厚生労働省発生食0913第８号
令　和　元　年　９　月　１３日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋田　　充　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

諮　問　書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

１．ジフェノコナゾールの添加物としての指定の可否について
２．ジフェノコナゾールの添加物としての規格基準の設定について

令和元年 10 月 23 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
　分科会長　村田　勝敬　殿

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会
　部会長　佐藤　恭子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

令和元年９月 13 日付け厚生労働省発生食 0913 第８号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

１．ジフェノコナゾールの添加物としての指定の可否について
２．ジフェノコナゾールの添加物としての規格基準の設定について

（別添）

ジフェノコナゾールの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定及び規格基準の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．品目名

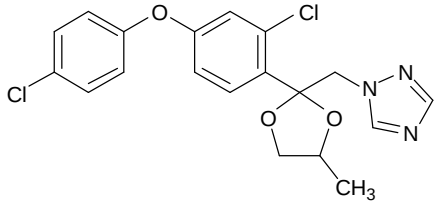
和名：ジフェノコナゾール

英名：Difenoconazole

CAS 番号：119446－68－3

２．構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$　406.26

３．用途

防かび剤

４．概要及び諸外国での使用状況等

⑴　概要

ジフェノコナゾールは、トリアゾール系の浸透性殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示す。

⑵　諸外国での使用状況等

コーデックス委員会による農薬残留基準では、収穫前及び収穫後の防かび目的での使用による残留基準が設定されている。収穫後の防かび目的[1]として、2013年に

[1] 食品添加物は、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第４条第２項により、「食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、湿潤その他の方法によつて使用する物」と定義されている。収穫後に使用されたことが明らかであり、かつ、かび等による腐敗・変敗の防止の目的で使用されている場合には、「保存の目的」で使用されていると解され、添加物に該当する。

ばれいしょに対し、４ppmの残留基準での使用が認められている。また、FAO／WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）では、2007年に評価され、ADI（一日摂取許容量）が0.01mg／kg体重／日に設定されている。

米国、カナダでは、収穫前の農薬として、小麦、とうもろこし、ばれいしょ等に使用されている。また、収穫後の防かびを目的として、キャッサバ、さといも、ばれいしょ等に対し、米国では4.0ppm、カナダでは４ppmの残留基準で使用が認められている。

欧州連合（EU）では、収穫前の農薬として、ぶどう、いちご等に使用されているが、収穫後の使用に関する基準は設定されていない。

我が国では、平成５年に農薬登録され、収穫前の農薬としてトマト等に使用されている。他方、食品添加物としては指定されていない。

５．食品添加物としての有効性

ジフェノコナゾールは、単独又は他剤との併用により、子のう菌類、担子菌類及び不完全菌類に属する数多くの種類の糸状菌に対して防除活性を示すとされており、ばれいしょの乾腐病及び銀か病への有効性について以下の試験成績が提出されている。

試験成績を確認した結果、ジフェノコナゾールは、銀か病に対しては明確な有効性が確認されなかった条件（試験成績③）もあったが、乾腐病に対し、単剤又は他剤との併用により、一定範囲の有効性が確認された（試験成績①、②、⑤）。

<u>試験成績①（乾腐病、銀か病に対する多剤併用試験）</u>

ばれいしょ（３品種）の乾腐病、銀か病に対して、以下の投与群を設定し、Spray処理後、低温・暗所条件で最大８ヶ月保存し、表面又は内部の病変の割合を測定する試験が実施されている。

群	処理方法
１	対照群（無処理（未接種）、無処理（接種））
２	ジフェノコナゾール（0.00352 g ai[2]/kg 塊茎）
３	対照薬剤Ａ（0.0049 g ai/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ（0.0045 g ai/kg 塊茎）の混合剤
４	ジフェノコナゾール（0.00176～0.00704 g ai/kg 塊茎）、 対照薬剤Ａ（0.0049 g ai/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ（0.0045 g ai/kg 塊茎）の混合剤

[2] acitive ingredient：有効成分量

その結果、乾腐病について、２品種ではジフェノコナゾール単独及び３剤混合群において、長期間にわたり防除効果が認められ、ジフェノコナゾール濃度依存的に防除効果が向上したとされている。１品種については、病害圧力が高かったため、３剤混合剤のうち、最も薬量が高い処理群にのみ効果が認められたとされている。

また、銀か病については、２品種では無処理群での病害発生率が低かったため、処理区との有意差は認められなかったが、１品種ではジフェノコナゾール単独及び３剤混合群において、長期間にわたり防除効果が認められたとされている。

試験成績②（乾腐病、銀か病に対する多剤併用試験）

ばれいしょ（３品種）の乾腐病、銀か病に対して、以下の投与群を設定し、Spray 処理後、低温・暗所条件下で最大３ヶ月保存し、各病変の発生率及び重症度指数を測定する試験が実施されている。

群	処理方法
１	対照群（無処理（未接種）、無処理（接種））
２	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.01 g/kg 塊茎）
３	対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.02 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（0.02 g/kg 塊茎）の混合剤
４	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.005～0.02 g/kg 塊茎）、 対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.02 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（0.02 g/kg 塊茎）の混合剤

その結果、乾腐病について、２～４群のいずれにおいても長期間の防除効果が認められ、ジフェノコナゾール濃度依存的に防除効果が向上したとされている。さらに、４群は２及び３群と比較して防除効果が高かったとされている。

また、銀か病については、２～４群のいずれにおいても長期間の防除効果が認められたとされている。

試験成績③（銀か病に対する多剤併用試験）

ばれいしょの銀か病に対して、以下の投与群を設定し、Spray 処理後、低温・暗所条件下で最大２ヶ月保存し、銀か病の発生率、重症度指数等を測定する試験が実施されている。

群	処理方法

１	対照群（無処理（水））
２	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（8.88 g/処理[3]）
３	対照薬剤Ａ 25%水和剤（17.8 g/処理）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（17.8 g/処理）の混合剤
４	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（4.44～17.8 g/処理[3]）、 対照薬剤Ａ 25%水和剤（17.8 g/処理）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（17.8 g/処理）の混合剤

その結果、２～４群のいずれにおいても長期間の防除効果が認められたとされている。また、発生率については各処理群において差は認められなかったものの、重症度指数及び胞子数においては、３、４群は２群と比較して防除効果が高かったとしている。

試験成績④（銀か病に対する多剤併用試験）

ばれいしょの銀か病に対して、以下の投与群を設定し、Spray 処理後、低温・暗所条件下で最大６ヶ月保存し、銀か病の発生率、重症度指数等を測定する試験が実施されている。

群	処理方法
１	対照群（無処理（水））
２	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.009 g/kg 塊茎）
３	対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.018 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（0.018 g/kg 塊茎）の混合剤
４	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.004～0.018 g/kg 塊茎）、 対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.018 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（0.018 g/kg 塊茎）の混合剤

その結果、２～４群のいずれにおいても長期間の防除効果が認められたとされている。ジフェノコナゾール単剤では発生率を抑制したが、重症度の進行抑制は認められず、３群及び４群の方が防除効果が高く、ジフェノコナゾールを加えた場合に対照薬剤の効果を減じた条件も認められたとされている。

試験成績⑤

[3] 「g/処理」は、塊茎 32 個当たりの薬剤の量を指す。

ばれいしょの乾腐病に対して、以下の投与群を設定し、Spray 処理後、低温・暗所条件下で最大４ヶ月保存し、乾腐病の発生率、重症度指数を測定する試験が実施されている。

群	処理方法
１	対照群（無処理（水））
２	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.02 g/kg 塊茎）
３	対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.04 g/kg 塊茎）
４	対照薬剤Ｂ 25%懸濁液（0.12 g/kg 塊茎）
５	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.05 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.02 g/kg 塊茎）の混合剤
６	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.02 g/kg 塊茎）、 対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.04 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 25%懸濁液（0.12 g/kg 塊茎）の混合剤
７	ジフェノコナゾール 36%懸濁液（0.05～0.1 g/kg 塊茎）、 対照薬剤Ａ 25%水和剤（0.02 g/kg 塊茎）及び 対照薬剤Ｂ 23%懸濁液（0.02～0.06 g/kg 塊茎）の混合剤

その結果、２～４、６及び７群のいずれにおいても長期間の防除効果が認められたとされている。

⑶　食品中での安定性

ばれいしょに対する作物残留試験の結果、収穫後処理を行った場合に、最大の残留量となったのは、１回、Spray 処理を行った際の 3.58mg/kg であった。

⑷　食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養成分に影響を及ぼすとの報告はない。

６．食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準設定並びに農薬としての食品中の残留基準設定のため、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第１項第１号の規定に基づき、平成 31 年２月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第７号により食品安全委員会に対して意見を求めたジフェノコナゾールに係る食品健康影響評価については、以下の評価結果が令和元年６月 18 日付け府食第 104 号で通知されている。

【食品健康影響評価（農薬・添加物評価書抜粋）】

各種毒性試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。

（中略）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 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジフェノコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。なお、この値は母動物の体重増加抑制を根拠としたウサギの発生毒性試験における無毒性量 25 mg/kg 体重/日からも支持される。

７．摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次の表のとおりである。また、推定一日摂取量について、食品安全委員会において設定されたADIに対する割合は、国民平均、小児（１～６歳）、妊婦、高齢者（65歳以上）において、それぞれ30.8%、84.6%、29.6%、30.5%となっている。

なお、本推定摂取量の算定は、農薬として使用した部分は登録されている又は申請された使用方法からジフェノコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大残留値を用いたとされている。

【推定摂取量（農薬・添加物評価書抜粋）】

農畜産物	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 (体重：56.1 kg)	
		ff[4] (g/人/日)	摂取量[5] (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいず	0.01	39.0	0.39	20.4	0.20	31.3	0.31	46.1	0.46
ばれいしょ	3.06*	38.4	118	34.0	104	41.9	128	35.1	107
てんさい	0.09	32.5	2.93	27.7	2.49	41.1	3.70	33.2	2.99
キャベツ	0.04	24.1	0.96	11.6	0.46	19.0	0.76	23.8	0.95
アスパラガス	0.17	1.7	0.29	0.7	0.12	1.0	0.17	2.5	0.43
パセリ	17.7	0.1	1.77	0.1	1.77	0.1	1.77	0.2	3.54
セロリ	3.46	1.2	4.15	0.6	2.08	0.3	1.04	1.2	4.15
トマト	0.17	32.1	5.46	19.0	3.23	32.0	5.44	36.6	6.22
ピーマン	0.53	4.8	2.54	2.2	1.17	7.6	4.03	4.9	2.60
なす	0.11	12.0	1.32	2.1	0.23	10.0	1.10	17.1	1.88
きゅうり	0.07	20.7	1.45	9.6	0.67	14.2	0.99	25.6	1.79
かぼちゃ	0.09	9.3	0.84	3.7	0.33	7.9	0.71	13.0	1.17

---

[4] 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）

[5] 農産物については残留値及び農産物摂取量から求めたジフェノコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）、畜産物については残留値及び畜産物摂取量から求めたジフェノコナゾール及び代謝物Dの推定摂取量（μg/人/日）

・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数によるジフェノコナゾールの各試験区の平均値のうち最大値を、畜産物の残留値は、予想飼料負荷量処理におけるジフェノコナゾール及び代謝物Dの合量の最大値を用いた。

・『茶』については、浸出液の値を用いた。

・メロン、鶏の臓器及び組織並びに乳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。

すいか	0.02	7.6	0.15	5.5	0.11	14.4	0.29	11.3	0.23
しょうが	0.01	1.5	0.02	0.3	0.00	1.1	0.01	1.7	0.02
りんご	0.26	24.2	6.29	30.9	8.03	18.8	4.89	32.4	8.42
日本なし	0.24	6.4	1.54	3.4	0.82	9.1	2.18	7.8	1.87
マルメロ	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
びわ	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	1.9	0.06	0.4	0.01
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
ネクタリン	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず	0.5	0.2	0.10	0.1	0.05	0.1	0.05	0.4	0.20
すもも	0.1	1.1	0.11	0.7	0.07	0.6	0.06	1.1	0.11
うめ	1.16	1.4	1.62	0.3	0.35	0.6	0.70	1.8	2.09
おうとう	1.33	0.4	0.53	0.7	0.93	0.1	0.13	0.3	0.40
いちご	0.6	5.4	3.24	7.8	4.68	5.2	3.12	5.9	3.54
かき	0.24	9.9	2.38	1.7	0.41	3.9	0.94	18.2	4.37
茶	0.79	6.6	5.21	1.0	0.79	3.7	2.92	9.4	7.43
牛･筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.0	0.00	1.4	0.10	0.0	0.00
牛・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚･筋肉と脂肪	0.02	42.0	0.84	33.4	0.67	43.2	0.86	30.6	0.61
豚・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.5	0.04	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
その他陸棲哺乳類･筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.07	0.4	0.03	0.1	0.01	0.4	0.03	0.4	0.03
鶏卵	0.01	41.3	0.41	32.8	0.33	47.8	0.48	37.7	0.38
その他の家禽の卵	0.01	0.3	0.00	0.4	0.00	0.3	0.00	0.3	0.00
合計			163		134		166		164

注）添加物として使用した場合の残留値（*印）及び畜産物の残留値は最大値を用いた。

８．新規指定について

ジフェノコナゾールについては、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

９．規格基準の設定について

同法第 11 条第１項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

⑴　使用基準について

ジフェノコナゾールは、ばれいしょ以外の食品に使用してはならない。

ジフェノコナゾールは、ばれいしょにあってはその 1kg につき 0.004ｇを超えて残存しないように使用しなければならない。

⑵　成分規格について

成分規格を別紙１のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙２のとおり。）。

（参考）

これまでの経緯

平成３１年　２月２０日	厚生労働大臣から食品安全員会委員長宛てに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成３１年　２月２６日	第 732 回食品安全委員会（要請事項説明）
令和　元年　６月１８日	第 746 回食品安全委員会（審議）
令和　元年　６月１８日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
令和　元年　９月１３日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　元年　９月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

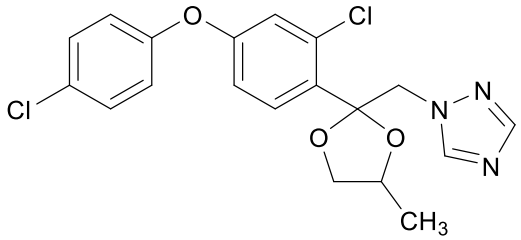
氏　　名	所　　属
石見　佳子	東京農業大学総合研究所教授
小川　久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
工藤　由起子	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部長
笹本　剛生	東京都健康安全研究センター食品化学部長
佐藤　恭子※	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
杉本　直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
瀧本　秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
戸塚　ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野 ユニット長
中島　春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
原　俊太郎	昭和大学薬学部教授
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
三浦　進司	静岡県立大学食品栄養科学部教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部薬学科教授

※部会長

（別紙１）

ジフェノコナゾール

Difenoconazole



$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$　　分子量　406.26

3-Chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-methyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether　[119446－68－3]

含　　量　本品は、ジフェノコナゾール（$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$）94.0%以上を含む。

性　　状　本品は白～淡褐色の粉末である。

確認試験　本品を赤外吸収スペクトル測定法中の錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

融　　点　76～83℃

純度試験　鉛 Pb として２μg／ｇ以下（2.0ｇ、第１法、比較液　鉛標準液 4.0mL、フレーム方式）

定 量 法　本品及び定量用ジフェノコナゾール約 50mg ずつを精密に量り、それぞれに内標準液 20mL を正確に加えた後、アセトンを加えて溶かして正確に 100mL とし、検液及び標準液とする。ただし、内標準液は、定量用フルジオキソニル 75mg を量り、アセトンを加えて溶かして正確に 50mL としたものとする。検液及び標準液をそれぞれ２μL ずつ量り、次の操作条件でガスクロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のフルジオキソニルのピーク面積に対するジフェノコナゾールのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求め、次式により含量を求める。

ジフェノコナゾール（$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$）の含量（%）

$$= \frac{\text{定量用ジフェノコナゾールの採取量（mg）}}{\text{試料の採取量（mg）}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 100$$

操作条件

検出器　水素炎イオン化検出器

カラム　内径 0.25mm、長さ 30mのフューズドシリカ管の内面に、ガスクロマトグラフ

ィー用ジメチルポリシロキサンを0.25μmの厚さで被覆したもの

カラム温度　100℃で１分間保持した後、毎分30℃で250℃まで昇温し、更に毎分６℃で300℃まで昇温し、300℃を２分間保持する。

注入口温度　250℃付近の一定温度

検出器温度　300℃付近の一定温度

キャリヤーガス　ヘリウム

流量　ジフェノコナゾールの保持時間が10～15分になるように調整する。

注入方式　スプリット

スプリット比　１：20

試薬・試液等

１．試薬・試液

ジフェノコナゾール、定量用　$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$　［119446－68－3］

本品は、白色の結晶性の粉末又は粉末である。

含量　本品は、ジフェノコナゾール（$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$）97.0%以上を含む。

確認試験　本品を赤外吸収スペクトル測定法中の錠剤法により測定するとき、波数1605cm^{-1}、1585 cm^{-1}、1507cm^{-1}、1478 cm^{-1}、1227cm^{-1}、1048cm^{-1}、848cm^{-1}及び679cm^{-1}付近に吸収を認める。

定量法　本品約10mg及び１，４－ＢＴＭＳＢ－d_4約１mgをそれぞれ精密に量り、重水素化アセトン１mLを加えて溶かす。この液を外径５mmのＮＭＲ試料管に入れ、密閉し、次の測定条件でプロトン共鳴周波数400MHz以上の装置を用いて^{1}ＨＮＭＲスペクトルを測定する。１，４－ＢＴＭＳＢ－d_4のシグナルをδ０ppmとし、δ7.33～7.35ppm及びδ7.48～7.53ppm付近のシグナルの面積強度をそれぞれA_1（水素数１に相当）及びA_2（水素数１に相当）とするとき、A_1／A_2が1.0となることを確認する。１，４－ＢＴＭＳＢ－d_4のシグナルの面積強度を18.00としたときのA_1及びA_2の和をＩとし、水素数の和をＮ、１，４－ＢＴＭＳＢ－d_4の純度をＰ（%）とし、次式によりジフェノコナゾールの含量を求める。ただし、本品由来のシグナルに明らかな夾雑物のシグナルが重なる場合には、そのシグナルの面積強度及び水素数は定量に用いない。

ジフェノコナゾール（$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$）の含量（%）

$$= \frac{\text{１，４－ＢＴＭＳＢ－}d_4\text{の採取量（mg）} \times \text{Ｉ} \times \text{Ｐ}}{\text{試料の採取量（mg）} \times \text{Ｎ}} \times 1.794$$

操作条件

デジタル分解能　0.25以下

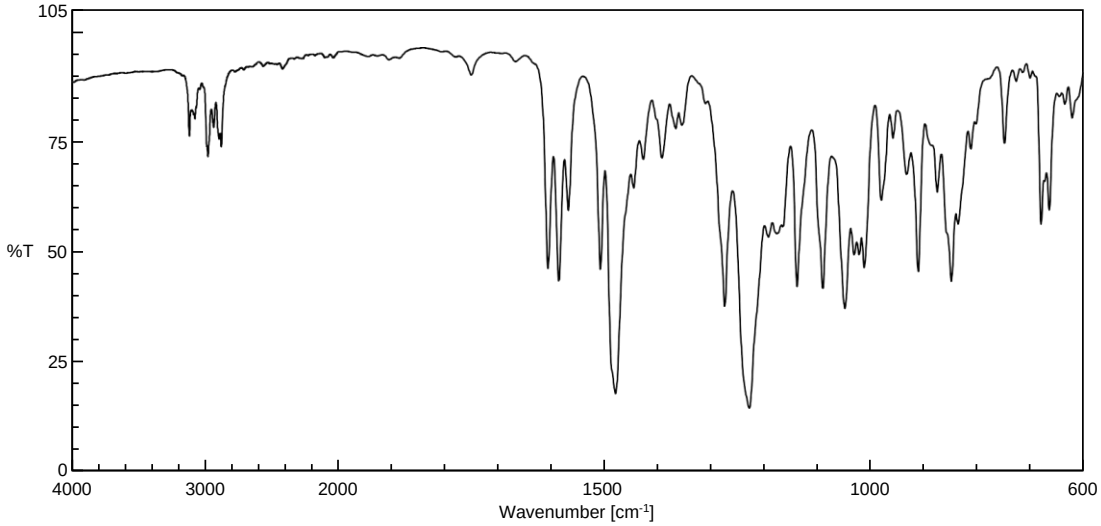
スピニング　オフ

^{13}C核デカップリング　あり
取り込み時間　４秒以上
観測スペクトル幅　－５～15ppm を含む 20ppm 以上
パルス角　90°
繰り返しパルス待ち時間　64 秒以上
ダミースキャン　２回以上
積算回数　32 回以上
測定温度　20～30℃の一定温度

