタニル		代謝物 ^a	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (浸出液) 1986年	1		2	14	3.09	2.92	0.84	0.80	2.03	2.00	0.50	0.49
				21	0.98	0.96	0.20	0.19	0.60	0.58	0.17	0.17
	1			14	2.08	2.04	0.91	0.89	1.19	1.14	0.42	0.42
				21	0.41	0.38	0.15	0.15	0.17	0.17	0.12	0.11

注) 試験には WP : 水和剤、EC : 乳剤を用いた。

a : 代謝物は M3、M4、M8 及び M9 の合計とし、それらの残留値はマイクロブタニルに換算して記載した。換算係数は「マイクロブタニル/代謝物=0.948」

・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。

／ : 分析せず

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

・米国

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	総使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					マイクロブタニル		M4	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ラズベリー (果実) 1997年	1	280 ^{WP}	8	0 3	0.32 0.21	0.32 0.19	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
ラズベリー (果実) 1997年	1	560* ^{WP}	8	0 3 7	0.71 0.42 0.15	0.66 0.41 0.15	<0.02 <0.02 0.03	<0.02 <0.02 0.03
ラズベリー (果実) 1997年	1	280 ^{WP}	8	7	0.07	0.07	<0.02	<0.02
ラズベリー (果実) 1997年	1	140 ^{WP}	4	0 4 8	0.07 0.05 0.05	0.07 0.05 0.04	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ケインベリー (果実) 2003年	5	280 ^{WP}	4	0	0.60	0.33	0.09	0.044
グースベリー (果実) 2003年	2	1,120 ^{WP}	8	0	0.32	0.29	0.03	0.03
スグリ (果実) 2003年	1	1,120 ^{WP}	8	0	0.86	0.76	0.19	0.18
パパイヤ (果実) 2003年	4	2,240 ^{WP}	8	0	1.13	0.77	0.82	0.53
アーモンド (仁) 1993年	1	639 ^{DF}	3	154	ND	ND	0.01	0.01
アーモンド (仁) 1993年	1	1,280* ^{DF}	3	154	ND	ND	0.02	0.02
アーモンド (仁) 1993年	1	639 ^{DF}	3	160	<0.01	<0.01	0.02	0.02
アーモンド (仁) 1993年	2	639 ^{DF}	3	161	ND	ND	0.02	0.02
アーモンド (仁) 1993年	1	1,280* ^{DF}	3	161	<0.01	<0.01	0.05	0.05
アーモンド (仁) 1993年	2	639 ^{WP}	3	160	ND	ND	0.03	0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	総使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					マイクロブタニル		M4	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アーモンド (仁) 1993年	2	639 ^{WP}	3	161	ND	ND	0.01	0.01
アーモンド (仁) 1993年	1	639 ^{EC}	3	160	ND	ND	0.01	0.01
アーモンド (仁) 1993年	1	639 ^{EC}	3	161	ND	ND	0.01	0.01
アーモンド (仁) 1993年	3	1,350* ^{WP}	6*	90	<0.02	<0.02	0.04	0.03
アーモンド (仁) 1993年	1	1,350* ^{WP}	6*	91	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
アーモンド (仁) 1993年	2	1,790* ^{WP}	8*	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

注) ・試験には WP : 40%水和剤、DF : 60%ドライフロアブル剤及び EC : 25%乳剤を用いた。
・ND : 不検出
・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。
・農薬の使用方法(総使用量、回数、PHI)が申請又は登録された使用方法から逸脱している場合、該当箇所に*を付した。

<別紙5：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

・乳汁

投与群 (mg/kg 飼料)	投与 期間 (日)	残留値 (μg/g)									
		マイクロブタニル					代謝物 M6				
		動物 A	動物 B	動物 C	動物 D	平均	動物 A	動物 B	動物 C	動物 D	平均
1.6	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	28	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	ND	<0.01
	31 ^a	／	／	／	ND	／	／	／	／	ND	／
4.8		動物 E	動物 F	動物 G	動物 H	平均	動物 E	動物 F	動物 G	動物 H	平均
	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	ND	<0.01
	7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND
	14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND
	17	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND	ND	ND	ND
	21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND	ND	ND
	24	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	ND	ND	<0.01
	28	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
31 ^a	／	／	／	ND	／	／	／	／	ND	／	
16.0		動物 I	動物 J	動物 K	動物 L	平均	動物 I	動物 J	動物 K	動物 L	平均
	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	10	ND	ND	ND	ND	ND	0.010	0.010	<0.01	<0.01	<0.01
	14	ND	ND	ND	ND	ND	0.010	<0.01	<0.01	0.012	<0.01
	17	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	21	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	24	ND	ND	ND	ND	ND	0.015	0.011	<0.01	0.010	0.010
	28	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	<0.01
31 ^a	／	／	／	ND	／	／	／	／	ND	／	