定量用ジフェノコナゾール　ジフェノコナゾール、定量用を見よ。

２．参照赤外吸収スペクトル

ジフェノコナゾール



（別紙２）

ジフェノコナゾール　成分規格設定の根拠

ジフェノコナゾールの成分規格は、指定要請者により提出された成分規格案及び日本における農薬登録規格を参考に成分規格案を設定した。なお、試験法については第９版食品添加物公定書（公定書）を参照して設定した。

名称

農薬登録規格の名称にならい、和名は「ジフェノコナゾール」、英名は「Difenoconazole」とした。

化学式、CAS 登録番号及び分子量

化学式及び CAS 登録番号は、農薬登録規格にならい、$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$及び 119446－68－3 とした。

分子量は、公定書、通則３．に記載の通り、2010 年原子量表（日本化学会）に基づき、406.26 とした。

化学名

化学名は、農薬登録規格の化学名（英名）を参照し設定した。この化学名は IUPAC 命名法に合致している。

含量

原体５バッチの分析結果を踏まえ、「本品は、ジフェノコナゾール（$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$）94.0%以上を含む。」とした。

性状

性状は、農薬登録規格では「白い固体、無臭」としている。これと指定要請規格案及び原体の性状を踏まえ、「白～淡褐色の粉末である。」とした。

確認試験

確認試験は、農薬登録規格を参考に、本規格案でも赤外吸収スペクトルの「参照スペクトル法」を設定した。赤外吸収スペクトルの測定法については、公定書に規定する「錠剤法」により行うこととした。

融点

農薬登録規格では、「82.0～83.0℃」としているが、指定要請規格案の「76.0～83.0℃」及び原体の融点測定値（78.4～81.0℃）も踏まえ、「76～83℃」とした。

純度試験

鉛は、農薬登録規格では設定されていない。しかし、既に国内で指定されている添加物の成分規格との整合をとるため、本規格案でも鉛を設定することとした。なお、JECFA では、鉛の一般限度値として 2mg/kg、相当量使用されている添加物は 1mg/kg、2mg/kg までの低減が困難なことを示す証拠がある例外的な場合には、5mg/kg とする（第 51 回会議（1998 年））としているが、ジフェノコナゾールについては、相当量使用されるものではなく、また、鉛含有量は低いと考えられることから、本規格案では、限度値を 2μg/g とした。添加回収試験を行った結果、良好な回収率（平均 89.0%）が得られた。

定量法

平成 17 年 1 月 24 日付け食安発第 0124001 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法」を参照し、本規格案ではガスクロマトグラフィーを採用した。ただし、よりデータの安定性の良好な内標準法とした。

医薬・生活衛生局食品基準審査課
薬生食基収 0620 第4号
R1.6.20

府食第104号
令和元年6月18日

厚生労働大臣
根本　匠　殿

食品安全委員会
委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成31年2月20日付け厚生労働省発生食0220第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジフェノコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジフェノコナゾールの一日摂取許容量を0.0096 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.25 mg/kg体重と設定する。

別　添

農薬・添加物評価書

ジフェノコナゾール

（第５版）

２０１９年６月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 7
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 7
○　要　約 10

Ⅰ．評価対象農薬・添加物の概要 11
　１．用途 11
　２．有効成分の一般名 11
　３．化学名 11
　４．分子式 11
　５．分子量 11
　６．構造式 11
　７．開発の経緯 12

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
　１．動物体内運命試験 13
　　（１）ラット① 13
　　（２）ラット② 19
　　（３）畜産動物 19
　２．植物体内運命試験 23
　　（１）トマト① 23
　　（２）トマト② 24
　　（３）トマト③ 26
　　（４）トマト④ 27
　　（５）ばれいしょ① 28
　　（６）ばれいしょ② 29
　　（７）ばれいしょ③ 30
　　（８）小麦① 31
　　（９）小麦② 32
　　（１０）りんご（葉細胞）＜参考資料＞ 33
　３．土壌中運命試験 33
　　（１）土壌中運命試験 33
　　（２）土壌表面光分解試験① 34
　　（３）土壌表面光分解試験② 34
　　（４）土壌吸着試験 35
　４．水中運命試験 35

（１）加水分解試験 35
（２）水中光分解試験（pH 7 緩衝液） 35
（３）水中光分解試験（滅菌自然水） 35
５．土壌残留試験 36
（１）ジフェノコナゾール 36
（２）分解物 36
６．作物等残留試験 36
（１）作物残留試験 36
（２）後作物残留試験 37
（３）畜産物残留試験 37
（４）推定摂取量 38
７．一般薬理試験 39
８．急性毒性試験 40
（１）急性毒性試験 40
（２）急性神経毒性試験（ラット） 42
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 43
１０．亜急性毒性試験 43
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット①） 43
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット②） 44
（３）90 日間亜急性毒性試験(マウス) 45
（４）28 週間亜急性毒性試験（イヌ） 45
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 46
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 47
（７）22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 47
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 47
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 47
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 48
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 49
１２．生殖発生毒性試験 50
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 50
（２）発生毒性試験（ラット） 51
（３）発生毒性試験（ウサギ） 51
１３．遺伝毒性試験 52
１４．その他の試験 54
（１）18 週間白内障確認試験（イヌ） 54
（２）若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験 55
（３）肝臓における酵素誘導試験 55
（４）28 日間免疫毒性試験（マウス） 56

Ⅲ. 食品健康影響評価 58

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 65
・別紙 2：検査値等略称 66
・別紙 3：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用） 68
・別紙 4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用） 78
・別紙 5：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用） 93
・別紙 6：代謝物の作物残留試験成績 95
・別紙 7：畜産物残留試験成績 96
・別紙 8：推定摂取量 100
・参照 102

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

1993 年	4 月	28 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2009 年	5 月	29 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：ピーマン、なす及び茶）
2010 年	9 月	24 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 0924 第 3 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2010 年	9 月	30 日	第 349 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年	11 月	12 日	インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
2010 年	11 月	15 日	追加資料受理（参照 6）
2010 年	12 月	20 日	インポートトレランス設定の要請（トマト等）
2010 年	12 月	21 日	追加資料受理（参照 7）
2011 年	6 月	21 日	第 8 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年	3 月	21 日	インポートトレランス設定の要請（スカッシュ等）
2012 年	3 月	22 日	追加資料受理（参照 9）
2012 年	7 月	19 日	追加資料受理（参照 10～12）
2012 年	8 月	3 日	第 19 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） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 13）
2014 年	4 月	24 日	残留農薬基準告示（参照 14）

－第２版関係－

2014 年	1 月	20 日	インポートトレランス設定の要請（とうがらし）
2014 年	8 月	13 日	インポートトレランス設定の要請（チコリ等）
2014 年	9 月	9 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0909 第 4 号）、関係書類の接受（参照 15～37）
2014 年	9 月	16 日	第 530 回食品安全委員会（要請事項説明）

2014 年　11 月　 5 日　第 116 回農薬専門調査会幹事会
2014 年　12 月　 3 日　第 117 回農薬専門調査会幹事会
2014 年　12 月　16 日　第 542 回食品安全委員会（報告）
2014 年　12 月　17 日　から 2015 年 1 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　 2 月　16 日　第 119 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 2 月　24 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　 3 月　 3 日　第 551 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 39）
2016 年　 4 月　 4 日　残留農薬基準告示（参照 40）

－第 3 版関係－

2016 年　 7 月　 1 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：パセリ及びしょうが）
2016 年　12 月　 1 日　インポートトレランス設定の要請（ブルーベリー）
2016 年　12 月　13 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1213 第 6 号）
2016 年　12 月　14 日　関係書類の接受（参照 41～44）
2016 年　12 月　20 日　第 633 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 2 月　28 日　第 640 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 45）
2018 年　 3 月　30 日　残留農薬基準告示（参照 46）

－第 4 版関係－

2018 年　 1 月　31 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：アスパラガス）
2018 年　 4 月　18 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 0418 第 23 号）、関係書類の接受（参照 47～49）
2018 年　 4 月　24 日　第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年　 5 月　22 日　第 697 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 50）

－第 5 版関係－

2018 年　12 月　25 日　インポートトレランス設定の要請（大豆、にんじん等）
2019 年　 2 月　20 日　厚生労働大臣から残留基準設定及び添加物の指定に係る食品

健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0220 第 7 号）、
関係書類の接受（参照 51～57）

2019 年　2 月　26 日　第 732 回食品安全委員会（要請事項説明）

2019 年　6 月　18 日　第 746 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＞

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

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

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

*：2009 年 7 月 9 日から　　*：2011 年 1 月 13 日から

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

＜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）
林　　真（座長代理）
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
桒形麻樹子***
小林裕子
佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田　清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚　明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
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

三枝順三

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

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

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

* : 2015 年 6 月 30 日まで

** : 2015 年 9 月 30 日まで

＜第 19 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

林　　真	平塚　明

＜第 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

要　約

トリアゾール系殺菌剤である「ジフェノコナゾール」（CAS No.119446-68-3）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（大豆、にんじん等）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（ラット及び畜産動物）、植物体内運命（トマト、ばれいしょ等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、免疫毒性（マウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各種試験結果から、暴露評価対象物質は、農産物ではジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物ではジフェノコナゾール及び代謝物 D 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 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジフェノコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬・添加物の概要

１．用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

２．有効成分の一般名

和名：ジフェノコナゾール

英名：difenoconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

英名：3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-methyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl 4-chlorophenyl ether

CAS（No.119446-68-3）

和名：1-[2-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1-[2-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]1*H*-1,2,4-triazole

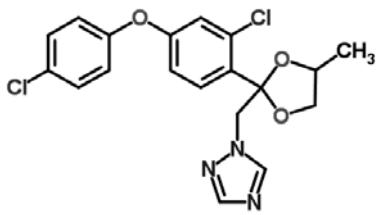
４．分子式

$C_{19}H_{17}C_{l2}N_3O_3$

５．分子量

406.3

６．構造式



７．開発の経緯

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

国内では 1993 年に初回農薬登録された。

今回、インポートトレランス設定の要請（大豆、にんじん等）及び防かび目的で収穫後の農産物に使用するための添加物として事業者から厚生労働省への指定要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、ジフェノコナゾールのフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）及びトリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジフェノコナゾールの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

①　吸収

a.　血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを 0.5 mg/kg 体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は 300 mg/kg 体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

全血中放射能に対する血球移行率は低用量投与群で 0.7%～7.9%、高用量投与群で 0.3%～20.1%であった。

高用量投与群の溶媒に含まれている Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響が検討され、Hi Sil 233 シリカゲルの血中濃度推移に及ぼす影響は認められなかった。（参照 2、15）

表 1　全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}(hr)	2	0.5	4	4
C_{max}(μg/g)	0.327	0.169	47.9	30.0
$T_{1/2}$(hr)	6.3	4.2	38	41
AUC(hr・μg/mL)	6.19	2.78	2,460	1,710

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より、吸収率は低用量群では 88.1%～91.5%、高用量群では 41.6%～59.4%と算出された。（参照 2）

②　分布

SD ラット（一群雌雄 3～5 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標

識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 168 時間後の組織内総残留放射能量ではいずれの用量、投与方法にかかわらず 0.84%TAR 以下で、ほとんど残留は認められなかった。（参照 2、15）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近*	168 時間後
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(2.32)、腎臓(0.832)、副腎(0.550)、血漿(0.414)、全血(0.246)、胃(0.219)、ハーダー腺(0.148)、小腸(0.138)、肺(0.117)、精巣上体(0.116)、褐色脂肪(0.114)、脂肪(0.113)、心臓(0.107)、その他(0.1 未満)	精巣(0.04)、血漿(0.029)、脂肪(0.025)、全血(0.019)、褐色脂肪(0.016)、ハーダー腺(0.011)、精巣上体(0.009)、皮膚(0.008)、肝臓(0.006)、腎臓(0.006)、肺(0.006)、その他(0.005 未満)
		雌	肝臓(1.45)、副腎(1.16)、腎臓(0.657)、ハーダー腺(0.448)、脂肪(0.389)、小腸(0.348)、血漿(0.344)、褐色脂肪(0.297)、肺(0.244)、膵臓(0.242)、卵巣(0.216)、胃(0.215)、全血(0.201)、下顎腺、その他(0.2 以下)	血漿(0.012)、脂肪(0.011)、褐色脂肪(0.009)、全血(0.007)、皮膚(0.005)、ハーダー腺(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、胃(0.003)、その他(ND)
	300 mg/kg 体重	雄	脂肪(247)、肝臓(195)、ハーダー腺(170)、胃(158)、褐色脂肪(148)、副腎(133)、腎臓(84.6)、膵臓(80.4)、小腸(76.0)、下顎腺(71.4)、大脳(69.5)、小脳(69.2)、下垂体(59.7)、精巣上体(56.5)、甲状腺(54.8)、肺(52.3)、皮膚(51.6)、前立腺(51.5)、血漿(43.3)、大腸(43.1)、その他(43 未満)	脂肪(18.6)、血漿(13.7)、褐色脂肪(9.33)、全血(8.38)、ハーダー腺(5.75)、精巣上体(4.90)、皮膚(4.59)、腎臓(2.71)、肝臓(2.51)、肺(2.38)、精巣(2.01)、その他(2.0 未満)
		雌	脂肪(419)、肝臓(215)、ハーダー腺(189)、副腎(178)、胃(143)、皮膚(114)、小腸(99.2)、膵臓(97.3)、腎臓(88.6)、卵巣(84.6)、小脳(81.1)、下顎腺(78.9)、大脳(78.0)、心臓(73.0)、下垂体(65.6)、肺(59.0)、骨髄(54.1)、甲状腺(53.7)、胸腺(43.8)、大腸(41.5)、脾臓(40.7)、血漿(40.2)、下顎リ	脂肪(10.2)、血漿(6.20)、褐色脂肪(5.27)、全血(3.82)、ハーダー腺(3.18)、皮膚(3.05)、卵巣(1.88)、子宮(1.87)、肺(1.51)、肝臓(1.50)、その他（1.50 未満）

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近*	168 時間後
			ンパ節(40.1)、その他(40 未満)	
	0.5 mg/kg 体重	雄		脂肪(0.010)、血漿(0.009)、赤血球(0.005)、肝臓(0.003)、腎臓(0.003)、眼球(0.002) その他（検出限界・定量限界以下）
		雌		血漿(0.012)、脂肪(0.009)、子宮(0.005)、赤血球(0.004)、腎臓(0.004)、肝臓(0.003)、肺(0.003)、その他（検出限界・定量限界以下）
	300 mg/kg 体重	雄		血漿(7.69)、脂肪(5.93)、肺(2.53)、腎臓(2.29)、肝臓(2.25)、心臓(2.12)、カーカス[1](1.78)、眼球(1.28)、骨(1.26)、赤血球(1.15)、生殖腺(0.956)、脾臓(0.817)
		雌		脂肪(6.64)、血漿(6.35)、生殖腺(3.81)、子宮(2.55)、肺(2.23)、肝臓(2.16)、腎臓(2.15)、赤血球(1.78)、カーカス(1.32)、心臓(1.22)、その他（1.0 未満）
	0.5 mg/kg 体重	雄		血漿(0.027)、脂肪(0.011)、肺(0.007)、赤血球(0.005)、心臓(0.005)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、その他(0.003 未満)
		雌		血漿(0.019)、脂肪(0.009)、肺(0.005)、子宮(0.005)、肝臓(0.004)、赤血球(0.004)、その他(0.004 未満)
	300 mg/kg 体重	雄		血漿(15.6)、脂肪(11.1)、肺(4.99)、心臓(3.84)、肝臓(3.71)、赤血球(3.68)、腎臓(3.64)、カーカス(2.71)、生殖腺(1.86)、脾臓(1.65)、骨(1.50)、その他（1.50 未満）
		雌		血漿(9.02)、脂肪(8.57)、生殖腺(7.82)、子宮(4.38)、肺(3.57)、肝臓(2.58)、心臓(2.52)、腎臓(2.36)、カーカス(2.28)、赤血球(2.04)、その他（2.0 未満）

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

標識体	投与量	性別	T_{max}付近*	168 時間後
	0.5** mg/kg 体重	雄		血漿(0.030)、脂肪(0.012)、肺(0.010)、赤血球(0.008)、腎臓(0.007)、肝臓(0.007)、心臓(0.006)、生殖腺(0.005)、カーカス(0.004)、その他（0.003 未満）
		雌		血漿(0.021)、脂肪(0.008)、肺(0.008)、子宮(0.008)、肝臓(0.005)、腎臓(0.005)、赤血球(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.004)、その他(0.004 未満)
[tri-^{14}C] ジフェノコナゾール	0.5 mg/kg 体重	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.020 未満
	300 mg/kg 体重	雄		全ての組織で 0.918 未満
		雌		全ての組織で 3.20 未満
	0.5** mg/kg 体重	雄		全ての組織で 0.007 未満
		雌		全ての組織で 0.042 未満

*：低用量投与群では投与 2 時間後、高用量投与群では投与 4 時間後
**：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。
ND：検出されず。
／：実施せず。

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]における尿及び糞並びに[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを高用量で単回経口投与した肝臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中への放射能の排泄量は 8%TAR～22%TAR で、いずれの試料においても 10%TAR を超える個別の代謝物は認められなかった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群の尿中では代謝物 J が認められた。

糞試料のアセトニトリル/水抽出物から 3 画分が得られた。各画分の割合に性差が認められた。標識部位による差は認められなかったため、いずれの画分もフェニル環及びトリアゾール環の両方を有する代謝物を含むと考えられた。

画分 1 には代謝物 F 及び N が含まれ、18%TAR～79%TAR であった。画分 2 には代謝物 B 及び M が含まれ、2%TAR～20%TAR であった。画分 3 には代謝物 D のみが含まれ、7%TAR～24%TAR であった。肝臓中の主要な代謝物は G であった。

ジフェノコナゾールのラットにおける主要な代謝経路は、フェニル環側鎖の水酸化（B、F、M、N）又はジオキソラン環の開裂（D）、さらに代謝物 D からトリアゾール環が脱離し代謝物 J 及び G が生成されると推定された。また、3-クロロ-4-ヒドロキシ体（M）及び 3-クロロ-4-ヒドロキシアルコール体（N）が検出されたこ

とから、生体内で代謝物 M 及び N に塩素のシフトが起こると考えられた。（参照 2、15）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

高用量投与群の溶媒に含まれている Hi Sil 233 シリカゲルの排泄に及ぼす影響が検討されたが、Hi Sil 233 シリカゲル投与の影響は認められなかった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

低用量投与群の雌雄では、投与後 48 時間の尿及び糞中に 75%TAR～98%TAR が、高用量投与群の雌雄では、投与後 120 時間の尿及び糞中に 89.6%TAR～102%TAR 以上が排泄され、反復経口投与群では、最終投与後 48 時間の尿及び糞中に 82.8%TAR～96.4%TAR 以上が排泄された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、雌雄による差は認められなかった。（参照 2、15）

表 3　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	投与量	単回経口投与				反復経口投与*	
		0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重	
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	12.9	17.2	8.48	14.7	19.3	19.0
	糞	86.7	81.4	94.6	85.4	79.0	78.1
	ケージ洗液	0.22	0.12	0.24	0.99	0.24	0.38
	組織	0.60	0.36	0.98	0.60	1.04	0.49
	総回収率	100	99.1	104	102	99.5	98.0
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	尿	21.9	19.7	10.7	11.5	20.4	16.6
	糞	85.7	81.5	88.5	87.8	78.3	82.6
	ケージ洗液	0.20	0.00	0.21	0.53	0.08	0.17
	組織	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
	総回収率	108	101	99.5	99.9	98.8	99.4
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	性別	雄	雌	雄	雌		
	尿	15.0	16.0	10.9	18.6		
	糞	70.3	74.9	81.2	71.7		
	ケージ洗液	0.15	0.19	0.44	0.23		
	組織	0.44	0.35	1.10	0.79		
	総回収率	85.8	91.5	93.6	91.3		

*：非標識体による 14 日間の経口投与後、標識ジフェノコナゾールを単回経口投与した。

b.　胆汁中排泄試験

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は主に胆汁中に排泄された。雌雄とも高用量投与群は低用量投与群より胆汁中への排泄率が低く、消化管内の残存率が高かった。

また、腸肝循環について検討するために、低用量投与群の雄の投与後 24 時間までの胆汁を別ラットの十二指腸に注入し、排泄率が検討された。その結果、注入後 48 時間で、注入放射能の 79.6%TAR が胆汁中に、4.1%TAR が尿中に排泄され、消化管及び体内への分布は認められず、腸肝循環が起こるものと考えられた。（参照 2、15）

表 4　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	0.5 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.3	76.4	55.6	38.6
尿	13.9	8.9	1.0	1.2
糞	3.9	1.8	17.1	22.0
消化管内残留	1.9	7.4	15.8	31.8
体内分布	4.3	2.8	2.8	1.8
総計	97.3	97.3	92.3	95.4

（２）ラット②

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを低用量で単回経口投与（J1T1 群）、7（J1T2 群）及び 14 日間反復経口投与（J1T3 群）又は 14 日間反復経口投与後に 7 日間回復期間を設定（J1T4 群）し、J1T4 群において血液、尿及び糞を毎日採取するとともに、投与 1（J1T1 群）、7（J1T2 群）、14（J1T3 群）及び 20 日（J1T4 群）後にと殺し、主要臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

J1T4 群において、14 日間反復投与による血中濃度は投与 11 日後に定常状態となり、0.018 μg/g となった。$T_{1/2}$ は最終投与 4 日以内であった。

排泄は投与開始 3 日後に定常状態となり、尿及び糞中に 12%TAR 及び 85%TAR 排泄された。14 日間の反復投与後 7 日間で投与された放射能はほぼ完全に排泄され、試験終了時に組織/臓器及びカーカスの残留放射能は 0.5%TAR（組織/臓器：0.09%TAR、カーカス：0.31%TAR）未満であった。

経口投与されたジフェノコナゾールは速やかに、ほぼ完全に吸収された。

主要臓器及び組織における残留放射能は投与 7 日後に最大となった。肝臓及び腎臓では、他の臓器より高い残留放射能が認められ、それぞれ最大 0.815 μg/g 及び 0.403 μg/g であった。肺及び血液を除く大部分の組織/臓器における残留量は 0.1 μg/g 未満であった。投与終了後の残留放射能の $T_{1/2}$ は肝臓で 1 日、脂肪で 9 日であり、そのほかの組織/臓器においては 4～6 日であった。

代謝物同定・定量の結果、糞中に未変化のジフェノコナゾールが 1.6%TAR、代謝物 D が 4.1%TAR～6.3%TAR 認められた。代謝プロファイルは単回投与と反復投与とで、質的な相違は認められなかった。（参照 15、17）

（３）畜産動物

①　ヤギ①

泌乳ヤギ（系統不明、2 頭：1 頭/標識体）に [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 7.5 mg/動物/日（[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール投与

群：5.6 mg/kg 飼料、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群：4.7 mg/kg 飼料）を 10 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。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 22 及び 23 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能は尿中に 21%TAR～31%TAR が、糞中に 67%TAR～75%TAR が排泄された。乳汁中には 0.18%TAR～0.50%TAR が、組織中には 0.44%TAR～0.90%TAR の残留放射能が認められた。

残留放射能濃度は肝臓中で最も多く、0.26～0.28 μg/g であった。乳汁中には、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群で 2 日後に定常値（0.007 μg/g）となり、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群では 4～7 日後に 0.032～0.043 μg/g であった。乳汁及び乳汁中脂肪における残留放射能は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群で高かった。乳汁中の脂肪分画の残留放射能量は 19%TRR～32%TRR であった。

未変化のジフェノコナゾールは肝臓中に 0.002～0.003 μg/g 認められた。ヤギにおける主要代謝物は D で、肝臓中に 0.15～0.16 μg/g が、乳汁中に 0.001 μg/g 認められた。ほかに肝臓中に代謝物 C（0.002 μg/g）、G（0.004 μg/g）及び J（0.009 μg/g）が認められた。（参照 8、15）

② ヤギ②

泌乳ヤギ（トッケンブルグ種、アルパイン種、アルパイン-ヌビアン種、4 頭：2 頭/標識体）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 150 mg/動物/日（[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg 飼料、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール投与群：100 mg/kg 飼料）で 3 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。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 4～6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

残留放射能濃度は肝臓中で最も高く 6.0～7.5 μg/g で、投与 2 日後の乳汁中に 0.14～0.38 μg/g であった。腎臓等の他の臓器では 0.20～1.8 μg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは各臓器中に 0.007～0.40 μg/g、乳汁中に 0.012～0.023 μg/g 認められた。ヤギにおける主要代謝物は D で、肝臓に最も多く認められ 3.2～3.7 μg/g であった。また、乳汁中に 0.029～0.13 μg/g、その他の臓器で 0.14～0.93 μg/g であった。そのほかの代謝物として、C、F、G、J 及びジフェノコナゾールの水酸化体が認められた。（参照 8、15）

③ ヤギ③

泌乳ヤギ（Oberhasli-アルパイン種、2 頭）に 150 mg/動物/日で [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール（100 mg/kg 飼料）を 4 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。乳汁、尿及び糞は毎日採取され、動物は最終投与 6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

総残留放射能濃度は肝臓中に 9.8 μg/g で、投与 3 日後の乳汁中に 0.32 μg/g であっ

た。未変化のジフェノコナゾールは全ての臓器（0.014～0.89 μg/g）で認められ、乳汁中に 0.028 μg/g であった。主要代謝物は D で、肝臓に 7.1 μg/g、乳汁中に 0.12 μg/g であった。そのほかの代謝物として C、G、F 及びグルクロン酸抱合体が認められた。（参照 8、15）

ジフェノコナゾールのヤギにおける主要な代謝経路は、ジオキソラン環の開裂及び水酸化によるケトン体（C）の生成、さらに還元反応によるアルコール体（D）の生成、代謝物 D の酸化に伴うアルキル鎖の開裂によるカルボキシ体（G）及びトリアゾール（J）の生成であると考えられた。また、水酸化によるモノヒドロキシ体（B）の生成に伴い代謝物 D のモノヒドロキシ体（F）、代謝物 G のモノヒドロキシ体（I）が生成し、さらにグルクロン酸抱合、硫酸抱合及びアミノ酸抱合体を形成すると考えられた。

④　ニワトリ①

ニワトリ（白色レグホン種、雌 4 羽 : 2 羽/標識体）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 0.55 mg/動物/日（5 mg/kg 飼料）で 14 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。卵は毎日採取し、動物は最終投与 22 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された大部分の放射能の 89%以上が排泄物中に排出された。卵白及び卵黄中の残留放射能濃度は投与開始 4～7 日後に定常状態となった。卵白中の残留放射能濃度は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール及び[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールで、それぞれ 0.14 μg/g 及び 0.011 μg/g で標識体による差が認められたが、卵黄中ではそれぞれ 0.28 μg/g 及び 0.29 μg/g で標識体による差は認められなかった。

組織中の残留放射能は腎臓に最も多く検出され 0.43～0.49 μg/g であった。（参照 8、15）

⑤　ニワトリ②

ニワトリ（アーバーエーカー、雌 20 羽 : 10 羽/標識体）に 7.5 mg/動物/日（68 mg/kg 飼料）の [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 3 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。卵は毎日採取し、最終投与 4～6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された大部分の放射能の 76%が排泄物中に排出された。残留放射能濃度は肝臓中で最も高濃度で 4.3～4.7 μg/g であった。卵中では、卵白に 0.023～0.27 μg/g で、卵黄に 0.037～0.13 μg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは全ての組織中にみられ 0.001～0.20 μg/g であった。主要代謝物は D で、肝臓中に 1.3～1.6 μg/g、卵白中に 0.019～0.021 μg/g で、卵黄中に 0.027～0.047 μg/g であった。そのほかの代謝物として C、F、G 及び J が認められた。（参照 8、15）

⑥　ニワトリ③

ニワトリ（白色レグホン種、雌 5 羽）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 12.5 mg/動物/日（平均 121 mg/kg 飼料）で 4 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。卵は毎日採取し、最終投与 6 時間後にと殺され各臓器・組織が採取された。

投与された放射能の 66%TAR が排泄物中に排出された。卵中に 1.2%TAR、組織中に 6.5%TAR 認められた。残留放射能濃度は肝臓中で最も多く 13 μg/g で、投与 4 日後の卵白中に 4.0 μg/g 及び投与 3 日後の卵黄中に 4.5 μg/g であった。

未変化のジフェノコナゾールは腹腔内脂肪中に最も多く 1.9 μg/g で、卵黄中に 0.24 μg/g であったが、卵白中では検出されなかった。主要代謝物は D で、肝臓に 7.3 μg/g、腹腔内脂肪に 6.3 μg/g、卵白に 0.1 μg/g 及び卵黄に 2.4 μg/g であった。ほかに、肝臓中に代謝物 C が認められた。（参照 8、15）

ジフェノコナゾールのニワトリにおける主要な代謝経路は、ジオキソラン環の開裂及び水酸化によるケトン体（C）の生成、さらに還元反応によるアルコール体（D）の生成、代謝物 D の酸化に伴うアルキル鎖の開裂によるカルボキシ体（G）及びトリアゾール（J）の生成であると考えられた。

また、水酸化によるモノヒドロキシ体（B）の生成に伴い、代謝物 D のモノヒドロキシ体（F）が生成すると考えられた。

卵ではフェニル環とトリアゾール環の開裂が主な代謝経路であるが、組織では二次的な代謝経路であると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）トマト①

温室栽培トマト（品種：サニー）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目の散布直後（移植 55 日後）及び 3 回目の散布前（移植 69 日後）にトマトの茎葉を採取し、5 回目の散布前（移植 83 日後）並びに最終散布（移植 90 日後）の 1 週間後（移植 97 日後）又は 16 日後（移植 106 日後）にトマトの茎葉及び果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 5 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では 36.6%TRR～58.2%TRR（1.04～2.24 mg/kg）であった。ほかに代謝物として C/D（0.023～0.048 mg/kg）及び G（0.096～0.159 mg/kg）が同定されたが、いずれも 5.6%TRR 以下であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区での未変化のジフェノコナゾールは 35.8%TRR～58.2%TRR（1.01～1.22 mg/kg）で、ほかの代謝物としては C/D が 1.9%TRR 以下（0.025～0.039 mg/kg）であった。

果実中の残留放射能濃度は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区が[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区に比較して 3～8 倍高濃度であり、フェニル環とトリアゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は 0～7.6 cm の土壌層に分布し、0.004～0.108 mg/kg であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール散布による土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 59.6%TRR（0.052 mg/kg）で、その他の分解物として C、D 及び J が認められたが、いずれも 5.3%TRR 以下であった。（参照 2、15）

表 5　各試料中の残留放射能分布（トマト①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	5回目散布前（移植 82 日後）	茎葉	2.68	80.7	0.498	15.0	0.402	12.1	3.32
		果実	0.054	68.6	0.015	18.4	0.004	5.0	0.079
	最終散布後（移植 97～106 日）	茎葉	1.61	56.7	0.725	25.5	0.378	13.3	2.84
		未成熟果実	0.008	52.8	0.005	31.6	0.002	11.5	0.016
		成熟果実	0.018	48.9	0.014	37.2	0.004	10.1	0.037
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	5回目散布前（移植 82 日後）	茎葉	1.65	69.3	0.484	20.4	0.195	8.2	2.37
		果実	0.121	52.1	0.101	43.4	0.016	6.9	0.232
	最終散布後（移植 97～106 日）	茎葉	1.39	49.4	0.825	29.4	0.345	12.3	2.81
		未成熟果実	0.002	1.7	0.117	91.0	0.001	0.6	0.129
		成熟果実	0.011	9.1	0.097	79.5	0.002	1.3	0.122

（2）トマト②

ほ場栽培トマト（品種：UC-82）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 247 g ai/ha の用量で 3 回散布し、1 回目の散布直後（移植 63 日後）及び 2 回目の散布（移植 77 日後）前にトマトの茎葉、最終散布直前及び最終散布 40 日後（移植 141 日後）に茎葉及び果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。茎葉における主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では 31.3%TRR～59.1%TRR（1.11～1.26 mg/kg）、ほかの代謝物として C/D（0.081～0.121 mg/kg）及び G（0.091～0.184 mg/kg）が同定されたが、いずれも 5.2%TRR 以下であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では、未変化のジフェノコナゾールが 27.8%TRR～52.1%TRR（1.54～2.06 mg/kg）、ほかの代謝物として C/D（0.103～0.319 mg/kg）が認められたが、4.3%TRR 以下であった。

果実中の残留放射能濃度は、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区が [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区と比較して 8～10 倍高濃度であり、フェニル環とトリア

ゾール環の脱離によるトリアゾール代謝物が果実中に移行したものと考えられた。

土壌中の残留放射能の大部分は 0～7.6 cm の土壌層に分布し、0.056～0.354 mg/kg であった。成熟期における主要成分は未変化のジフェノコナゾール（0.080～0.141 mg/kg、33.9%TRR～39.8%TRR）で、ほかに分解物として C、D 及び G が認められたが、いずれも 7.9%TRR 以下であった。（参照 2、15）

表 6　各試料中の残留放射能分布（トマト②）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	最終散布前（移植91 日後）	茎葉	1.66	78.1	0.274	12.9	0.270	12.7	2.13
		果実	／	／	／	／	／	／	0.012
	最終散布40 日後（成熟期、移植 141 日後）	茎葉	1.93	54.5	0.791	22.3	0.557	15.7	3.55
		未成熟果実	／	／	／	／	／	／	0.029
		成熟果実	／	／	／	／	／	／	0.026
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	最終散布前（移植91 日後）	茎葉	1.78	60.5	0.439	14.9	0.236	8.0	2.95
		果実	0.012	10.3	0.110	96.9	0.001	1.3	0.114
	最終散布40 日後（成熟期、移植 141 日後）	茎葉	3.64	49.1	2.06	27.8	1.52	20.5	7.41
		未成熟果実	0.003	1.4	0.237	98.4	0.001	0.6	0.241
		成熟果実	0.013	5.0	0.236	88.4	0.003	1.0	0.267

／：3 回散布前後の果実については残留放射能濃度が低値のため総残留放射能濃度のみ分析した。

（3）トマト③

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを124 g ai/ha の用量で 6 回散布し、1 回目散布後（移植 28 日後）、3 回目散布前（移植 42 日後）、5 回目散布前（移植 56 日後）、最終散布前（移植 63 日後）、最終散布 1 週間後（移植 70 日後）及び収穫時（移植 97 日後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 7 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び完熟果実中の主要成分は、未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ 64.7%TRR（5.36 mg/kg）及び 66.3%TRR（0.110 mg/kg）であった。代謝物として C が 1.4%TRR～3.9%TRR（0.002～0.32 mg/kg）、D が 1.3%TRR～1.7%TRR（0.003～0.11 mg/kg） 及び G が 0.9%TRR（0.08 mg/kg）以下認められた。また、酵素処理により代謝物 B が 1.5%TRR～1.8%TRR（0.003～0.15 mg/kg）、代謝物 D が 0.9%TRR～1.1%TRR（0.09～0.9 mg/kg）及び代謝物 F が 1.3%TRR～2.1%TRR（0.002～0.17 mg/kg）認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。

10%TRR を超える未同定画分（13.6%TRR）が認められたが、未変化のジフェノコナゾール及び 2 種の未同定代謝物が混在し、10%TRR を超える単一成分は認められなかった。

土壌中の放射能は主に 0～7.6 cm の層に分布し、残留濃度は 0.024～0.038 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 7　各試料中の残留放射能分布（トマト③）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5 回目散布前（移植 56 日後）	茎葉	4.50	84.4	0.55	10.3	5.33
	未成熟果実	0.17	85.2	0.02	11.8	0.20
最終散布前（移植 63 日後）	茎葉	5.76	84.2	0.83	12.1	6.84
	未成熟果実	0.19	102	0.01	5.0	0.19
最終散布（移植 70 日後）	未成熟果実	0.19	84.2	0.03	12.1	0.22
収穫時（移植 97 日後）	茎葉	6.82	82.3	1.13	13.6	8.29
	未成熟果実	0.04	88.6	0.002	5.4	0.04
	完熟果実	0.14	84.2	0.02	12.1	0.17

（4）トマト④

温室栽培トマト（品種：サニーハイブリッド）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布後（移植 28 日後）、3 回目散布前（移植 42 日後）、5 回目散布前（移植 56 日後）、最終散布前（移植 63 日後）、最終散布 1 週間後（移植 70 日後）及び収穫時（移植 97 日後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に示されている。

放射能の大部分が茎葉に分布していた。最終収穫時の茎葉及び果実中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールでそれぞれ 68.0%TRR（5.25 mg/kg）及び 50.9%TRR（0.103 mg/kg）、代謝物として C が 0.52%TRR～1.63%TRR（0.001～0.126 mg/kg）及び D が 0.74%TRR～1.24%TRR（0.002～0.096 mg/kg）が認められた。また、茎葉の水溶性画分の酵素処理により代謝物 B が 2.89%TRR（0.224 mg/kg）、代謝物 D が 8.59%TRR（0.663 mg/kg）及び代謝物 F が 1.29%TRR（0.099 mg/kg）が認められ、各代謝物の配糖体が存在すると考えられた。完熟果実には代謝物 K が 19.3%TRR（0.039 mg/kg）が認められた。

土壌中の放射能は主に 0～7.6 cm の層に分布し、残留放射能濃度は 0.009～0.062 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 8　各試料中の残留放射能分布（トマト④）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
5 回目散布前（移植 56 日後）	茎葉	5.13	80.0	0.848	13.2	0.278	4.33	6.42
	未熟果実	0.115	66.0	0.050	28.9	0.005	3.00	0.174
最終散布前（移植 63 日後）	茎葉	6.89	70.6	1.49	15.3	1.32	13.6	9.73
	未熟果実	0.079	52.4	0.061	40.6	0.003	1.73	0.151
最終散布 1 週間後（移植 70 日後）	未熟果実	0.079	50.2	0.067	42.7	0.003	1.85	0.158
収穫時（移植 97 日後）	茎葉	5.92	76.7	1.89	24.5	0.522	6.76	7,72
	未熟果実	0.020	14.5	0.107	77.0	0.003	2.43	0.139
	半熟果実	0.020	15.62	0.092	71.9	0.002	1.57	0.128
	完熟果実	0.112	54.9	0.070	34.4	0.006	2.86	0.203

（5）ばれいしょ①

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 14 日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.3 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

茎葉における残留放射能濃度は 2～3 mg/kg で、散布回数、採取時期及び標識体による差は認められなかった。主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 27%TRR～33%TRR（0.64～1.03 mg/kg）、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 20%TRR～36%TRR（0.59～0.86 mg/kg）認められた。また、代謝物 C/D が [phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 30%TRR～37%TRR（0.66～1.08 mg/kg）、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 29%TRR～42%TRR（0.87～1.29 mg/kg）が認められ、最終散布 14 日後に代謝物 J が 1%TRR（0.03 mg/kg）認められた。

塊茎における残留放射能濃度は 0.02～0.14 mg/kg であった。[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区に比べ、未成熟時で 2 倍、成熟時で 7 倍高濃度であり、トリアゾール環を有する代謝物が塊茎に移行したものと考えられた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布 14 日後では[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 0.127 mg/kg、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区で 0.121 mg/kg であった。最終散布 14 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 35%TRR～39%TRR（0.036～0.047 mg/kg）であり、分解物として C/D が 34%TRR～41%TRR（0.043～0.046 mg/kg）認められ、最終散布 6 日後に代謝物 J が 1%TRR（0.001 mg/kg）認められた。（参照 2、15）

表 9　各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.32	84.5	0.349	12.7	0.135	4.9	2.75
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03
	最終散布 14 日後	茎葉	2.12	72.4	0.800	27.3	0.199	6.8	2.93
		塊茎	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.02
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	4 回目散布 6 日後	茎葉	2.13	76.5	0.367	13.2	0.139	5.0	2.78
		塊茎	ND	ND	0.068	97.5	0.002	2.3	0.07
	最終散布 14 日後（収穫時）	茎葉	2.02	68.1	0.594	20.0	0.214	7.2	2.97
		塊茎	ND	ND	0.148	106	0.005	3.6	0.14

ND：検出せず。

（6）ばれいしょ②

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 10 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数の増加に伴って増加した。最終散布 10 日後での茎葉の主要成分として未変化のジフェノコナゾールが 71.3%TRR（6.66 mg/kg）認められ、ほかに代謝物 C が 0.78%TRR（0.073 mg/kg）、代謝物 D が 1.85%TRR（0.173 mg/kg）認められた。塊茎の主要成分は代謝物 K で 78.9%TRR（0.069 mg/kg）認められ、ほかに未変化のジフェノコナゾールが 1.80%TRR（0.002 mg/kg）、微量の代謝物 C が 0.14%TRR（0.0001 mg/kg）認められた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて残留放射能濃度は増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 10　各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ②）