^a : 3 日間の消失期間終了時

／ : 試料採取せず

ND : 検出限界(0.003 μg/g)未満

・筋肉及び脂肪

投与群 (mg/kg 飼料)	動物 No.	残留値 (µg/g)					
		筋肉			脂肪		
		マイクロブ タニル	代謝物 M4	代謝物 M4 の補正值 ^b	マイクロブ タニル	代謝物 M4	代謝物 M4 の補正值 ^b
1.6	15	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	11	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	平均	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4.8	9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	平均	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16.0	3	ND	<0.01	<0.01	ND	ND	ND
	14	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	8	ND	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01
	平均	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	16 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND

a : 28 日間の投与終了後 3 日間の消失期間を経た動物

b : 代謝物 M4 からマイクロブタニルの残留量に補正した値 (補正係数 : 0.9475)

ND : 検出限界(0.003 µg/g)未満

・肝臓及び腎臓

投与群 (mg/kg 飼料)	動物 No.	残留値 (µg/g)					
		肝臓			腎臓		
		マイクロブ タニル	代謝物 M4	代謝物 M4 の補正值 ^b	マイクロブ タニル	代謝物 M4	代謝物 M4 の補正值 ^b
1.6	15	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	11	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	平均	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01
	2 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4.8	9	ND	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01
	6	ND	0.010	0.010	ND	ND	ND
	4	ND	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01
	平均	ND	<0.01	<0.01	ND	<0.01	<0.01
	5 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16.0	3	<0.01	0.014	0.013	ND	ND	ND
	14	0.011	0.032	0.030	ND	ND	ND
	8	<0.01	0.015	0.014	ND	<0.01	<0.01
	平均	<0.01	0.020	0.019	ND	<0.01	<0.01
	16 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND

a : 28 日間の投与終了後、3 日間の消失期間を経た動物

b : 代謝物 M4 からマイクロブタニルの残留量に補正した値 (補正係数 : 0.9475)

ND : 検出限界(0.003 µg/g)未満

<別紙6：畜産物残留試験成績（産卵鶏）>

卵及び組織	投与期間 ^a (日)	残留値 (µg/g)			
		1.0 mg/kg 飼料	3.0 mg/kg 飼料	10.0 mg/kg 飼料	30.0 mg/kg 飼料
卵	-1	ND	ND	ND	ND
	1	ND	ND	ND	ND
	2	ND	0.005	0.019	0.054
	4	0.002	0.008	0.023	0.081
	7	0.005	0.011	0.034	0.118
	10	0.003	0.012	0.027	0.107
	14	0.003	0.011	0.029	0.094
	21	0.004	0.012	0.030	0.100
	28	0.003	0.013	0.031	0.122
	29	0.003	0.010	0.030	0.129
	30	ND	0.005	0.013	0.046
	31	0.003	0.003	0.012	ND
	32	ND	0.003	0.007	0.026
	35	ND	ND	ND	ND
41	ND	ND	ND	ND	
肝臓	28	0.003	0.006	0.018	0.047
	35	ND	ND	ND	ND
	42	ND	ND	ND	ND
腎臓	28	ND	0.003	ND	0.021
	35	ND	ND	ND	ND
	42	ND	ND	ND	ND

^a：1～28日が投与期間、29～41日又は29～42日が消失期間

ND：検出限界未滿。検出限界は、1.0及び3.0 mg/kg 飼料投与群で0.002 µg/g、10.0 mg/kg 飼料投与群で0.006 µg/g、30.0 mg/kg 飼料投与群は0.018 µg/g。

<別紙7：推定摂取量>

農畜産物名	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)
その他のきく科 野菜	0.48	1.5	0.72	0.1	0.05	0.6	0.29	2.6	1.25
ねぎ	0.29	9.4	2.73	3.7	1.07	6.8	1.97	10.7	3.10
わけぎ	0.13	0.2	0.03	0.1	0.01	0.1	0.01	0.2	0.03
トマト	0.58	32.1	18.6	19.0	11.0	32.0	18.6	36.6	21.2
ピーマン	0.09	4.8	0.43	2.2	0.20	7.6	0.68	4.9	0.44
なす	0.06	12.0	0.72	2.1	0.13	10.0	0.60	17.1	1.03
その他のなす科 野菜	0.40	1.1	0.44	0.1	0.04	1.2	0.48	1.2	0.48
きゅうり	0.242	20.7	5.01	9.6	2.32	14.2	3.44	26.6	6.20
かぼちゃ	0.02	9.3	0.19	3.7	0.07	7.9	0.16	13.0	0.26
未成熟えんどう	0.32	1.6	0.51	0.5	0.16	0.2	0.06	2.4	0.77
その他の野菜	0.50	13.4	6.70	6.3	3.15	10.1	5.05	14.1	7.05
りんご	0.14	24.2	3.39	30.9	4.33	18.8	2.63	32.4	4.54
なし	0.32	6.4	2.05	3.4	1.09	9.1	2.91	7.8	2.50
もも	0.20	3.4	0.68	3.7	0.74	5.3	1.06	4.4	0.88
おうとう	0.35	0.4	0.14	0.7	0.25	0.1	0.04	0.3	0.11
いちご	0.27	5.4	1.46	7.8	2.11	5.2	1.40	5.9	1.59
かき	0.26	9.9	2.57	1.7	0.44	3.9	1.01	18.2	4.73
その他の果実	0.23	1.2	0.28	0.4	0.09	0.9	0.21	1.7	0.39
茶	9.28	6.6	61.3	1.0	9.28	3.7	34.3	9.4	87.2
その他のハーブ	1.8	0.9	1.62	0.3	0.54	0.1	0.18	1.4	2.52
鶏・肝臓	0.047	0.7	0.003	0.5	0.02	0.0	0.00	0.8	0.04
鶏・腎臓	0.021	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
鶏卵	0.129	41.3	5.33	32.8	4.23	47.8	6.17	37.7	4.86
合計			115		41.3		81.3		151

- ・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値を用いた。
- ・「ff」：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照21）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マイクロブタニルの推定摂取量（µg/人/日）
- ・『その他のきく科野菜』については、食用ぎく及びふきのうち残留値の高い食用ぎくの値を用いた。
- ・『ねぎ』については、根深ねぎ及び葉ねぎのうち残留値の高い葉ねぎの値を用いた。
- ・『トマト』は、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・『その他のなす科野菜』については、とうがらし及びししとうのうち残留値の高いとうがらしの値を用いた。
- ・『未成熟えんどう』については、さやえんどうの値を用いた。
- ・『その他の野菜』については、食用金魚草（花）及び未成熟ささげのうち残留値の高い食用金魚草（花）の値を用いた。
- ・『その他の果実』については、いちじくの値を用いた。
- ・『茶』の値については、荒茶及び浸出液のうち残留値の高い荒茶の値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、しそ（花穂）、しそ（葉）及びあさつきのうち残留値の高いしそ（葉）の値を用いた。

- にんにく、らっきょう、ぎぼうし、すいか及びメロンのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- 牛については、予想飼料負荷量の 1.3 倍の処理量 (1.6 mg/kg 飼料) において、いずれの試料でも検出限界未満であったことから、摂取量の計算に含めていない。

<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、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 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省食安第 0325016 号）
- 3 農薬抄録「ミクロブタニル」（殺菌剤）（平成 19 年 4 月 18 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 4 JMPR : Myclobutanil (Pesticide residues in food 1992 evaluation Part II Toxicology) (1992)
- 5 US EPA : Myclobutanil. REVISED Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Hops and Home Garden Fruit Trees, Nut Trees, Berries, Mint and Vegetables. (2006)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol.70, No. 163, 49499~49507(2005)
- 7 Agriculture Canada : Decision Document Myclobutanil (1993)
- 8 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 5 月 21 日付け府食第 498 号）
- 9 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 年厚生労働省告示第 345 号）
- 10 農薬抄録「ミクロブタニル」（殺菌剤）（平成 22 年 7 月 12 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 11 作物残留試験：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 12 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省食安 1210 第 2 号）
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 8 月 11 日付け府食第 670 号）
- 14 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 年厚生労働省告示第 595 号）
- 15 農薬抄録「ミクロブタニル」（殺菌剤）（平成 27 年 3 月 5 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 16 ミクロブタニル しそ 作物残留試験成績（平成 20 年 4 月 23 日）：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 17 JMPR : Pesticide residues in food 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Evaluations 2014, Part I-Residues, 1297 ~ 1472 (2014)
- 18 JMPR : Pesticide residues in food 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Report 2014, 269~288 (2014)
- 19 JMPR: Pesticide residues in food 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Evaluations 2014, Part II -Toxicological, 357 ~ 406 (2014)
- 20 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance myclobutanil. EFSA Journal 8 (10), 1682 (2010)
- 21 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)
- 22 食品健康影響評価の結果の通知について（平成29年3月28日付け府食第190号）
 - 23 食品健康影響評価について（令和2年2月13日付け厚生労働省発生食0213第7号）
 - 24 ミクロブタニルインポートトレランス設定要請資料：ダウ・アグロサイエンス日本株式会社、一部公表
 - 25 Myclobutanil: Magnitude of Residue on Raspberry: Office of IR-4, Rutgers University、1997年、未公表
 - 26 Myclobutanil: Magnitude of the Residue on Caneberry: IR-4 Project, Rutgers, The State University of New Jersey、2003年、未公表
 - 27 Myclobutanil: Magnitude of the Residue on Gooseberry: IR-4 Project, Rutgers, The State University of New Jersey、2003年、未公表
 - 28 Myclobutanil: Magnitude of the Residue on Currant: IR-4 Project, Rutgers, The State University of New Jersey、2003年、未公表
 - 29 Myclobutanil: Magnitude of the Residue on Papaya: IR-4 Project, Rutgers, The State University of New Jersey、2003年、未公表
 - 30 RH-3866 Residue data for Almond Nut Meat and Hull RAR 87-0329, 87-0377, 87-0381, 87-0405, 87-0456, 89-0002, 89-0003, 89-0004, 89-0008, 89-0011, 89-0012, 89-0013, and 89-0014: Rohm and Haas Company、1993年、未公表
 - 31 RH-3866 40W Fungicide Field Residue Studies in Almonds RAR 92-0057, 0059, 0081, 0082, 0146, 0147: Rohm and Haas Company、1993年、未公表