採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布直後	茎葉	2.26	101	0.040	1.8	0.034	1.5	2.24
	塊茎	－	－	－	－	－	－	－
2 回目散布 6 日後	茎葉	2.67	86.2	0.443	14.3	0.124	4.0	3.10
	塊茎	－	－	－	－	－	－	－
4 回目散布 6 日後	茎葉	47.72	85.9	0.780	14.2	0.247	4.5	5.49
	塊茎	ND	ND	0.048	92.9	0.001	1.8	0.052
最終散布 10 日後	茎葉	7.31	80.0	1.98	21.7	0.420	4.6	9.14
	塊茎	0.002	2.1	0.079	90.3	0.002	1.9	0.087

－：分析せず、ND：検出されず

（7）ばれいしょ③

温室栽培された開花期のばれいしょ（品種：Red Pontiac）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを約 124 g ai/ha の用量で 6 回散布した。1 回目散布直後及び 2 回目散布 6 日後に茎葉を採取し、4 回目散布 6 日後及び最終散布 10 日後（収穫時）に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、1 回目散布翌日及び 2 回目散布以降は植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～20.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に示されている。

茎葉及び塊茎における残留放射能濃度は散布回数に応じて増加した。6 回散布 10 日後における茎葉の主要成分として未変化のジフェノコナゾールが 76.4%TRR（9.47 mg/kg）認められ、代謝物として B が 1.0%TRR（0.12 mg/kg）、C が 1.1%TRR（0.14 mg/kg）、D が 2.2%TRR（0.27 mg/kg）、E が 3.0%TRR（0.37 mg/kg）、F が 0.8%TRR（0.10 mg/kg）及び G が 0.5%TRR（0.07 mg/kg）認められた。塊茎の主要成分は代謝物 E で 15.4%TRR（0.002 mg/kg）認められ、未変化のジフェノコナゾールは 8.7%TRR（0.001 mg/kg）で、ほかに代謝物 C が 3.1%TRR（0.0004 mg/kg）及び D が 3.0%TRR（0.0004 mg/kg）が認められた。

土壌中（0～7.6 cm）では、散布回数に応じて増加し、最終散布 10 日後では 0.024 mg/kg であった。（参照 2、15）

表 11　各試料中の残留放射能分布（ばれいしょ③）

採取時期	試料	溶媒可溶性		抽出残渣		総残留放射能濃度
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1 回目散布直後	茎葉	3.35	96.3	0.006	1.9	3.48
	塊茎	－	－	－	－	－
2 回目散布 6 日後	茎葉	6.02	100	0.372	6.2	6.00
	塊茎	－	－	－	－	－
4 回目散布 6 日後	茎葉	8.97	90.9	0.582	5.9	9.86
	塊茎	0.003	51.0	0.003	57.7	0.006
最終散布 10 日後	茎葉	11.6	93.9	1.20	9.7	12.4
	塊茎	0.006	50.2	0.006	51.1	0.012

－：分析せず

（8）小麦①

ほ場に播種された小麦（品種：w-911）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 128 g ai/ha の用量で播種 56 日後及び 71 日後に散布し、1 回目散布後及び最終散布 21 日後に茎葉を採取し、最終散布 33 日後（成熟期）に茎葉、穀皮及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 12 に示されている。

試験期間を通して、茎葉に 3.20～10.3 mg/kg の残留放射能が認められ、穀粒及び穀皮は茎葉に比べ低濃度(0.135～3.55 mg/kg）であった。

[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール及び[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区における収穫期の穀皮の残留放射能濃度は、それぞれ 3.84 及び 3.55 mg/kg で、穀粒中では 0.135 及び 1.02 mg/kg であった。穀粒中の標識体による差は水溶性画分における濃度の差からも確認され、フェニル環及びトリアゾール環が脱離し、トリアゾール代謝物が選択的に穀粒中へ移行したものと考えられた。

[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の茎葉、穀皮及び穀粒の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ、11%TRR（1.13 mg/kg）、22%TRR（0.845 mg/kg）及び 15%TRR（0.020 mg/kg）であり、主な代謝物としては、C/D が 10%TRR（1.03 mg/kg）、18%TRR（0.691 mg/kg）及び 13%TRR（0.018 mg/kg）であった。ほかに代謝物 G が 3%TRR（0.309 mg/kg）、3%TRR（0.115 mg/kg）及び 3%TRR（0.004 mg/kg）認められた。

[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理による収穫期の主要成分は未変化のジフェノコナゾール並びに代謝物 C 及び D であったが、分離定量できなかった。

土壌中の放射能濃度は低く、0～7.6 cm 層に 0.055～0.086 mg/kg 認められた。土壌中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、そのほかに分解物 C/D が認めら

れた。（参照 2、15）

表 12　各試料中の残留放射能分布（小麦①）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能残留濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種104 日後収穫期	茎葉	3.82	37.1	3.71	36.0	1.84	17.9	10.3
		穀皮	1.45	37.7	0.925	24.1	1.08	28.0	3.84
		穀粒	0.049	36.3	0.028	20.7	0.059	43.4	0.135
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種104 日後収穫期	茎葉	3.57	50.2	2.19	30.7	1.09	15.3	7.12
		穀皮	1.17	33.0	1.23	34.5	0.927	26.1	3.55
		穀粒	0.012	1.2	0.758	74.3	0.162	15.9	1.02

（９）小麦②

容器で栽培された春小麦（品種：ジェームズ）に[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール又は[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 61.8 g ai/ha の用量で播種 43、50、57 及び 64 日後に茎葉散布し、播種 43 及び 58 日後に地上部を採取し、播種 94 日後に茎幹、もみ殻及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、植物試料採取と同時期に土壌試料が 0～7.6 cm、7.6～15.2 cm、15.2～22.9 cm の層から採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 13 に示されている。

播種 58 日後までの総残留放射能はいずれの標識体においても 6.27～8.70 mg/kg であり、播種 94 日後の収穫期の茎幹で 46.7～53.8 mg/kg、もみ殻で 4.13～5.20 mg/kg 及び子実で 0.064～1.4 mg/kg であった。

茎幹の主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。地上部、茎幹及びもみ殻の残留放射能濃度はほぼ同じであり、トリアゾール環とフェニル環の脱離は起こらないと考えられた。子実中の残留放射能濃度には標識体による顕著な差が認められ、フェニル環及びトリアゾール環の脱離が起こったと考えられ、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区の子実中に代謝物 J が 10%TRR（0.14 mg/kg）及び代謝物 L が 20%TRR（0.28 mg/kg）認められた。ほかの代謝物として茎幹に B が 1%TRR（0.54 mg/kg）、D が 5%TRR（2.7 mg/kg）及び F が 1%TRR（0.54 mg/kg）認められた。

[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区では子実中に代謝物 G/I が 35%TRR（0.02 mg/kg）認められた。ほかに茎幹に代謝物 B、C 及び F が合計約 10%TRR 認められた。

土壌中の残留放射能は 0～7.6 cm 層に最高で 0.06 mg/kg 認められ、主要成分は未変化のジフェノコナゾールであった。（参照 2、15）

表 13　各試料中の残留放射能分布（小麦②）

標識体	採取時期	試料	有機溶媒可溶性		水溶性		抽出残渣		総放射能残留濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種94日後	茎幹	24.2	51.8	13.9	29.8	6.49	13.9	46.7
		もみ殻	1.37	26.4	1.36	26.1	2.11	40.6	5.20
		子実	ND	ND	ND[1)]	ND[1)]	0.052	81.5	0.064
[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール	播種94日後	茎幹	27.0	50.1	14.7	27.4	7.10	13.2	53.8
		もみ殻	0.962	23.3	1.44	34.8	1.28	31.1	4.13
		子実	ND	ND	0.973	69.5	0.317	22.7	1.4

ND：検出せず
1)：クロマトグラフィーで一つのピークが認められ、その濃度は約 0.02 mg/kg（35%TRR）であった。

（１０）りんご（葉細胞）＜参考資料[2]＞

27℃暗所で培養されたりんご（品種：ゴールデンデリシャス）の葉の保存培養細胞の対数増殖期に [phe-^{14}C]ジフェノコナゾールの 1.58×10^{-2} M 溶液を 160 μL 又は [tri-^{14}C]ジフェノコナゾールの 1.48×10^{-2} M 溶液を 170 μL 添加し、培養 7、14 及び 26 日後に培養細胞及び培養液を試料として植物体内運命試験が実施された。

いずれの標識体においても、残留放射能の 68%TRR～86%TRR が細胞中に取り込まれた。14 及び 26 日後の細胞中の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで 17.7%TRR～36.7%TRR であった。代謝物では D（6.7%TRR～14.0%TRR）及び G（0.1%TRR～0.4%TRR）が認められた。また、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理区の 14 及び 26 日後の細胞培養液中に代謝物 K（0.5%TRR～1.1%TRR）が認められた。（参照 2、15）

ジフェノコナゾールの植物体内運命試験における代謝経路は、フェニル環側鎖の水酸化（B）によるモノヒドロキシ体の生成（F）、ジオキソラン環の開裂（C、D 及び F）、さらにトリアゾール環の脱離（G）、トリアゾール類（J、K 及び L）の生成を経て、最終的に配糖体を生成すると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 9.68 mg/kg 乾土となるように混和処理し、好気的条件下、好気/嫌気的条件下（好気的条件下に 30 日間培養後、湛水して嫌気的条件とした。）又は滅菌好気的条件下で、25℃の暗条件下、好気的条件では 365 日、好気/嫌気的条件では嫌気的条件としてから 61 日、滅菌条件下では 181 日インキュベートして、土壌中運命試験が実施された。

[2] 培養細胞を用いた試験のため参考資料とした。

未変化のジフェノコナゾールは好気的条件下において処理365日後に75.0%TAR（7.26 mg/kg）であった。分解物として未知化合物[2]が5.43%TAR（0.526 mg/kg）が認められた。ほかに分解物C、D、G及びH並びに未知化合物[1] が認められ、いずれも1.0%TAR以下であった。$^{14}CO_2$を含む揮発性成分は好気的条件の365日後に0.8%TAR（0.077 mg/kg）、非抽出放射能は5.5%TAR（0.532 mg/kg）であった。

好気的条件下及び好気/嫌気的条件下の各条件下における推定半減期はそれぞれ、882及び1,190日であり、滅菌好気的条件下では分解が認められず、推定半減期は求められなかった。（参照2、15）

（２）土壌表面光分解試験①

砂壌土（米国）の土壌薄層に、[phe-^{14}C]ジフェノコナゾールを10 mg/kg添加し、米国メリーランド州（北緯39°25）において夏の太陽光（照射強度：2.0～2.6×10^{-5} W/cm^2）を30日間照射又は水銀アーク光（照射強度：2.0～4.2×10^{-5} W/cm^2）で連続15日間照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の30及び15日後の非抽出性放射能は、それぞれ13.6%TAR及び2.1%TARであり、抽出性放射能は83.2%TAR及び81.7%TARであった。対照区の抽出性放射能は試験期間を通して91.5%TAR～110%TARであった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了後の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ58.3%TARおよび35.4%TARであり、分解物Cがそれぞれ1.68%TARおよび6.02%TAR、分解物Dがそれぞれ3.01%TARおよび2.43%TARであった。そのほか未知化合物（0.34%TAR～5.41%TAR）も認められた。

推定半減期は太陽光照射区で69.8日、水銀アーク光照射区で23.6日であった。（参照2、15）

（３）土壌表面光分解試験②

砂壌土（米国）の土壌薄層に、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを10 mg/kg添加し、米国メリーランド州（北緯39°25）において夏の太陽光（照射強度：2.0～2.6×10^{-5} W/cm^2）を30日間照射又は水銀アーク光（照射強度：2.0～4.2×10^{-5} W/cm^2）で連続15日間照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

水銀アーク光照射15日後の非抽出性放射能は、2.7%TARであった（太陽光照射区では測定せず）。太陽光照射区及び水銀アーク光照射区照射30及び15日後の抽出性放射能は103%TARおよび90.0%TARであった。対照区の抽出性放射能は91.3%TAR～107%TARであった。

太陽光照射区及び水銀アーク光照射区の照射終了時の主要成分は未変化のジフェノコナゾールで、それぞれ50.2%TARおよび44.3%TARであり、そのほかに17種の未知化合物（0.44%TAR～7.48%TAR）が認められた。

推定半減期は太陽光照射区で 39.4 日、水銀アーク光照射区で 29.1 日であった。（参照 2、15）

（４）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［砂壌土（愛知）、埴壌土（和歌山）、砂質埴壌土（岡山）及び壌土（熊本）］にジフェノコナゾール溶液（0.516 μg/mL：0.01 M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 41.7～150 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 1,160～10,700 で、移動性は非常に低いと考えられた。（参照 2、15）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4.0（フタル酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）又は pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、暗条件下、50℃で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ジフェノコナゾールはいずれの pH においても加水分解を受けず（回収率：95%～101%）、推定半減期は 1 年以上と考えられた。（参照 2、15）

（２）水中光分解試験（pH 7 緩衝液）

滅菌緩衝液（pH 7）に［tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 1.52 mg/L となるように添加し、25.1±0.2℃で 15 日間、キセノンランプ光（光強度：52.0 W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

キセノンランプ光照射 15 日後の主要成分は未変化のジフェノコナゾール（照射区：90.9%TAR）で、そのほかに未同定分解物（0.8%TAR～6.3%TAR）が認められた。

滅菌緩衝液中の推定半減期は 92.1 日（東京春の太陽光換算：616 日）であった。（参照 2、15）

（３）水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水［河川水（米国）］に[tri-^{14}C]ジフェノコナゾールを 1 mg/L となるように添加し、25±1℃で 30 日間、キセノンランプ光（光強度：33.2 W/m^2、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

照射開始 30 日後の主要成分は分解物 L（41.8%TAR）で、未変化のジフェノコナゾールは 1.21%TAR であった。ほかに分解物として C が 0.13%TAR 及び D が 0.77%TAR 認められた。

照射開始 30 日後の揮発性成分は照射区で 2.04%TAR、対照区で 0.29%TAR であった。滅菌自然水中の推定半減期は 4.6 日（東京春の太陽光換算：19.7 日）であっ

た。

水中における主要な分解経路は、ケトン体（C)及びアルコール体（D)の生成並びにトリアゾール環の脱離と考えられた。（参照 2、15）

５．土壌残留試験

（１）ジフェノコナゾール

火山灰土・埴土（長野）及び沖積土・砂壌土（新潟）を用いてジフェノコナゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場又は容器内）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 2、15）

表 14　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
ほ場試験	畑地	250 g ai/ha[1)]（3 回）	火山灰土・埴土	約 135
			沖積土・砂壌土	約 22
容器内試験	畑地状態	0.4 mg/kg[2)]（1 回）	火山灰土・埴土	約 56
			沖積土・砂壌土	約 620

1)：10%水和剤を使用。
2)：純品を使用。

（２）分解物

ほ場（長野及び石川）に 250 g ai/ha の用量でジフェノコナゾール水和剤を 3 回散布し、ジフェノコナゾール並びに分解物 D 及び H を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

その結果、ジフェノコナゾール並びに分解物 D 及び H の最大残留値はそれぞれ 1.15、0.02 及び 0.017 mg/kg であった。（参照 2、15）

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G 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 及び 6 に示されている。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫されたパセリ（茎葉）の 18.2 mg/kg であった。代謝物 D 及び D+E の最大残留値は、最終散布 31 及び 46 日後のりんご(果実)の 0.02 mg/kg であった。代謝物 G は全て定量限界(0.01 mg/kg)未満であった。

また、海外において、野菜、果実等を用いてジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K 及び L 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。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたとうがらし

（葉）の 13.2 mg/kg であった。代謝物 K の最大残留値は、最終散布 48 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）の 2.5 mg/kg、代謝物 L の最大残留値は、最終散布当日又は 9 日後に収穫されたきゅうり及び最終散布 48 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）の 0.03 mg/kg であった。代謝物 J は全て定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

また、添加物としてはジフェノコナゾールを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

ジフェノコナゾールの最大残留値は、最終処理当日にばれいしょ（塊茎）で認められた 3.58 mg/kg であった。（参照 2、15、34～36、42～44、48、49、53～57）

（２）後作物残留試験

①　ジフェノコナゾール

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 510 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いてかぶ及びほうれんそうを 68 日間栽培して、後作物残留試験が実施された。その結果、かぶ（茎葉及び根部）及びほうれんそう（茎葉）におけるジフェノコナゾールは定量限界未満であった。（参照 2、15）

②　代謝物

ジフェノコナゾールを、てんさいに 3 回茎葉散布（総散布量 375 g ai/ha）し、てんさい収穫後に土壌を採取し、その土壌を用いて、ばれいしょの栽培 327～356 日後及びあずきの栽培 349～356 日後にジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び H を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。その結果、ばれいしょ（塊茎）及びあずき（乾燥子実）における、ジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び H はいずれも定量限界未満であった。（参照 2、15）

（３）畜産物残留試験

①　乳牛における残留試験①

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口［0、1（1 倍用量）、3（3 倍用量）及び 10（10 倍用量） mg/kg 飼料］投与による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、10 mg/kg 飼料投与群の肝臓を除き全ての用量で筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中で定量限界（0.005 μg/g）未満であった。

代謝物 D は 3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の全ての組織及び 1 mg/kg 飼料投与群の肝臓及び脂肪組織で認められた。

10 mg/kg 飼料投与群で代謝物 D は筋肉に 0.020 μg/g、肝臓に 0.30 μg/g、腎臓に

0.044 μg/g、脂肪組織に 0.072 μg/g であった。10 mg/kg 飼料投与群の乳汁中の代謝物 D は投与 2 日後に定常状態となり、0.005～0.009 μg/g であった。（参照 8、15）

② 乳牛における残留試験②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）にジフェノコナゾールを 1 日 1 回、29～30 日間のカプセル経口［0、1（1 倍用量）、5（5 倍用量）及び 15（15 倍用量） mg/kg 飼料］投与による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、腎臓、脂肪組織及び乳汁中には認められず、5 及び 15 mg/kg 飼料投与群の肝臓中に認められた。

代謝物 D は 5 及び 15 mg/kg 飼料投与群の全ての組織中に認められ、1 mg/kg 飼料投与群の肝臓、腎臓及び脂肪組織にも認められた。15 mg/kg 飼料投与群における代謝物 D の平均残留量は筋肉で 0.04 μg/g、肝臓で 0.57 μg/g、脂肪組織で 0.12 μg/g であった。

乳汁中には、15 mg/kg 飼料投与群で代謝物 D が投与 2 日後までに 0.012 μg/g で定常値になり、5 及び 15 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 J が 0.017 及び 0.04 μg/g で定常値になった。（参照 8、15）

③ ニワトリ

採卵鶏（白色レグホン種）にジフェノコナゾールを 28 日間の混餌［0、0.3（0.3 倍用量）、1（1 倍用量）、3（3 倍用量）及び 10（10 倍用量） mg/kg 飼料］投与による畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 7 に示されている。

未変化のジフェノコナゾールは、全ての投与群の筋肉、脂肪組織、肝臓及び卵中で定量限界（0.01 μg/g）未満であった。

代謝物 D は組織中では認められなかったが、1、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の卵中に認められ、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群で、投与開始 9 日後に 0.037 及び 0.13 μg/g で定常値となった。1 mg/kg 飼料投与群の卵には定量限界（0.01 μg/g）程度の代謝物 D が認められた。

10 mg/kg 飼料投与群において、代謝物 J が皮膚及び皮下脂肪で 0.012 μg/g、腹腔内脂肪で 0.005 μg/g 未満、肝臓で 0.02 μg/g 及び筋肉で 0.022 μg/g であった。

代謝物 J が 1、3 及び 10 mg/kg 飼料投与群の卵中に認められ、それぞれ 0.007、0.020 及び 0.060 μg/g で投与開始 6 日後に定常値となった。（参照 8、15）

（4）推定摂取量

別紙 3 及び 5 の作物残留試験並びに別紙 7 の畜産物残留試験の分析値を用いて、農産物についてはジフェノコナゾールを、畜産物についてはジフェノコナゾール及び代謝物 D を暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表

15 に示されている（別紙 8 参照）。

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、ジフェノコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の予想飼料負荷量処理における最大残留値を用いた。

表 15　食品中から摂取されるジフェノコナゾール及び代謝物 D 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）	163	134	166	164

７．一般薬理試験

ジフェノコナゾールのラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 2、15）

表 16　一般薬理試験

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	マウス	雄 10 雌 10	0、400、600、890、1,340、2,000 (経口)	－	400	自発運動低下、歩行異常、腹臥、横臥、鎮静及び削痩 600 mg/kg 体重以上で死亡例
	運動協調性・筋弛緩性（ローターロッド法及び斜板法）	マウス	雄 12	0、100、300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で落下例増加
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	雄 8～10	0、0.3、1、3、10 (経口)	0.3	1.0	1.0 mg/kg 体重投与群で睡眠時間延長
	体温	ラット	雄 8	0、100、300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で体温下降
呼吸・循環器系麻酔下		イヌ	雄 3	0、1,000 (腹腔内)	－	1,000	呼吸数、呼吸振幅、血流量及び心拍数減少、血圧下降 1,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
自律神経系	摘出回腸(*in vitro*)	モルモット	雄 4	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3} (g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし 10^{-5}以上でACh 及び His 収縮抑制
	摘出子宮(*in vitro*)	ラット	雌 5	10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3} (g/mL)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	直接作用なし 10^{-5} 以上でオキシトシン収縮抑制
消化器系		マウス	雄 12	0、100、300、1,000(経口)	1,000	>1,000	影響なし
血液凝固系		ラット	雄 9～10	0、100、300、1,000(経口)	1,000	>1,000	影響なし

*：経口投与は 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、腹腔内投与はコーン油に懸濁して実施した。
－：最大無作用量は設定されず

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

ジフェノコナゾール原体の急性毒性試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2、15、27）

表 17　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,450	1,450	1,000 mg/kg 体重以上：活動低下、口周囲汚れ、会陰部汚れ、運動失調、流涙、軟便、低体温、虚脱、痙縮（雌） 鼻出血（雄） 2,000 mg/kg 体重以上：流涎、血涙（雄）、流涙及び被毛の乱れ 3,000 mg/kg 体重：鼻汁、減呼吸及び眼瞼下垂 死亡動物：胃赤色塊及び胃壁暗赤色/赤色化 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
経口 2)	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,410	1,040	400 mg/kg 体重以上：自発運動低下、よろめき歩行及び腹這い歩行 600 mg/kg 体重以上：腹臥、横臥及び鎮静 890 mg/kg 体重以上：削痩及び衰弱 生存例：胃軽度肥厚及び精巣萎縮 死亡例：肺うっ血、腺胃出血及びびらん 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：890 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 3)	Tif:MAGf マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>1,000	1,000 mg/kg 体重以上：立毛、姿勢異常、横臥位、呼吸困難、自発運動低下及び運動失調 2,000 mg/kg 体重：強直性痙攣及び腹部膨満 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 4)	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,010	>2,010	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m^3）		雌雄：立毛、弯曲姿勢、呼吸困難及び自発運動量低下 死亡例なし
		>3,290	>3,290	

1)：溶媒は 3%コーンスターチ（1%ポリソルベート 80 含む。）を用いた。
2)：溶媒は 0.5%CMC 水溶液(ポリソルベート 80 含む。）を用いた。
3)：溶媒はラッカセイ油を用いた。
4)：溶媒はエタノールを用いた。

原体の各異性体、原体混在物-2 並びに代謝物 C 及び E を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 2、15）

表 18　急性経口毒性試験概要（原体異性体、原体混在物、代謝物）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
ジフェノコナゾール:シス体	ICR マウス 雌 5 匹	/	985	接触反射亢進、よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進）、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂、立毛及び腎のう胞及び退色 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑及び小腸黒色内容物 804 mg/kg 体重以上で死亡例
ジフェノコナゾール:トランス体	ICR マウス 雌 5 匹	/	1,660	よろめき歩行、自発運動低下（又は亢進）、旋回運動、横転、側臥位、腹臥位、間代性痙攣、体温低下、流涎、流涙、鼻分泌物、眼瞼下垂 死亡例：胃膨満、胃赤褐色/黒褐色内容物、腺胃黒色斑、小腸黒褐色/黒緑色/赤色内容物、盲腸赤褐色内容物及び大腸黒緑色内容物 965 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物-2*	SD ラット 雌雄 各 5 匹	>2,000	500～2,000	粗毛、呼吸困難、うずくまり、横臥、腹臥、活動性低下及び眼球突出、胸腺及び肝臓赤色斑並びに胸水貯留 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 C	ICR マウス 雌雄 各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 D	ICR マウス 雄 5 匹	2,310	/	自発運動低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、体重増加抑制、横臥及び前胃肥厚 死亡例：腺胃出血 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例

*：原体混在物-2 をラッカセイ油に懸濁して実施し、その他の試験は 0.5%CMC 水溶液に懸濁して実施した。

/：該当なし

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.0%CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雄で前肢の握力低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で一般状態の変化（つま先歩行等）等がみられたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、15）

表 19　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削痩、脊椎上方弯曲、脇腹凹み及び鎮静	・体重増加抑制 ・つま先歩行、活動性減少、立毛、削痩、脊椎上方弯曲、脇腹凹み及び鎮静 ・テールフリック潜時の延長 ・自発運動量の減少
200 mg/kg 体重以上	・前肢握力低下	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、15、28、29）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット①）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、250 及び 1,500 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。また、対照群及び 1,500 ppm 投与群では 4 週間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）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		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	19.9	121
	雌	3.5	21.4	129

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量[3]増加が観察され、血液生化学的に ALP 値の有意な増加を伴っていた。これらの変化は 4 週間休薬により回復した。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：19.9 mg/kg 体重/日、雌：21.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

[3]体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・体重増加抑制（投与 2 週以降） ・摂餌量低下（投与 5 週以降） ・飲水量低下（投与 2 週以降） ・ALP 増加及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・摂餌量低下（投与 4 週以降） ・飲水量減少（投与 2 週以降） ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（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、20、200、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット②）の検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.34	13.0	50.7	105	214
	雌	1.67	16.7	65.7	131	275

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等、200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（13.0 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（1.67 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11、15）

表 23　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
3,000 ppm	・体重増加抑制（投与 0～13 週累積） ・摂餌量低下[§]（投与 0～13 週累積） ・尿中ケトン体増加	
1,500 ppm 以上	・BUN 増加 ・び漫性肝細胞肥大	・摂餌量低下[§]（投与 0～13 週累積） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・び漫性肝細胞肥大[a]
750 ppm 以上	・RBC、Hb[§]及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制（投与 0～13 週累積）
20 ppm		毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。
[a]：1,500 ppm 投与群では増加傾向

（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、250 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 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（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	250 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.91	34.8	269
	雌	4.42	37.2	321

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.91 mg/kg 体重/日、雌：4.42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 25　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
2,000 ppm	・ALT 増加 ・T.Chol 減少 ・尿 pH 低下傾向§ ・肝絶対重量増加	・体重減少（投与 1 週）及び体重増加抑制（投与 1 週以降） ・食事効率低下 ・AST 及び ALT 増加 ・TP 及び T.Chol 減少 ・尿 pH 低下傾向§ ・肝細胞脂肪変性
250 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 8 週以降） ・食事効率低下 ・AST 増加（250 ppm のみ）及び TP 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対及び比重量増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（４）28 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 28 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　28 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.61	31.3	96.6	158
	雌	3.34	34.8	111	204

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄で摂餌量低下が認められ、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で白内障等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（3.61 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（34.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）（白内障のメカニズムに関しては［14. (1)］参照）

表 27　28 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重減少（投与 1 週以降） ・PLT 増加 ・ALP 増加 ・尿円柱増加	・体重減少（投与 1 週以降） ・摂餌量低下（投与 1 週以降） ・PLT 増加傾向§ ・肝比重量増加
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制§（投与 5 週以降） ・水晶体混濁（白内障）§§	・体重増加抑制§（投与 5 週以降） ・ALP 増加 ・水晶体混濁（白内障） ・不規則瞳孔縁、縮瞳 ・肝絶対重量増加（3,000 ppm のみ）
1,000 ppm 以上	・摂餌量低下（投与 1 週以降）	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが検体投与の影響と判断した。
§§：3,000 ppm 群は有意差はないが、投与の影響と判断した。

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（0、40、250 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	250 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	17.3	107
	雌	3.2	19.5	120

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群で雌雄とも低体重、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：17.3 mg/kg 体重/日、雌：19.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、1,500 ppm 投与群雄で後肢握力低下が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 250 ppm（17.3 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm（120 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 29　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・低体重（投与 2 週以降） ・後肢握力低下（投与 2 週以降） ・肝絶対及び比重量増加	・低体重（投与 3 週以降） ・摂餌量低下（投与 9 週以降） ・肝絶対及び比重量増加
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Bil、Glob 及び血液中カルシウムの減少、A/G 比の増加が認められ、同投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15、29）

（７）22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、15）

表 30　22 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・カリウム低下	・摂餌量低下 ・Neu 増加 ・Lym 減少 ・T.Bil 増加、クロール低下 ・副腎絶対及び比重量増加 ・心、腎及び肝比重量増加 ・肝細胞空胞化
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	3.4	16.4	51.2
	雌	0.63	3.7	19.4	44.3

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験においては、28 週間亜急性毒性試験［10.(4)］で認められた白内障は認められなかった。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.4 mg/kg 体重/日、雌：3.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、15）

表 32　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
1,500 ppm		・摂餌量低下（投与 1 週以降）
500 ppm 以上	・ALP 増加	・体重増加抑制[§]（投与 1 週以降）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが検体投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 80～90 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 33 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 33　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		10 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	0.96	24.1	124
	雌	0.64	1.27	32.8	170

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で PLT の減少等が、雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.96 mg/kg 体重/日、雌：1.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、15）

表 34　2 年間間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・摂餌量低下（投与 1 週以降） ・Ht、WBC 及び MCV 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・Alb 及び A/G 比増加 ・Glob 減少 ・肝比重量増加	・摂餌量低下（投与 1 週以降） ・RBC、Hb、Ht、WBC 及び MCV 減少 ・MCHC 増加 ・肝比重量増加
500 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・PLT 減少 ・肝細胞肥大	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・肝細胞肥大
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（0、10、30、300、2,500/3,000 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 53 週後に各投与群の 10 匹を中間と殺し、投与 53 週後に 2,500/3,000 ppm（雌雄各 10 匹）及び 4,500 ppm 投与群（雄 10 匹）について 4 週間の回復試験が実施された。

表 35　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	300 ppm	2,500/3,000 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.51	4.56	46.3	423	819
	雌	1.90	5.63	57.8	513	－

－：投与開始 2～3 週間以内に全例死亡又は切迫と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

4,500 ppm 投与群で投与開始 2～3 週間以内に雌で全例が、雄で 11 例が死亡又は切迫と殺された。2,500/3,000 ppm 投与群は当初投与量を 3,000 ppm で実施したが、投与開始後第 1 週に雌の 15 例が死亡又は切迫と殺されたため、第 2 週から投与量を 2,500 ppm に減じて実施された。

4,500 ppm 投与群の雄及び 2,500/3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫、4,500 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝単細胞壊死、肝細胞肥大等が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：4.56 mg/kg 体重/日、雌：5.63 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、15）

表 36　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,500 ppm*	・Eos 減少 ・ALP 増加	・切迫と殺（全例）（投与 2～3 週間以内）
2,500/3,000 ppm 以上	・体重減少（投与 1 週） ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝巣状/多発性巣状壊死、肝脂肪変性及び胆汁うっ滞	・体重減少（投与 1 週） ・Neu 増加 ・Lym 及び Eos 減少 ・ALT 及び SDH 増加 ・肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大、肝脂肪変性及び胆汁うっ滞
300 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・SDH 増加 ・肝単細胞壊死、肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*：雌は投与 3 週までの所見。

表 37　腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄						雌				
	0	10	30	300	2,500/3,000	4,500	0	10	30	300	2,500/3,000
検査動物数	70	60[a]	60	60	70	70	60	60[a]	60	60	70
肝細胞腺腫	4/70	10/60	8/60	9/60	13/70*	20/70**	0/60	0/60	0/60	1/60	16/70**
肝細胞癌	1/70	0/60	1/60	0/60	5/70	13/70*	0/60	0/60	1/60	0/60	4/70

[a]：1 例が自己融解のため検査できなかった。*：P<0.05、**：P<0.01（Fisher の検定）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（0、25、250 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.79	17.7	172
		雌	1.99	19.6	192
	F_1 世代	雄	1.55	15.9	170
		雌	1.76	17.9	185

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制及び摂餌量低下がみられ、2,500 ppm 投与群の児動物の雄で生後 4 日生存率の低下が、また雄雌ともに低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 250 ppm（P 雄：17.7 mg/kg 体重/日、P 雌：19.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：15.9 mg/kg

体重/日、F_1雌：17.9 mg/kg 体重/日）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 2、15）

表 39　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）	・体重増加抑制及び摂餌量低下（投与 1 週以降）
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	・低体重 ・生後 4 日生存率低下	・低体重	・低体重	・低体重
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

（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、2、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 100 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎（妊娠 7 日以降）、体重増加抑制（妊娠 6～15 日）及び摂餌量低下（妊娠 7 日以降）が認められた。

胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重減少傾向がみられ、胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数の減少）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、胎児では 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、15）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、1、25 及び 75 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例、妊娠 18 日）、流産（2 例、妊娠 18 及び 24 日）、体重増加抑制（妊娠 7～10 日以降）及び摂餌量低下（妊娠 7～10 日以降）が認められた。

胎児では 75 mg/kg 体重/日投与群で内臓奇形（馬蹄腎：1 例、潜在眼球：1 例）が認められたが、各 1 例の発生であり、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

本試験において、母動物では 75 mg/kg 体重/日投与群において流産等が認められ、胎児では 75 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、15）

１３．遺伝毒性試験

ジフェノコナゾール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いたUDS試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 核異常誘発性試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で有意に構造的染色体異常が増加したが、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びその他の試験において陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、15、31、32）

表 40　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 uvrA 株）	①340～5,447 μg/プレート（+/-S9） ②85～1,362 μg/プレート（+/-S9） ③156～5,000 μg/プレート（+/-S9）（WP2*uvr*A、TA98、TA100） ④1.56～100 μg/プレート（+/-S9）（TA1535、TA1537）	陰性
	突然変異誘発性試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y/TK$^{+/-}$）	①8～80 μg/mL（-S9） ②15～150 μg/mL（-S9） ③12～120 μg/mL（-S9） ④5～50 μg/mL（+S9） ⑤3～30 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5～40.0 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①5～75 μg/mL（-S9） ②5～62 μg/mL（+S9） ③1～10 μg/mL（-S9） ④5～50 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）	①22.0～34.4 μg/mL（-S9） ②34.4～67.1 μg/mL（+S9） ③22.0～34.4 μg/mL（-S9） ④34.4～83.9 μg/mL（+S9）	陽性 1)
	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）	①26.3～59.3 μg/mL（-S9） ②11.7～26.3 μg/mL（+S9） ③2.3～11.7 μg/mL（-S9） ④7.8～17.6 μg/mL（+S9）	陽性 1)
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.25～31.25 μg/mL	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	0.46～50 μg/mL	陰性
	UDS 試験	ヒト線維芽細胞	0.08～10 μg/mL	陰性
in vivo	小核試験	Tif:MAGf マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 8 匹）	①1,600 mg/kg 体重（強制経口投与）（投与 16、24 及び 48 時間に採取） ②400～1,600 mg/kg 体重（強制経口投与）（24 時間後に採取）	陰性
	核異常誘発性試験	チャイニーズハムスター（骨髄細胞）（一群雌雄各 3 匹）	250～1,000 mg/kg 体重/日（2 日間強制経口投与）（投与終了 24 時間後に採取）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
1)：代謝活性化系存在下において陽性であった。

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物である C、D 及び G の細菌を用いた復帰

突然変異試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されたとおり、全て陰性であった。（参照 2、15）

表 41　遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）*E. coli*（WP2 *uvr*A 株）	①51.2～5,000 μg/mL(+/-S9) ②156～5,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
D			2.5～160 μg/mL(+/-S9)	陰性
G			31.3～2,000 μg/mL(+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）18 週間白内障確認試験（イヌ）

イヌを用いた 28 週間亜急性毒性試験［10. (4)］で認められた白内障について再現性の確認を行うため、ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）に混餌投与して 18 週間白内障確認試験が実施された。投与期間及び投与量は表 42 に示されている。

表 42　18 週間白内障確認試験（イヌ）における投与期間及び投与量

試験日数		1～8 日	9～21 日	9～63 日	64～127 日
投与量(ppm)		6,000	3,000	3,000	4,000
1 群（雌雄各 1 匹）	雄	61.6	/	106	124
	雌	36.1	/	83	109
2 群（雌雄各 2 匹）	雄	53.9	103	/	/
	雌	33.5	103	/	/

/：該当なし

両群ともに嘔吐（1 日目）及び粘液便（1 群：1、6 及び 9 週目、2 群：10 週目）が、第 2 群に下痢（14 週目）が認められたが、死亡は認められなかった。両群で第 1 週（6,000 ppm 投与中）に体重減少及び摂餌量低下が認められ、雌では第 2 週にも認められた。

全動物を対象とした間接検眼鏡による眼科学的検査において水晶体に異常は認められなかった。血液学的、血液生化学的、臓器重量及び肉眼的病理各検査において異常は認められなかった。病理組織学的検査においても、検体投与に関連した炎症性又は変性性眼病変は認められなかった。

本試験において、白内障の誘発を示唆する所見又は症状は認められなかったが、28 週間亜急性毒性試験に比べて投与期間が短く、試験動物数及び検体摂取量も低かった。本試験の結果をもって本剤がイヌに白内障を誘発しないと結論づけることはできないと考えられた。（参照：2、15）

（２）若齢ニワトリを用いた 56 日間飼料混入投与による白内障誘発性確認試験

イヌを用いた 28 週間反復経口投与毒性試験［10. (4)］において水晶体の混濁（白内障）が認められたので、他の動物種における白内障誘発性の有無を検討するため、Hisex ニワトリ（9 日齢、一群雌雄各 5 羽、対照群及び陽性対照群：雌雄各 3 羽）を用いた混餌（0 及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は雄で 376 mg/kg 体重/日、雌で 442 mg/kg 体重/日）投与による 56 日間の白内障誘発性確認試験が実施された。陽性対照群には 2,4-ジニトロフェノールを 2,500 ppm 混餌投与した。

病理組織学的検査では、ジフェノコナゾール投与群の雄 3 羽及び雌 1 羽で水晶体赤道部又は前面の上皮細胞の軽度の腫脹及び／又は水晶体後面の被膜下又は外側皮質内の線維の壊死が認められ、初期の白内障を示唆する所見と考えられた。対照群ではこのような変化は認められず、陽性対照群においては、雄 2 羽で水晶体後面の被膜下の線維が壊死し、軽度の白内障を示唆する所見と考えられた。陽性対照群の雌 1 羽に水晶体赤道部の上皮細胞の軽度の腫脹が認められた。

これらのことから、試験に使用したニワトリは白内障誘発性物質に対し感受性があることが確認され、ジフェノコナゾールは若齢ニワトリに白内障を誘発すると考えられた。（参照 11、15）

（３）肝臓における酵素誘導試験

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験［11. (3)］において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増加したが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11. (2)］においては肝細胞腺腫及び肝臓癌の発生は認められなかったので、マウスにおけるジフェノコナゾールの肝臓への影響と回復性を調べるため、ICR マウス（一群雄 9 匹）にジフェノコナゾールを 14 日間強制経口（0、1、10、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、肝臓における酵素誘導試験が実施された。また、4 週間の回復試験を実施した。陽性対照として、フェノバルビタール（PB）及び 3-メチルコランスレン（3-MC）を腹腔内投与、ナフェノピン（NAF）を経口投与し比較した。

酵素誘導試験結果概要は表 43 に示されている。

各種酵素活性は MORPHINE、1-NAPHTHOL、FAD 及び GST を除き、検体投与により有意な酵素活性の増加が認められたが、回復試験では対照群と同等であった。テストステロン水酸化体の水酸化の位置では 7α-位を除く全ての水酸化体で増加したが、回復試験では対照群と同等であった。

部位別 testosterone hydroxylase 誘導並びに lauric acid hydroxylase の活性データより、ジフェノコナゾールはバルビタールに類似した誘導をすると考えられた。

スペクトル相互作用試験では、いずれの投与群も TypeⅡの示差スペクトルが認められ、ミクロゾーム結合能は 400 mg/kg 体重/日投与群で NAF 投与群より高く、PB 及び 3-MC 投与群より低く、400 mg/kg 体重/日投与で誘導される高親和性部位は、いずれの比較化合物でも誘導されるものではなかった。

免疫組織化学的検査では、Cyp1a ではジフェノコナゾールの全ての投与群で誘導は認められず、Cyp3a では 400 mg/kg 体重/日投与群で増加し、Cyp4a ではジフェノコナゾールで発現が抑制された。

電子顕微鏡検査では、ジフェノコナゾールの 400 mg/kg 体重/日投与群では、滑面小胞体膜及び粗面小胞体膜の増生が顕著で、粗面小胞体膜の乱れが認められた。回復試験では対照群との差はなかった。