トリアゾール 共通代謝物

(改訂版)

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

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 検討対象物質の概要.....	8
1. 一般名.....	8
2. 化学名.....	8
3. 分子式.....	8
4. 分子量.....	8
5. 構造式.....	9
6. 経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	10
(3) ラット③.....	11
2. 急性毒性試験.....	11
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
4. 亜急性毒性試験.....	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	13
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	13
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス).....	14
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	14
5. 慢性毒性試験.....	15
(1) 12か月間慢性毒性/神経毒性併合試験(ラット).....	15
6. 生殖発生毒性試験.....	16
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	16
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	17
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	18
(4) 発生毒性試験(ラット)③.....	18
(5) 発生毒性試験(ウサギ).....	18
7. 遺伝毒性試験.....	19

8. その他の試験	19
(1) エストロゲン生合成	19
(2) ラット培養胚を用いた <i>in vitro</i> 試験	19
II-2. 【トリアゾール酢酸】	20
1. 動物体内運命試験	20
(1) ラット①	20
(2) ラット②	20
2. 急性毒性試験	20
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 29 日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)	21
(4) 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	22
4. 生殖発生毒性試験	22
(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)	22
(2) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>	23
(3) 発生毒性試験 (ラット)	23
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
5. 遺伝毒性試験	25
II-3. 【トリアゾールアラニン】	25
1. 動物体内運命試験	25
(1) ラット①	25
(2) ラット②	25
2. 急性毒性試験	26
3. 亜急性毒性試験	26
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	27
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
4. 慢性毒性試験	28
(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	28
5. 生殖発生毒性試験	28
(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	28
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ラット)	29
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	29
6. 遺伝毒性試験	30

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】	31
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	32
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.....	32
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用.....	33
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路.....	33
Ⅳ. まとめ.....	34
・ 別紙 1 : 検査値等略称	44
・ 参照.....	45

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 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)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栞形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 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)	栞形麻樹子	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	根岸友恵	義澤克彦

・ 評価第三部会

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

* : 2017 年 9 月 30 日まで

< 第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾	林 真
------	-----

< 第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾	林 真
------	-----

< 第 157 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要 約

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

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

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

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

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

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

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

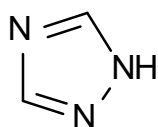
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

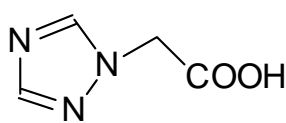
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

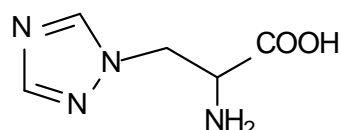
5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

6. 経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

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

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

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

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

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

(2) ラット②

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

験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

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

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

(3) ラット③

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

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

2. 急性毒性試験

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

結果は表 3 に示されている。(参照 1、2)

表3 急性毒性試験概要

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 雄 3 匹	500~5,000		症状なし 5,000 mg/kg 体重で全例死亡
	Wistar ラット 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 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 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 2 匹	200~5,000		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 体重以上で全例死亡
吸入	Wistar ラット 性別及び引数不明	LC ₅₀ (mg/L)		参照した資料に記載なし
		2.05		
	NMRI マウス 性別及び引数不明	2.20		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 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1)

4. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一般毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、神経毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：平均検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

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

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

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ TG 及び尿酸減少 ・ 網膜変性 ・ 脳絶対重量減少 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体嚢胞^{§1} ・ 脳絶対重量減少^{§2} ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）^{§1} ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

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

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

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

5. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

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

表 10 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が、3,000 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制、小脳組織の変性/壊死等が認められた

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

ので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）、児動物ではいずれの世代においても 500 ppm 以下投与群では検体投与に関連した影響が認められなかったため、無毒性量は 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、500 ppm 以上投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少及び膈開口の遅延が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

/：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（2）発生毒性試験（ラット）①

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

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した影

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

（3）発生毒性試験（ラット）②

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

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

（4）発生毒性試験（ラット）③

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

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

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

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

（5）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

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

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

7. 遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1)

表 13 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

8. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

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

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

(2) ラット培養胚を用いた *in vitro* 試験

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

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、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、卵黄囊径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胚の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

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

II-2. 【トリアゾール酢酸】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

(2) ラット②

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

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

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 1）

表 14 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 15 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（2）29 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 16 29 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 17 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

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

(4) 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

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

表 18 13 週間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

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

4. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)

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

表 19 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群の P 雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、P 雌ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったため、親動物の無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日（P 雄：287 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：280 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雌：976 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日（P 雄：959 mg/kg 体重/日、P 雌：976 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：926 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8）

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料³＞

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

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

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

³ 本試験は予備試験として実施されたため、参考資料とした。

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

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

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

表 20 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日		
750 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 流産^a ・ 異常呼吸音（ラ音）^a ・ 少量糞 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 胃の病変（びらん、潰瘍） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：750 mg/kg 体重/日投与群のみ

5. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 21 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1）

表 21 遺伝毒性試験概要

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

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

また、本試験で得られた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

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

(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。(参照 1)

表 22 急性毒性試験概要 (トリアゾールアラニン)

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

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

⁴ 体重比重量を比重量という。(以下同じ。)

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

(3) 2週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 1）

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

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

4. 慢性毒性試験

(1) 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

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

表 25 12 か月間慢性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

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

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

5. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁶>

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

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

殖試験（予備試験）が実施された。

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

（2）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

親動物では、検体投与に関連した影響は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少並びに F_{2b} で同腹児重量減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（P 雄：1,100 mg/kg 体重/日、P 雌：1,110 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：929 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：988 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（P 雄：213 mg/kg 体重/日、P 雌：223 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：192 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：199 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1）

（3）発生毒性試験（ラット）

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

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

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

（4）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

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

表 27 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便又は液状便（妊娠 10 日以降） ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～29 日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ 骨格変異（角張った舌骨翼：hyoid, angulated ala、肋骨肥厚）増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

6. 遺伝毒性試験

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

結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、2）

表 28 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺ , pol A _I ⁻)	62.5~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (雌雄各 15 匹)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500, 5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
	小核試験	チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

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

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

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

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

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

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

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

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

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

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

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

との仮説が支持された。(参照 5)

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

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

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

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

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

IV. まとめ

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

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

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

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

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

<参考>

<Jmpr、2015 年>

【1,2,4-トリアゾール】

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

ARfD 0.3 mg/kg 体重

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

【トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニン】

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

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

<EPA、2011 年>

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

⁷ 2008 年の JMPR の評価においては「ARfD 設定の必要なし」

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

表 29 各試験における無毒性量等 (1, 2, 4-トリアゾール)

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

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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、487、 988 雌：0、105、215、 663、1,350	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等	雄：精巣重量減少、 精巣の顕微鏡的変 化	雌雄：振戦、脳絶 対重量減少等
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨 床症状 胎児：低体重 (尿路奇形)	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体 重増加抑制、摂餌 量減少、臨床症状、 妊娠子宮重量減少 胎児：低体重 (尿路奇形)

—：無毒性量は設定できなかった。 1：資料に記載がなかった。

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

2)：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

3)：米国資料に記載されていた値。

表 30 各試験における無毒性量等（トリアゾール酢酸）

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

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

1: 資料に記載がなかった。

1): 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

表 31 各試験における無毒性量等（トリアゾールアラニン）

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

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

—：無毒性量は設定できなかった。 /：資料に記載がなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース（血糖）
P450	チトクローム P450
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<参照>

- 1 Jmpr: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 Jmpr: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195
- 8 Jmpr: “PENCONAZOLE” Pesticide Residues in food-2015 evaluations. Part II. Toxicological. p501-558(2015)