ジフェノコナゾールは、100 mg/kg 体重/日以上でバルビタール型及び/又はステロイド型の可逆的酵素誘導作用を示す可能性が考えられた。（参照 2、15）

表 43　各投与群で認められた所見

<table>
<tr><th rowspan="2">投与量</th><th rowspan="2">ジフェノコナゾール</th><th>PB</th><th>3-MC</th><th>NAF</th></tr>
<tr><th>（40 mg/kg 体重/日）</th><th>（80 mg/kg 体重/日）</th><th>（50 mg/kg 体重/日）</th></tr>
<tr><td>400 mg/kg 体重/日</td><td>・mEH 増加
・16β-OH-T 増加</td><td rowspan="4">・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加
・mEH、1-NAPHTOL、EROD、PROD 及び 11-OH 増加
・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加</td><td rowspan="4">・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加
・EROD 及び PROD 増加
・12-OH 減少
・15β-OH-T、6α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加</td><td rowspan="4">・ミクロソームたんぱく濃度増加
・mEH、1-NAPHTOL、11-OH、12-OH 及び FAD 増加
・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T、7α-OH-T、16α-OH-T、アンドロステンジオン及び未同定 T 代謝物増加</td></tr>
<tr><td>100 mg/kg 体重/日以上</td><td>・ミクロソームたんぱく濃度及び P450 増加
・EROD 及び 11-OH 増加
・2β-OH-T、16α-OH-T 及び未同定 T 代謝物増加</td></tr>
<tr><td>10 mg/kg 体重/日以上</td><td></td></tr>
<tr><td>1 mg/kg 体重/日以上</td><td>・PROD 増加
・12-OH 減少（1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群のみ）
・6β-OH-T、15β-OH-T、6α-OH-T 及びアンドロステンジオン増加</td></tr>
</table>

T：テストステロン、　-OH-T：水酸化テストステロン

（4）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、1,000 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照）投与による、28 日間免疫毒性試験が実施され

た。陽性対照群（一群雌 10 匹）としてシクロフォスファミドの強制経口（10 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表 44　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	3	35	177	247

1,000 ppm 以上投与群及び陽性対照群で肝絶対及び補正重量[4]の増加が認められ、小葉中心性肝細胞肥大及び門脈周囲性肝細胞空胞化が認められた。

1,000 ppm 以上投与群及び陽性対照群において、IgM の低値が認められたが、検体投与群においては脾臓及び胸腺に重量変化及び病理組織学的変化が認められないことから、IgM の低値は免疫機能の抑制ではないと考えられた。

本試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照 15、33）

[4] 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬・添加物「ジフェノコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（大豆、にんじん等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したジフェノコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、血中濃度は投与後 0.5～4 時間で T_{max} に達し、吸収率は低用量群で 88.1%～91.5%、高用量群で 41.6%～59.4%であった。低用量投与群では、投与後 48 時間に 75%TAR～98%TAR が、高用量投与群では投与後 120 時間に 90%TAR～102%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中の代謝物には 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。糞中の主要代謝物は F 及び N で、ほかに B、D 及び M が認められた。

^{14}C で標識したジフェノコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、主要残留成分はいずれも未変化のジフェノコナゾールであった。また、[tri-^{14}C]ジフェノコナゾール処理のトマト成熟果実及びばれいしょ塊茎では、主要代謝物として K が 19.3%TRR 及び 78.9%TRR、ばれいしょ塊茎ではほかに代謝物 E が 15.4%TRR、小麦穀粒では代謝物 C/D が 13%TRR 認められた。[phe-^{14}C]ジフェノコナゾール処理の小麦子実中に代謝物 G/I が 35%TRR 認められた。

国内におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 D、D+E 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はパセリ（茎葉）の 18.2 mg/kg、代謝物 D 及び D+E の最大残留値はりんご（果実）の 0.02 mg/kg、代謝物 G は全て定量限界未満であった。また、海外におけるジフェノコナゾール並びに代謝物 J、K 及び L を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はとうがらし（葉）の 13.2 mg/kg、代謝物 K の最大残留値はいんげんまめ（乾燥子実）の 2.5 mg/kg、代謝物 L の最大残留値はきゅうり及びいんげんまめ（乾燥子実）の 0.03 mg/kg、代謝物 J は全て定量限界未満であった。また、添加物としてはジフェノコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジフェノコナゾールの最大残留値はばれいしょ（塊茎）の 3.58 mg/kg であった。

^{14}C で標識したジフェノコナゾールの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギの乳汁中に未変化のジフェノコナゾールが 0.012～0.028 μg/g、代謝物 D が 0.001～0.13 μg/g 認められ、畜産物残留試験（乳牛及びニワトリ）においては、全ての組織で未変化のジフェノコナゾールより代謝物 D が多く検出された。

各種毒性試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウス 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。

各試験の無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジフェノコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。なお、この値は母動物の体重増加抑制を根拠としたウサギの発生毒性試験における無毒性量 25 mg/kg 体重/日からも支持される。

ADI	0.0096 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）	0.96 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	25 mg/kg 体重
（安全係数）	100

表 45　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) [1)]			
			JMPR	豪州*	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、40、250、1,500 ppm 雄：0、3.3、19.9、121 雌：0、3.5、21.4、129	20 肝重量増加	雄：3.3 雌：3.5 肝重量及び ALP 増加	雄：19.9 雌：21.4 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：3.3 雌：3.5 雌雄：ALP 及び肝重量増加
	90 日間亜急性毒性試験②	0、20、200、750、1,500、3,000 ppm 雄：0、1.34、13.0、50.7、105、214 雌：0、1.67、16.7、65.7、131、275	雄：13.0 雌：16.7 体重減少、肝重量増加等		雄：13.0 雌：1.67 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制	雄：1.34 雌：1.67 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、40、250、1,500 ppm 雄：0、2.8、17.3、107 雌：3.2、19.5、120	2.8 後肢握力低下		神経毒性 雄：17.3 雌：120 雄：後肢握力低下 雌：毒性所見なし 一般毒性 雄：17.3 雌：19.5 雌雄：肝絶対重量及び比重量増加等	神経毒性、一般毒性とも 雄：17.3 雌：19.5 肝絶対重量及び比重量増加 雄：後肢握力低下
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、20、500 、 2,500 ppm 雄：0、0.48、0.96、24.1、124 雌：0、0.64、	1.0 体重減少、PLT 減少、肝細胞肥大	1 体重増加抑制、肝絶対重量増加、肝細胞肥大	雄：0.96 雌：1.27 雌雄：肝細胞肥大等	雄：0.96 雌：1.27 雌雄：肝細胞肥大

		1.27、32.8、170	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、25、250、2,500 ppm P 雄：0、1.79、17.7、172 P 雌：0、1.99、19.6、192 F_1 雄：0、1.55、15.9、170 F_1 雌：0、1.76、17.9、185	P 雄：11.5 P 雌：13.3 F_1：14.1 P：体重増加抑制 F_1：体重減少及び体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	12.5 体重減少、摂餌量低下、精巣及び卵巣比重量増加 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物及び児動物 P 雄：17.7 P 雌：19.6 F_1 雄：15.9 F_1 雌：17.9 親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量低下 児動物 雄：生後 4 日生存率の低下 雌雄：低体重 （繁殖能に対する影響は認められない）	P 雄：17.7 P 雌：19.6 F_1 雄：15.9 F_1 雌：17.9 P：体重減少、摂餌量低下 F_1：生後 4 日生存率低下、体重減少 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0、2、20、100、200	母動物：20 胎児：100 母動物：体重減少 胎児：化骨変異	母動物：20 化骨変異	母動物：20 胎児：100 母動物：流涎、体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：体重減少傾向、胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数	母動物：20 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児： 化骨数変化等

			（催奇形性は認められない）	（催奇形性は認められない）	の減少） （催奇形性は認められない）	（催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、30、250、2,000 ppm 雄：0、3.91、34.8、269 雌：0、4.42、37.2、321		3.3 肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大	雄：3.91 雌：4.42 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大	雄：3.91 雌：4.42 雌雄：小葉中心性肝細胞腫大
	18 か月間発がん性試験	0、10、30、300、2,500/3,000、4,500 ppm 雄：0、1.51、4.56、46.3、423、819 雌：0、1.90、5.63、57.8、513、－	4.7 体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大 肝細胞腺腫及び肝細胞がん増加	5 体重減少、ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、 肝細胞腺腫、肝細胞癌発現増加	雄：4.56 雌：5.63 雄：肝単細胞壊死、肝細胞肥大等 雌：肝絶対及び比重量増加等 雌雄：肝細胞腺腫/肝細胞癌増加	雄：4.56 雌：5.63 雄：肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大 雌：肝絶対及び比重量増加 雌雄：肝細胞腺腫/肝細胞がん増加
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物：25 胎児：75 母動物：体重減少 胎児：所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：25 胎児：75 （催奇形性は認められない）	母動物：25 胎児：25 母動物：流産等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）	母動物：25 胎児：75 母動物：流産、体重及び摂餌量低下 （催奇形性は認められない）
イヌ	28 週間亜急性毒性試験	0、100、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、3.61、31.3、96.6、158 雌：0、3.34、34.8、111、204	31.3 体重増加抑制、白内障、ALP 増加	35 水晶体混濁、ALP 増加及び肝比重量増加	雄：3.61 雌：34.8 雄：摂餌量低下 雌：白内障等	雄：3.61 雌：34.8 雄：摂餌量低下 雌：肝絶対及び比重量増加

	1 年間慢性毒性試験	0、20、100、500 、 1,500 ppm 雄：0、0.71、3.4、16.4、51.2 雌：0、0.63、3.7、19.4、44.3			雄：3.4 雌：3.7 雄：ALP 増加 雌：体重増加抑制	雄：3.4 雌：3.7 雄：ALP 増加 雌：体重増加抑制
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096	NOAEL：0.96 SF：100 ADI：0.0096
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	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

*：豪州の値は NOEL（無作用量）
ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
/：該当なし
1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 46　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性試験	0、1,000、2,000、3,000	雌雄：－ 雌雄：活動低下、運動失調等
	急性神経毒性試験	0、25、200、2,000	雄：25 雄：前肢握力低下
	発生毒性試験	0、2、20、100、200	母動物：100 母動物：摂餌量低下（妊娠 7 日以降）及び体重増加抑制（妊娠 8 日以降）
マウス	急性毒性試験	0、400、600、890、1,340、2,000	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、よろめき歩行等
	急性毒性試験	1,000、2,000	雌雄：－ 雌雄：立毛、円背位、呼吸困難等
ウサギ	発生毒性試験	0、1、25、75	母動物：25 母動物：体重増加抑制（妊娠 7～10 日）
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
―：無毒性量が設定できなかった。
[1)] 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	モノヒドロキシ体 (OH-CGA 169374)	1-{2-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル}-1*H*-1,2,4-トリアゾール
C	ケトン体 (CGA 205734)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル] -2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン
D	アルコール体 (CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)フェニル] -2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
E	代謝物 D の配糖体	－
F	モノヒドロキシアルコール体 (OH-CGA 205375)	1-[2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
G	カルボキシ体 (CGA 189138)	2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸
H	メチルカルボキシ体 (CGA 190978)	メチル=2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンカルボキシラート
I	モノヒドロキシカルボキシ体	2-クロロ-4-(4-クロロモノヒドロキシフェノキシ)安息香酸
J	トリアゾール (CGA71019)	1*H*-1,2,4-トリアゾール
K	トリアゾールアラニン （CGA131013）	1*H*-1,2,4-トリアゾールアラニン
L	トリアゾール酢酸 (CGA 142856)	1*H*-1,2,4-トリアゾール酢酸
M	3-クロロ-4-ヒドロキシ体	1-{2-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3 ジオキソラン-2-イルメチル}-1*H*-1,2,4-トリアゾール
N	3-クロロ-4-ヒドロキシアルコール体	1-[2-クロロ-4-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル]-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノール
O	ヒドロキシ酢酸体 (OH-acetic acid-169374) （NOA448731）	2-クロロ-4-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシ酢酸
原体混在物-2	－	－

－：化学名の記載なし。

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ACh	アセチルコリン
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
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FAD	脂肪酸 *β*-オキシダーゼ
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
IgM	イムノグロブリン M
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
Neu	好中球数
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
mEH	ミクロゾーム分画分中のエポキシドヒドラーゼ
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
$T_{1/2}$	消失半減期

TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）＞

作物名 （栽培形態） [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず （露地） ［豆］ 2012 年	1	133EC	2	7			<0.01	<0.01
				14			0.01	0.01
				21			<0.01	<0.01
	1	157EC	2	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
てんさい （露地） ［根部］ 1990 年	1	125EC	3	21	0.01	0.01	0.01	0.01
				29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				29	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				44	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい （露地） ［葉部］ 1990 年	1	125EC	3	21	0.06	0.06	0.07	0.07
				29	0.03	0.03	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.02	0.02
	1	125EC	3	21	0.39	0.38	0.19	0.18
				29	0.22	0.22	0.06	0.06
				44	0.10	0.10	0.03	0.03
てんさい （露地） ［根部］ 1991 年	1	125EC	3	21	0.04	0.04	0.02	0.02
				29	0.07	0.06	0.01	0.01
				44	0.01	0.01	0.02	0.02
	1	125EC	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい （露地） ［葉部］ 1991 年	1	125EC	3	21	0.38	0.38	0.27	0.27
				29	0.33	0.32	0.43	0.42
				44	0.17	0.17	0.22	0.22
	1	125EC	3	21	0.13	0.12	0.17	0.16
				28	0.07	0.07	0.11	0.11
				35	0.06	0.06	0.04	0.04
てんさい （露地） ［根部］ 2001 年	1	125EC	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				21	0.01	0.01	0.01	0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) [根部] 2003 年	1	170[EC]	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	170[EC]	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
てんさい (露地) [根部] 2008 年	1	250[EC]	3	3[a]	0.06	0.06	0.08	0.08
				7	0.06	0.06	0.06	0.06
				14	0.04	0.04	0.05	0.05
	1	250[EC]	3	3[a]	0.05	0.04	0.25	0.25
				7	0.04	0.04	0.09	0.09
				14	0.03	0.03	0.06	0.06
てんさい (露地) [根部] 2009 年	1	84[EC]	3	3[a]	0.02	0.02	0.03	0.02
				7	0.01	0.01	0.02	0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	84[EC]	3	3[a]	0.01	0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
キャベツ (露地) [葉球] 2006 年	1	100～ 150[WDG]	3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
	1	100～ 150[WDG]	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
アスパラガス (施設) [若茎] 2016 年	1	224[WP]	2	1			0.17	0.17
				3			0.05	0.05
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
	1	278[WP a]	2	1			0.15	0.14
				3			0.03	0.02
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
セルリー (施設) [茎葉]	1	150[WDG]	3	1	2.80	2.74	3.53	3.46
				7	1.82	1.82	1.76	1.72
				14	0.57	0.57	0.82	0.80

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2006 年度	1	150WDG	3	1	1.77	1.74	1.31	1.30
				7	1.57	1.56	1.09	1.08
				14	1.06	1.04	0.89	0.88
トマト (露地) [果実] 2004 年	1	100～ 150WDG	3	1	0.13	0.12	0.11	0.10
				7	<0.05	<0.05	0.07	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	100～ 150WDG	3	1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				7	0.09	0.09	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2007 年	1	150WDG	3	1	0.17	0.17	0.18	0.16
				7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.11	0.11	0.12	0.12
				21	0.06	0.06	0.07	0.06
	1	150WDG	3	1	0.11	0.11	0.13	0.12
				7	0.09	0.09	0.10	0.10
				14	0.11	0.10	0.09	0.08
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
ピーマン (施設) [果実] 2005 年	1	100WDG	3	1	0.27	0.27	0.33	0.32
				7	0.22	0.22	0.24	0.22
				14	0.12	0.12	0.07	0.07
	1	100WDG	3	1	0.53	0.53	0.47	0.46
				7	0.21	0.20	0.20	0.20
				14	0.02	0.02	0.03	0.02
なす (施設) [果実] 2005 年	1	65～ 100WDG	3	1	0.03	0.03	0.06	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	65～ 100WDG	3	1	0.09	0.09	0.11	0.11
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 2004 年	1	100～ 125WDG	3	1	0.07	0.07	0.05	0.05
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	100～ 125WDG	3	1	0.06	0.06	0.03	0.03
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり	1	150～	3	1	0.05	0.05	0.04	0.04

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年 (施設) [果実] 2007 年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		265WDG		3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 265WDG	3	1	0.07	0.06	0.06	0.06
				3	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かぼちゃ (露地) [果実] 2005 年	1	150WDG	3	3	0.05	0.05	0.07	0.07
				7	0.06	0.06	0.03	0.03
	1	150WDG	3	3	0.09	0.09	0.08	0.08
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
すいか (施設) [果実] 1996 年	1	150WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.02
メロン (施設) [果実] 1997 年	1	150～ 206WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150～ 206WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 1988 年	1	250～ 300WP	3	14	0.23	0.23	0.16	0.16
				21	0.23	0.23	0.22	0.22
				31	0.05	0.05	0.06	0.06
				45	0.06	0.06	0.06	0.06
	1	250～ 300WP	3	14	0.18	0.18	0.27	0.26
				21	0.09	0.08	0.16	0.16
				30	0.03	0.02	0.04	0.04
				45	0.03	0.02	0.02	0.02
りんご (露地) [果実] 1990 年	1	250WP	2	21	0.08	0.08	0.11	0.10
				30	0.09	0.08	0.07	0.06
				45	0.03	0.03	0.03	0.03
				60	0.02	0.02	0.02	0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	250WP	3	21	0.12	0.11	0.19	0.18
				30	0.07	0.06	0.11	0.10
				45	0.03	0.02	0.05	0.04
				60	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	250WP	2	21	0.10	0.10	0.09	0.09
				30	0.04	0.04	0.08	0.08
				45	0.05	0.04	0.04	0.04
				60	0.02	0.02	0.04	0.04
	1	250WP	3	21	0.12	0.12	0.07	0.07
				30	0.07	0.06	0.09	0.09
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.06	0.06
りんご (露地) [果実] 1991 年	1	250WP	2	45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.03	0.02	<0.01	<0.01
	1	250WP	2	45	0.01	0.01	0.02	0.02
				59	0.02	0.02	<0.01	<0.01
りんご (露地) [果実] 1991 年	1	250～ 300WP	2	45	0.04	0.04	0.03	0.03
				60	0.05	0.05	0.03	0.03
			3	28	0.06	0.06	0.17	0.16
				43	0.14	0.14	0.11	0.10
	1	250～ 300WP	2	45	0.02	0.02	0.04	0.04
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.09	0.08
				46	0.07	0.07	0.15	0.14
日本なし (露地) [果実] 1988 年	1	250WP	3	14	0.04	0.04	0.02	0.02
				31	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250WP	3	14	0.16	0.16	0.17	0.16
				30	0.07	0.06	0.10	0.10
				45	0.04	0.04	0.03	0.03
日本なし (露地) [果実] 1990 年	1	250WP	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.05	0.04	0.04	0.04
				30	0.03	0.02	0.03	0.03
			3	30	0.05	0.04	0.02	0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				45	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	250WP	2	21	0.15	0.14	0.12	0.12
				30	0.12	0.12	0.11	0.11
				45	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	30	0.14	0.14	0.09	0.08
				45	0.05	0.05	0.05	0.05
日本なし (露地) [果実] 1991 年	1	250WP	3	30	0.04	0.04	0.06	0.06
				45	0.03	0.02	0.04	0.04
	1	0.4/樹 WP	3	30	0.12	0.12	0.24	0.24
				45	0.08	0.07	0.15	0.15
マルメロ (露地) [果実] 2006 年	1	225～ 350WDG	3	7			0.14	0.14
				14			0.13	0.12
	1	225～ 350WDG	3	7			0.17	0.17
				14			0.06	0.06
びわ (施設) [果肉] 2014 年	1	156 WDG	3	21			0.01	0.01
				28			0.01	0.01
				35			<0.01	<0.01
	1		3	21	0.03	0.03		
				28	0.03	0.03		
				42	0.02	0.02		
びわ (施設) [果実] 2014 年	1	156 WDG	3	21			0.50	0.50
				28			0.53	0.51
				35			0.43	0.42
	1		3	21	0.19	0.19		
				28	0.20	0.20		
				42	0.11	0.11		
もも (露地) [果肉] 1990～1991 年	1	175～ 200WP	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	175～ 200WP	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地)	1	175～ 200WP	3	14	0.17	0.16	0.17	0.16
				21	0.15	0.14	0.15	0.15

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
［果皮］ 1990～1991年				30	0.08	0.08	0.11	0.10
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	175～200WP	3	14	2.01	1.98	1.36	1.34
				21	1.37	1.36	1.67	1.61
				30	0.89	0.84	1.43	1.39
				45	0.16	0.16	0.16	0.15
もも (露地) ［果肉］ 1995年	1	250～350WP	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250～350WP	3	1	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.03	0.03
もも (露地) ［果皮］ 1995年	1	250～350WP	3	1	2.84	2.81	0.93	0.87
				4	2.10	2.04	0.95	0.94
				7	1.61	1.58	0.68	0.64
	1	250～350WP	3	1	2.72	2.68	2.64	2.57
				3	2.28	2.22	1.13	1.02
				7	2.05	2.00	1.35	1.26
ネクタリン (露地) ［果実］ 2004年	1	200WDG	2	1			0.2	0.2
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200WDG	2	1			0.3	0.3
				7			0.3	0.3
				14			0.2	0.2
あんず (露地) ［果実］ 2005年	1	200～250WDG	3	1			0.4	0.4
				7			0.2	0.2
				14			0.2	0.2
	1	200～250WDG	3	1			0.5	0.5
				7			0.3	0.3
				14			0.1	0.1
すもも (露地) ［果実］ 2004年	1	150～250WDG	2	1			<0.1	<0.1
				7			<0.1	<0.1
				14			<0.1	<0.1
	1	150～250WDG	2	1			0.1	0.1
				7			<0.1	<0.1

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				14			<0.1	<0.1
うめ (露地) [果実] 1994 年	1	133～ 167WP	3	7	0.16	0.16	0.09	0.09
				14	0.05	0.04	0.05	0.05
				21	0.15	0.14	0.11	0.11
	1	133～ 167WP	3	7	0.24	0.23	0.24	0.24
				14	0.03	0.02	0.06	0.06
				21	0.06	0.06	0.05	0.04
うめ (露地) [果実] 2008 年度	1	150～ 200WDG	3	1	1.19	1.16	1.16	1.14
				3	1.01	0.99	0.96	0.94
				7	0.73	0.73	0.62	0.60
	1	150～ 200WDG	3	1	0.40	0.38	0.41	0.41
				3	0.43	0.42	0.40	0.38
				7	0.28	0.28	0.21	0.20
おうとう (露地) [果実] 1996 年	1	250～ 350WP	3	1	0.74	0.72	0.73	0.68
				3	0.49	0.48	0.60	0.56
				7	0.21	0.20	0.31	0.30
				14	0.09	0.08	0.12	0.12
	1	250～ 350WP	3	1	0.27	0.26	0.36	0.34
				3	0.26	0.26	0.32	0.27
				7	0.16	0.16	0.19	0.18
				14	0.08	0.08	0.12	0.12
おうとう (施設) [果実] 1997 年	1	350WP	3	1	1.36	1.32	1.31	1.29
				3	1.24	1.23	1.39	1.33
				7	0.96	0.94	1.11	1.00
				14	0.53	0.50	0.48	0.48
	1	350WP	3	1	0.30	0.30	0.21	0.21
				3	0.30	0.28	0.18	0.18
				7	0.21	0.20	0.16	0.16
				14	0.23	0.22	0.14	0.14
いちご (施設) [果実] 2004 年	1	100～ 128WDG	3	1	0.5	0.5	0.6	0.6
				3	0.4	0.4	0.3	0.3
				7	0.3	0.3	0.3	0.3
	1	100～ 128WDG	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.5	0.5	0.3	0.3

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				7	0.3	0.3	0.3	0.2
いちご (施設) [果実] 2007 年	1	100WDG	3	1	0.6	0.6	0.6	0.6
				3	0.3	0.3	0.5	0.4
				7	0.3	0.2	0.3	0.3
	1	100WDG	3	1	0.5	0.5	0.5	0.5
				3	0.3	0.3	0.4	0.4
				7	0.2	0.2	0.2	0.2
かき (露地) [果実] 1995 年	1	233WP	3	1	0.17	0.16	0.20	0.19
				7	0.13	0.13	0.17	0.16
				14	0.15	0.14	0.15	0.14
	1	233WP	3	1	0.17	0.16	0.16	0.16
				7	0.14	0.14	0.24	0.24
				14	0.15	0.15	0.12	0.12
茶 (露地) [荒茶] 1993 年	1	100WP	1	7	3.30	3.20	3.91	3.88
				14	4.29	4.28	4.75	4.69
				21	0.46	0.44	0.46	0.45
			2	7	7.83	7.48	7.89	7.87
				14	2.87	2.74	2.76	2.74
				21	0.44	0.43	0.49	0.48
	1	100WP	1	7	6.68	6.44	6.80	6.80
				14	1.24	1.22	1.35	1.31
				21	0.13	0.13	0.12	0.12
			2	7	5.54	5.31	5.27	5.22
				14	3.42	3.31	2.84	2.82
				21	0.08	0.08	0.14	0.14
茶 (露地) [浸出液] 1993 年	1	100WP	1	7	0.35	0.34	0.40	0.39
				14	0.46	0.45	0.45	0.44
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
			2	7	0.76	0.75	0.79	0.79
				14	0.25	0.24	0.25	0.24
				21	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	100WP	1	7	0.56	0.54	0.61	0.60
				14	0.08	0.08	0.13	0.13
				21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			2	7	0.57	0.54	0.50	0.49

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				14	0.25	0.25	0.27	0.26
				21	<0.02	<0.02	0.01	0.01
パセリ (施設) [茎葉] 2011 年	1	100[WDG]	2	3			7.08	6.82
				7			5.66	5.63
				14			1.81	1.76
				21			2.69	2.66
				28			0.71	0.70
	1	100[WDG]	2	3			18.2	17.7
				7			12.8	12.6
				14			4.00	4.00
				21			1.85	1.85
				28			1.27	1.24
しょうが (露地) [根茎] 2013 年	1	95[WDG]	3	3	0.01	0.01		
			3	7	0.01	0.01		
			3	14	0.01	0.01		
	1	90[WDG]	3	3	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
しょうが (露地) [根茎] 2014 年	1	96[WDG]	3	3	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	0.01	0.01		

WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤
・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
・農薬の使用量及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量及び PHI に [a] を付した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
水稲 (玄米) 2001 年	1	13EC	2	45	0.02			
		13EC	3	30	0.04			
		13EC	4	14	0.03			
				21	0.05			
大豆 (乾燥子実) 2009 年	1	123EC	2	14	<0.01	<0.01	0.04	<0.01
	1	123EC		14	0.01	<0.01	0.11	<0.01
	1	123EC		14	0.01	<0.01	0.06	<0.01
	1	123EC		14	0.04	<0.01	0.08	<0.01
	1	123EC		14	0.01	<0.01	0.08	<0.01
	1	123EC		17	<0.01	<0.01	0.19	<0.01
	1	123EC		14	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1	123EC		14	0.02	<0.01	0.08	<0.01
	1	123EC		15	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123EC		11	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123EC		13	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
	1	123EC		14	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1	123EC		14	0.15	<0.01	0.06	<0.01
	1	123EC		14	0.09	<0.01	0.03	<0.01
	1	123EC		15	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1	123EC		14	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1	123EC		14	<0.01	<0.01	0.32	0.02
	1	123EC		14	<0.01	<0.01	0.28	0.01
	1	123EC		0	0.04	ND	0.20	<0.01
				7	0.01	ND	0.15	<0.01
				14	<0.01	ND	0.13	<0.01
				20	<0.01	ND	0.16	<0.01
				28	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1	123EC		0	0.07	ND	0.06	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01
				14	0.01	ND	0.09	<0.01
				21	<0.01	ND	0.08	<0.01
				33	0.01	ND	0.04	<0.01
えんどうまめ (乾燥子実) 2013 年	1	129EC	4	15	0.01	<0.01	0.84	<0.01
	1	129EC		13	0.14	<0.01	0.15	<0.01
	1	129EC		13	0.02	<0.01	0.31	<0.01
	1	129EC		13	<0.01	<0.01	0.15	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
	1	129EC		0	<0.01	ND	0.18	<0.01
				3	<0.01	ND	0.14	<0.01
				7	<0.01	ND	0.19	<0.01
				14	0.03	<0.01	0.30	<0.01
				21	0.01	<0.01	0.53	0.01
いんげんまめ (乾燥子実)	1	129EC	4	0	0.02	ND	<0.2	<0.01
				3	0.08	ND	<0.2	<0.01
				7	0.12	ND	<0.2	<0.01
				14	0.03	<0.01	<0.2	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.2	<0.01
	1	129EC		15	0.01	<0.01	0.8	0.02
	1	129EC	5	31	0.01	<0.01	0.5	0.01
	1	129EC	4	13	0.01	<0.01	0.3	<0.01
	1	129EC		15	<0.01	<0.01	0.6	0.02
	1	129EC	5	48	<0.01	<0.01	2.5	0.03
	1	129EC	4	18	0.01	<0.01	0.3	<0.01
	1	129EC		14	<0.01	<0.01	0.6	<0.01
	1	129EC		14	<0.01	<0.01	0.4	<0.01
	1	129EC		14	0.01	<0.01	0.4	<0.01
ひよこ豆 (乾燥子実) 2009 年	1	129EC	4	14	0.03	<0.01	0.38	<0.01
	1	129EC		14	<0.01	<0.01	0.19	<0.01
	1	129EC		14	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.11	<0.01	1.5	0.012
				7	0.02	<0.01	0.92	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	1.2	0.012
				7	<0.01	<0.01	0.96	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年				1	1.15	<0.01	0.71	0.018
				7	0.23	<0.01	0.58	0.016
キャベツ (葉球、外葉有)	1	～129EC	4	1	0.97	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.34	<0.01	0.16	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
2007 年								
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年				1	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年				1	3.46	<0.01	0.06	<0.01
				7	2.38	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007 年	1	～129EC	4	1	1.60	<0.01	0.09	<0.01
				7	0.23	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.11	<0.01	0.10	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.11	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年	1	～129EC	4	1	3.02	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.32	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.04	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年	1	～129EC		1	0.01	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年	1	～129EC		1	2.74	<0.01	0.02	<0.01
				7	1.62	<0.01	0.03	<0.01
キャベツ (葉球、外葉有) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.25	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.38	<0.01	0.04	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年	1	～129EC		1	0.12	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年	1	～129EC		1	5.5	<0.01	0.02	0.01
				7	4.3	<0.01	0.03	0.02
キャベツ (葉球、外葉有) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.82	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.36	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉なし) 2007 年	1	～129EC	4	1	0.05	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.02	<0.01	0.07	<0.01
キャベツ (葉球、外葉) 2007 年	1	～129EC	4	1	2.9	<0.01	0.03	<0.01
				7	1.8	<0.01	0.03	<0.01
ブロッコリー (花蕾) 2006 年	1	～129EC	4	1	0.44	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.28	<0.01	0.03	<0.01
	1		4	1	0.61	<0.01	0.24	<0.01
				7	0.21	<0.01	0.22	<0.01
	1		4	1	0.33	<0.01	0.18	<0.01
				7	0.04	<0.01	0.20	<0.01
	1		4	1	0.18	<0.01	0.05	<0.01
				7	0.03	<0.01	0.07	<0.01
ブロッコリー (花蕾) 2006 年	1	～129EC	4	1	0.39	<0.01	0.13	<0.01
				7	0.11	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	1	0.38	<0.01	0.04	<0.01
				7	0.15	<0.01	0.05	<0.01
チコリ (茎葉) 2002 年	1	125EC	1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
	1		1	30	<0.02			
チコリ (根部) 2002 年	1	125EC	1	30	0.03			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
	1		1	30	<0.02			
たまねぎ (鱗茎) 2006 年	1	128EC	4	7	<0.01、0.02			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	0.02、0.04			
	1	128EC	4	7	<0.01、0.02			
	1	128EC	4	7	0.05、0.09			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、0.01			
	1	128EC	4	7	<0.01、<0.01			
たまねぎ (葉部) 2006 年	1	128EC	3	7	2.5、2.0			
	1	128EC	3	7	2.9、2.7			
	1	128EC	3	7	4.8、2.7			
	1	128EC	3	9	3.6、2.3			
にんじん (根部) 2001 年	1	125EC	3	14	0.09、0.12			
	1	125EC	3	3	0.03			
				7	0.01			
				10	0.03			
				14	0.03、0.04			
にんじん (根部) 2007 年	1	375EC	3	14	0.09			
	1		3	14	0.22			
	1		3	3	0.30			
				7	0.42			
				10	0.19			
				14	0.28			
	1		3	14	0.08			
	1		3	3	0.13			
				7	0.08			
				10	0.11			
				14	0.13			
にんじん	1	375EC	3	3	0.11			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
(根部) 2007 年				7	0.09			
				10	0.12			
				14	0.06			
にんじん (根部) 1999 年	1	125EC	3	14	<0.02、<0.02			
	1		3	14	0.02、0.02			
	1		3	14	0.02、0.02			
にんじん (根部) 2001 年	1	125EC	3	14	0.11、0.15			
	1	125EC	3	14	0.02、0.03			
	1	125EC	3	3	0.01			
				7	0.03			
				10	0.02			
				15	0.02、0.02			
にんじん (根部) 2007 年	1	375EC	3	3	0.24			
				7	0.05			
				10	0.09			
				14	0.15			
にんじん (根部) 2007 年	1	375EC	3	3	0.16			
				7	0.12			
				10	0.11			
				14	0.10			
にんじん (根部) 2009 年	1	129EC	4	7	0.01	<0.01	0.01	<0.01
	1	129EC		7	0.13	<0.01	0.03	<0.01
	1	129EC		7	0.01	<0.01	0.04	0.01
	1	129EC		7	0.08	<0.01	0.02	<0.01
	1	129EC		7	0.02	<0.01	0.05	0.01
	1	129EC		7	0.20	<0.01	0.01	<0.01
	1	129EC		7	0.05	<0.01	0.01	<0.01
	1	129EC		7	0.04	<0.01	0.02	<0.01
	1	129EC		0	0.01	ND	0.03	<0.01
				3	0.01	ND	0.02	<0.01
				7	0.02	ND	0.05	0.01
				10	<0.01	ND	0.04	0.01
				14	<0.01	ND	0.04	0.01
パセリ	1	125EC	3	14	5.68			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
2002～ 2004 年				21	3.79			
				28	3.47			
	1	125EC	3	14	5.63			
				21	4.96			
				28	5.15			
	1	125EC	3	14	3.67			
	1	125EC	3	14	1.17			
トマト 2004～ 2006 年	1	128EC	4	0	0.01、0.01			
				7	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	0	0.26、0.25			
				7	0.16、0.20			
	1	128EC	4	0	0.10、0.12			
				7	0.11、0.08			
	1	128EC	4	0	0.19、0.13			
				7	0.13、0.09			
	1	128EC	4	0	0.13、0.15			
				7	0.05、<0.01			
	1	128EC	4	0	0.24、0.41			
				7	0.48、0.30			
トマト 2004～ 2006 年	1	128EC	4	0	0.13、0.17			
				7	0.09、0.11			
	1	128EC	4	0	0.26、0.20			
				7	0.30、0.24			
	1	128EC	4	0	0.09、0.10			
				7	0.07、0.07			
	1	128EC	4	0	0.37、0.40			
				7	0.20、0.19			
	1	128EC	4	0	0.17、0.11			
				1	0.11、0.10			
				4	0.10、0.04			
				7	0.06、0.10			
				9	0.07、0.12			
	1	128EC	4	0	0.59、0.41			
				7	0.56、0.48			
	1	128EC	4	0	1.4、1.5			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
				7	1.4、1.4			
ピーマン 2004～ 2006 年	1	128EC	4	0	0.06、0.06			
				7	0.06、0.04			
	1	128EC	4	0	0.11、0.14			
				7	0.11、0.09			
	1	128EC	4	0	0.16、0.05			
				7	0.06、0.04			
	1	128EC	4	0	0.17、0.11			
				7	0.12、0.12			
	1	128EC	4	0	0.07、0.08			
				1	0.06、0.08			
				4	0.12、0.07			
				7	0.06、0.09			
				9	0.04、0.04			
	1	128EC	4	0	0.15、0.20			
				7	0.11、0.08			
とうがらし 2004～ 2006 年	1	128EC	4	0	0.29、0.22			
				7	0.19、0.16			
	1	128EC	4	0	0.11、0.09			
				7	0.06、0.09			
	1	128EC	4	0	0.20、0.12			
				7	0.11、0.11			
とうがらし (果実) 2005 年	1	125SC	2	1	0.65			
				3	0.45			
				5	0.23			
				7	0.17			
とうがらし (果実) 2005 年	1	125SC	3	1	0.88			
				3	0.73			
				5	0.45			
				7	0.29			
とうがらし (葉) 2005 年	1	125SC	2	1	11.3			
				3	9.16			
				5	7.78			
				7	6.69			
	1	125SC	3	1	12.4			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
				3	10.4			
				5	8.02			
				7	6.12			
とうがらし (果実) 2010 年	1	100[DC]	1	1	0.28			
				3	0.25			
				5	0.23			
				7	0.20			
	1	100[DC]	2	1	0.52			
				3	0.45			
				5	0.41			
				7	0.37			
	1	100[DC]	3	1	0.59			
				3	0.57			
				5	0.49			
				7	0.37			
とうがらし (葉) 2010 年	1	100[DC]	1	1	5.93			
				3	5.16			
				5	4.32			
				7	4.20			
	1	100[DC]	2	1	10.4			
				3	9.55			
				5	9.13			
				7	9.13			
	1	100[DC]	3	1	13.2			
				3	13.0			
				5	12.3			
				7	10.6			
きゅうり (果実) 2006 年	1	～129[EC]	4	0	0.04	<0.01	0.12	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.15	<0.01
きゅうり (果実) 2006 年	1	～129[EC]	4	0	0.20	<0.01	0.27	<0.01
				1	0.16	<0.01	0.22	<0.01
				3	0.06	<0.01	0.25	<0.01
				5	0.05	<0.01	0.24	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.22	0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
				9	<0.01	<0.01	0.25	0.03
	1		4	0	<0.01	<0.01	0.19	0.03
				7	<0.01	<0.01	0.17	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.03	<0.01
				7	0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.04	<0.01	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.01	<0.01	0.07	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.08	<0.01
サマースカッシュ(果実)2006、2007 年	1	～129EC	4	0	<0.01	<0.01	0.27	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.25	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.11	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.12	<0.01
	1		4	0	0.02	<0.01	0.06	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.02	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.06	<0.01	0.06	0.01
				1	0.01	<0.01	0.11	0.02
				3	<0.01	<0.01	0.06	0.01
				5	<0.01	<0.01	0.05	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.05	0.01
				9	<0.01	<0.01	0.05	0.01
カンタロープ(果実)2006 年	1	～129EC	4	0	0.26	<0.01	0.11	<0.01
				7	0.20	<0.01	0.14	<0.01
	1		4	4	0.18	<0.01	0.11	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.07	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.06	<0.01
				7	0.12	<0.01	0.06	<0.01
	1		4	0	0.09	<0.01	0.03	<0.01
				1	0.05	<0.01	0.04	<0.01
				3	0.04	<0.01	0.04	<0.01
カンタ	1	～129EC	4	5	0.03	<0.01	0.04	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
ロープ (果実) 2006 年				7	0.02	<0.01	0.05	<0.01
				9	0.02	<0.01	0.05	<0.01
	1		4	0	0.44	<0.01	0.08	<0.01
				7	0.08	<0.01	0.09	<0.01
	1		4	0	0.13	<0.01	0.07	<0.01
				7	0.14	<0.01	0.08	<0.01
レモン 2007 年	1	140EC	4	0	0.24、0.17			
	1	140EC	4	0	0.19、0.15			
	1	140EC	4	0	0.08、0.24			
	1	140EC	4	0	0.09、0.09			
	1	140EC	4	0	0.18、0.20			
オレンジ 2007 年	1	140EC	4	0	0.13、0.17			
	1	140EC	4	0	0.16、0.17			
	1	140EC	4	0	0.12、0.16			
	1	140EC	4	0	0.17、0.12			
	1	140EC	4	0	0.28、0.23			
	1	140EC	4	0	0.23、0.23			
				3	0.16			
				7	0.16			
				10	0.17			
	1	140EC	4	0	0.15、0.10			
	1	140EC	4	0	0.32、0.65			
	1	140EC	4	0	0.07、0.12、0.09、0.13			
	1	140EC	4	0	0.13、0.12			
	1	140EC	4	0	0.25、0.16			
				3	0.37			
				7	0.34			
				10	0.06			
	1	2,800,00EC	4	0	1.28、1.00			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
グレープフルーツ 2007 年	1	140[EC]	4	0	0.07、0.08			
	1	140[EC]	4	0	<0.12、0.13			
	1	140[EC]	4	0	0.15、0.20			
	1	140[EC]	4	0	0.14、0.11			
	1	140[EC]	4	0	0.08、0.10			
	1	140[EC]	4	0	0.13、0.09			
ラズベリー (果実) 2011 年	1	281[SC]	2	3	0.95			
				7	0.77			
				14	0.45			
				21	0.20			
	1	281[SC]	2	3	0.53			
				7	0.29			
				14	0.17			
				21	0.10			
	1	281[SC]	2	3	0.42			
				7	0.27			
				14	0.14			
				21	0.12			
	1	281[SC]	2	3	0.29			
				7	0.16			
				14	0.13			
				21	0.06			
	1	250[SC]	2	3	0.37			
				7	0.28			
				14	0.13			
				21	0.10			
	1	281[SC]	2	10	0.16			
				14	0.16			
	1	250[EC]	2	3	0.78			
				7	0.23			
				14	0.19			
				21	0.10			
	1	250[EC]	2	3	0.63			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
				7	0.46			
				14	0.25			
				21	0.21			
	1	250EC	2	3	0.71			
				7	0.48			
				14	0.22			
				21	0.18			
ラズベリー (果実) 2011 年	1[1)]	250EC	2	3	0.42			
				7	0.17			
				14	0.05			
				21	0.04			
	1[2)]	250EC	2	3	0.39			
				7	0.17			
				14	0.10			
				21	0.07			
ブドウ 2007 年	1	128EC	4	7	3.1、2.3			
	1	128EC	4	7	0.37、0.43			
	1	128EC	4	7	0.09、0.12			
	1	128EC	4	7	0.40、0.18			
	1	128EC	4	7	0.65、0.65			
	1	128EC	4	7	0.08、0.26			
	1	128EC	4	7	1.72、0.92			
	1	128EC	4	7	1.8、1.2			
	1	128EC	4	7	0.29、0.08			
	1	128EC	4	7	0.23、0.22			
	1	128EC	4	7	0.45、0.83			
	1	128EC	4	7	0.52、0.82			
なたね (種子) 2012 年	1	～125EC	1	29	0.017			
	1		1	30	0.081			
	1		1	30	0.070			
	1		1	29	0.023			
	1		1	30	0.042			
	1		1	30	0.036			
	1		1	31	0.044			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
	1		1	35	<0.01			
	1		1	31	0.019			
	1		1	32	0.040			
	1		1	30	0.012			
				35	<0.01			
				40	<0.01			
	1		1	31	0.011			
	1		1	31	0.037			
なたね (種子) 2012 年	1	～125EC	1	31	0.011			
				31	<0.01			
		～375EC	3	31	0.033			
	1	～125EC	1	31	0.037			
				31	0.035			
		～375EC	3	31	0.18			
ペカン (仁) 2007 年	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01 <0.01、<0.01			
				21	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	0.02、0.02			
アーモンド (外皮) 2006 年	1	128EC	4	14	1.41、1.44			
	1	128EC	4	14	2.94、3.22			
	1	128EC	4	14	0.49、0.83 0.53、0.24			
	1	128EC	4	14	1.93、1.74			
	1	128EC	4	14	1.04、0.65			
アーモンド (仁) 2007 年	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01 <0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
	1	128EC	4	14	<0.01、<0.01			
朝鮮にん	1	10.7SC	3	14	<0.02			

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ジフェノコナゾール	代謝物 J	代謝物 K	代謝物 L
					最高値			
じん (生鮮) 2004～ 2005 年				21	<0.02			
	1	10.7[SC]	3	14	0.02			
				21	<0.02			
	1	10.7[SC]	4	7	<0.02			
				14	0.03			
	1	10.7[SC]	4	7	<0.02			
				14	0.03			
ブルーベリー (果実) 2012 年	1	128[EC]	4	1	0.82、1.2	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128[EC]	4	1	1.4、1.3	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128[EC]	4	1	1.6、2.2	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128[EC]	4	1	1.0、0.67	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128[EC]	4	1	1.0、1.0	<0.01	<0.01	<0.01
	1	128[EC]	4	1	0.72、0.57	<0.01	0.041	<0.01
	1	128[EC]	4	1	0.36、0.44	<0.01	0.016	<0.01
	1	128[EC]	4	1	0.67	<0.01	0.030	<0.01
	1	128[EC]	4	1	0.35、0.30	<0.01	0.011	<0.01
	1	128[EC]	4	1	1.1、1.2	<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.89			
				9	0.66			
				12	0.51			
	1	128[EC]	4	1	2.2、1.2			
				3	1.2			
				8	0.72			
				13	0.51			
	1	128[EW]	4	1	1.2、0.78			
	1		4	1	0.26、0.30			
	1		4	1	0.17、0.19			

EC：乳剤、SC：フロアブル剤、DC：分散性液剤、EW：EW 剤
ND：検出されず
・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

＜別紙 5：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用）＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (mg ai/kg 塊茎)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					最大値	最小値	平均値
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	1.88	1.83	
				30	0.74	0.53	
				231	0.97	0.66	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.8 Spray 処理	1	0	0.69	0.60	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.4 Spray 処理	1	0	2.22	1.83	
				14	2.52	1.93	
				31	1.94	1.84	
				59	2.55	2.11	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	31 mg ai/gal Spray 処理	1	0	1.52	1.05	
				13	1.26	0.76	
				32	1.17	0.44	
				61	0.83	0.63	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.6 Spray 処理	1	0	0.90	0.84	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	0.74	0.62	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.4 Spray 処理	1	0	2.39	2.28	
ばれいしょ (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 後、Brush 処理	1	0	1.18	1.08	
ばれいしょ 加工前 (塊茎) 2011 年	1	3.5 Spray 処理	1	0	0.41		
ばれいしょ フレーク処理後 (塊茎) 2011 年					<0.01		
ばれいしょ チップス加工後 (塊茎) 2011 年					0.03	0.03	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (mg ai/kg 塊茎)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					最大値	最小値	平均値
ばれいしょ 外皮加工後 (塊茎) 2011 年					1.32	1.26	
ばれいしょ 加工前 (塊茎) 2012 年	1	7.3 Spray 処理	1	0	3.58	2.43	3.06
ばれいしょ 水洗浄/スクラブ 加工後 (塊茎) 2012 年					2.21	1.82	2.02
ばれいしょ 冷凍フレンチフ ライ(外皮含む) 加工後 (塊茎) 2012 年					0.97	0.73	0.90

＜別紙 6：代謝物の作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	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							
					ジフェノコナゾール		代謝物 D		代謝物 D+E		代謝物 G	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい [根部] 1991 年	1	125EC	3	21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	29	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	44	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	125EC	3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
りんご (無袋) [果実] 1991 年	1	250WP	2	45	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	43	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300WP	2	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	31	0.07	0.07	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			3	46	0.07	0.07	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.01	<0.01
日本なし (無袋) [果実] 1991 年	1	300WP	3	30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	300WP	3	30	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	45	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

*：ジフェノコナゾール換算値
EC：乳剤、WP：水和剤
・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

＜別紙 7：畜産物残留試験成績＞

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値（μg/g）			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
ホルスタイン種 乳牛 雌　10	1 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日と殺（と殺時期記載なし）	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.044	0.04
		腎臓		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪		<0.01	<0.01	0.013	0.01
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.013	0.01
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	投与 29～30 日と殺（と殺時期記載なし）	<0.01	<0.01	0.012	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.010	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.022	0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.13	0.12
		腎臓		<0.01	<0.01	0.018	0.02
		腎周囲脂肪		<0.01	<0.01	0.032	0.03
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.033	0.03
		血液		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	10 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.0076～0.0093	0.006～0.007
		大腰筋	投与 29～30 日と殺（と殺時期記載なし）	<0.01	<0.01	0.024	0.02
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.019	0.02
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.028	0.02
		肝臓		0.010～0.020	0.01	0.35	0.30
		腎臓		<0.01	<0.01	0.052	0.04
		腎周囲脂肪		<0.01	<0.01	0.065	0.07
		大網脂肪		<0.01	<0.01	0.095	0.07

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値（μg/g）			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
		血液		<0.01	<0.01	0.019	0.016
ホルスタイン種 乳牛 雌　10	1 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22、26 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		大腰筋	最終投与後 20～24 時間	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.07	0.06
		腎臓		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.01	<0.01
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.02	0.01
	5 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22 及び 28 日	<0.005	<0.005	<0.005～ 0.007	<0.005～ 0.006
		大腰筋	最終投与後 20～24 時間	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.01	0.01
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.01	0.01
		肝臓		0.01～ 0.02	0.01	0.23	0.020
		腎臓		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.05	0.04
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.04	0.04
	15 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	乳汁	投与 2、5、8、12、15、19、22 及び 28 日	<0.005	<0.005	0.011～ 0.020	0.010～ 0.014
		大腰筋	最終投与後 20～24 時間	<0.01	<0.01	0.04	0.04
		円回内筋		<0.01	<0.01	0.04	0.04
		横隔膜筋		<0.01	<0.01	0.05	0.05
		肝臓		0.03	0.03	0.66	0.57
		腎臓		<0.01	<0.01	0.12	0.11

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値（μg/g）			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
		腎周囲 脂肪		<0.01	<0.01	0.13	0.12
		腸間膜 脂肪		<0.01	<0.01	0.14	0.13
		皮下脂肪		<0.01	<0.01	0.13	0.12
白色レグホン種 ニワトリ 雌　15	0.3 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、9、13、16、20、23 及び 28 日		<0.01		<0.01
		皮膚 （皮下脂肪含む）	最終投与後 20～24 時間		<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及び大腿筋			<0.01		<0.01
	1 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、9、13、16、20、23 及び 28 日 最終投与後 20～24 時間		<0.01		<0.01～0.01
		皮膚 （皮下脂肪含む）			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及び大腿筋			<0.01		<0.01
	3 mg/kg 飼料 29～30 日 間強制経口	卵	投与 1、3、6、9、13、16、20、23 及び 28 日 最終投与後 20～24 時間		<0.01		<0.01～0.04
		皮膚 （皮下脂肪含む）			<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及び大腿筋			<0.01		<0.01
	10 mg/kg 飼料	卵	投与 1、3、6、9、13、16、		<0.01		<0.01～0.14

動物種 動物数/ 群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値（μg/g）			
				ジフェノコナゾール		代謝物 D	
				最高値	平均値	最高値	平均値
	29～30 日 間強制経口	皮膚 （皮下脂肪含む）	20、23 及び 28 日 最終投与後 20 ～24 時間		<0.01		<0.01
		腹膜脂肪			<0.01		<0.01
		肝臓			<0.01		<0.01
		大胸筋及び大腿筋			<0.01		<0.01

／：該当なし

・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。

＜別紙８：推定摂取量＞

農畜産物	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 (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいず	0.01	39.0	0.39	20.4	0.20	31.3	0.31	46.1	0.46
ばれいしょ	3.06	38.4	118	34.0	104	41.9	128	35.1	107
てんさい	0.09	32.5	2.93	27.7	2.49	41.1	3.70	33.2	2.99
キャベツ	0.04	24.1	0.96	11.6	0.46	19.0	0.76	23.8	0.95
アスパラガス	0.17	1.7	0.29	0.7	0.12	1.0	0.17	2.5	0.43
パセリ	17.7	0.1	1.77	0.1	1.77	0.1	1.77	0.2	3.54
セロリ	3.46	1.2	4.15	0.6	2.08	0.3	1.04	1.2	4.15
トマト	0.17	32.1	5.46	19.0	3.23	32.0	5.44	36.6	6.22
ピーマン	0.53	4.8	2.54	2.2	1.17	7.6	4.03	4.9	2.60
なす	0.11	12.0	1.32	2.1	0.23	10.0	1.10	17.1	1.88
きゅうり	0.07	20.7	1.45	9.6	0.67	14.2	0.99	25.6	1.79
かぼちゃ	0.09	9.3	0.84	3.7	0.33	7.9	0.71	13.0	1.17
すいか	0.02	7.6	0.15	5.5	0.11	14.4	0.29	11.3	0.23
しょうが	0.01	1.5	0.02	0.3	0.00	1.1	0.01	1.7	0.02
りんご	0.26	24.2	6.29	30.9	8.03	18.8	4.89	32.4	8.42
日本なし	0.24	6.4	1.54	3.4	0.82	9.1	2.18	7.8	1.87
マルメロ	0.17	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
びわ	0.03	0.5	0.02	0.3	0.01	1.9	0.06	0.4	0.01
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
ネクタリン	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず	0.5	0.2	0.10	0.1	0.05	0.1	0.05	0.4	0.20
すもも	0.1	1.1	0.11	0.7	0.07	0.6	0.06	1.1	0.11
うめ	1.16	1.4	1.62	0.3	0.35	0.6	0.70	1.8	2.09
おうとう	1.33	0.4	0.53	0.7	0.93	0.1	0.13	0.3	0.40
いちご	0.6	5.4	3.24	7.8	4.68	5.2	3.12	5.9	3.54
かき	0.24	9.9	2.38	1.7	0.41	3.9	0.94	18.2	4.37
茶	0.79	6.6	5.21	1.0	0.79	3.7	2.92	9.4	7.43
牛・筋肉と脂肪	0.02	15.3	0.31	9.7	0.19	20.9	0.42	9.9	0.20
牛・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.0	0.00	1.4	0.10	0.0	0.00
牛・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・筋肉と脂肪	0.02	42.0	0.84	33.4	0.67	43.2	0.86	30.6	0.61

豚・肝臓	0.07	0.1	0.01	0.5	0.04	0.0	0.00	0.0	0.00
豚・腎臓	0.01	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.07	0.4	0.03	0.1	0.01	0.4	0.03	0.4	0.03
鶏卵	0.01	41.3	0.41	32.8	0.33	47.8	0.48	37.7	0.38
その他の家禽の卵	0.01	0.3	0.00	0.4	0.00	0.3	0.00	0.3	0.00
合計			163		134		166		164

・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数によるジフェノコナゾールの各試験区の平均値のうち最大値を、畜産物の残留値は、予想飼料負荷量処理におけるジフェノコナゾール及び代謝物 D の合量の最大値を用いた。（参照：別紙 3、5 及び 6）
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 38）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：農産物については残留値及び農産物摂取量から求めたジフェノコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）、畜産物については残留値及び畜産物摂取量から求めたジフェノコナゾール及び代謝物 D の推定摂取量（μg/人/日）
・『茶』については、浸出液の値を用いた。
・メロン、鶏の臓器及び組織並びに乳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。

＜参照＞

1　食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2　農薬抄録　ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 21 年 4 月 1 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
3　JMPR: "Difenoconazole", Pestiside residues in food 2007 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological., p.201-272 (2007)
4　Japanese positive list response in support of Australian MRLs for:Difenoconazole.(2008)
5　食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号）
6　Difenoconazole 水和剤の作物（人参）残留性試験結果：（株）慶農 慶州研究所、未公表
7　ジフェノコナゾールの海外における残留基準値および適正農薬規範：シンジエンタジャパン株式会社、未公表
8　JMPR: "Difenoconazole", Pestiside residues in food 2007 evaluations. Part Ⅰ.Residues., p. 353-466(2007)
9　ジフェノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農薬規範(2)：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
10　ジフェノコナゾールの追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 3 月 22 日）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
11　農薬抄録ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 3 月 22 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
12　ジフェノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2006～2008 年、未公表
13　食品健康影響評価の通知について（平成 24 年 10 月 15 日付け府食第 903 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 26 年 4 月 24 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 225 号）
15　農薬抄録ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 8 月 8 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
16　Supplemental report on the metabolism of ^{14}C-phenyl-CGA-169374 in rats-Identification of the major urinary metabolism.（GLP 対応）: WIL Research Laboratories Inc.（米国）、1993 年、未公表
17　Disposition of [4-chloro-phenoxy-U-^{14}C]CGA 169374 in the rat after multiple oral administrations.（GLP 対応）: Syngenta Crop Protection AG（スイス）、2003 年、未公表
18　Metabolism of tiazole- and phenyl-^{14}C-CGA-169374 in lactating goats dosed daily for ten consecutive days. : Ciba-Geigy Corp.（米国）、1986 年及び 1988 年、未公表

19 [^{14}C]-CGA-169374 phenyl and triazole label distribution, elimination, and metabolism in goats.（一部 GLP 対応）：WIL Research Laboratories Inc.（米国）及び Ciba-Geigy Corp.（米国）、1990 年、未公表
20 Metabolism of phenyl-^{14}C-CGA-169374 in lactating goats.（GLP 対応）：Ciba-Geigy Corp.（米国）、1995 年、1996 年、未公表
21 Metabolism of triazole and phenyl-^{14}C-CGA-169374 in laying hens dosed daily for fourteen consecutive days.（一部 GLP 対応）: Ciba-Geigy Corp.（米国）、1986 年、1989 年：未公表
22 [^{14}C]-CGA-169374 phenyl and triazole label distribution, elimination, and metabolism in hens.（GLP 対応）：WIL Research Laboratories Inc.（米国）及び Ciba-Geigy Corp.（米国）、1990 年、未公表
23 [Triazole-^{14}C]CGA-169374:Nature of residue in laying hens.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection, Inc.（米国）、2004 年、未公表
24 Residues of difenoconazole (CGA169374) and its metabolite CGA 205375 in milk, blood, and tissues (muscle, fat, liver, kidney) of daily cattle resulting from feeding of difenoconazole at three dose levels.（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、2000 年、未公表
25 Magnitude of the residues in meat and milk resulting from the feeding at three levels to dairy Cattle.（GLP 対応）: Syngenta Jealotts Hill International Research Station（英国）、2006 年、未公表
26 Difenoconazole (CGA169374): Magnitude of the Residue in meat and eggs resulting from the feeding at four dose levels to laying hens.（GLP 対応）：Syngenta Jealotts Hill International Research Station（英国）、2006 年、未公表
27 Acute oral toxicity in the mouse.（GLP 対応）：Ciba-Geigy（スイス）、1990 年、未公表
28 Supplemental information for primary dermal irritation study of CGA-169374 technical in rabbits.（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin（米国）、1991 年、未公表
29 Primary eye irritation study of CGA-169374 technical in rabbits.（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin（米国）、1991 年、未公表
30 28-days repeated dose dermal toxicity study in rats.（GLP 対応）：Novartis Crop Protection（スイス）、2000 年、未公表
31 ジフェノコナゾール原体の微生物を用いる変異原性試験（GLP 対応）：化学品検査協会、1992 年、未公表
32 Autradiographic DNA repair test on rat hepatocytes in vitro.（GLP 対応）：Ciba-Geigy（スイス）、1992 年、未公表
33 Difenoconazole- 28days oral(dietary) immunotoxicity study in mice using sheep red blood cells as the antigen.（GLP 対応）：Charles River（英国）、2011 年、

未公表
34 ジフェノコナゾールの海外にて実施された作物残留性試験成績（3）：シンジェンタ株式会社、2014 年、未公表
35 Difenoconazole10%液状水和剤の作物（唐辛子）中の残留試験：韓国化学試験研究院、2005 年、未公表
36 Difenoconazole5%分散性液剤の作物（唐辛子）中の残留試験：韓国科学試験研究院、2010 年、未公表
37 食品健康影響評価について（平成 26 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 4 号）
38 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
39 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 3 月 3 日付け府食第 172 号）
40 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 28 年 4 月 4 日付け平成 28 年厚生労働省告示第 196 号）
41 食品健康影響評価について（平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 6 号）
42 農薬抄録　ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 27 年 7 月 1 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
43 ジフェノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2011～2014 年、未公表
44 ジフェノコナゾールの海外における残留基準値および適正農業規範(4)：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
45 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 2 月 28 日付け府食第 101 号）
46 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 30 年 3 月 30 日付け平成 30 年厚生労働省告示第 153 号）
47 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 23 号）
48 農薬抄録　ジフェノコナゾール（殺菌剤）（平成 29 年 10 月 19 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
49 ジフェノコナゾールの作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2016 年、未公表
50 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 30 年 5 月 22 日付け府食第 338 号）
51 食品健康影響評価について（平成 31 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 7 号）
52 ジフェノコナゾールの海外における残留基準値及び適正農業規範(5)：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
53 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Soybean.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection, Inc.（米国）、2009 年、未公表
54 Difenoconazole (A7402T) – Magnitude of the Residues in or on Dry Beans and

Dry Peas as Representative Commodities of Crop Group 6C (Except Soybeans) Following Foliar Application.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection, LLC（米国）、2013 年、未公表
55 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Chickpeas.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection, Inc.（米国）、2009 年、未公表
56 Difenoconazole – Magnitude of the Residues in or on Carrot.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection, Inc.（米国）、2009 年、未公表
57 ジフェノコナゾール　指定要請添付資料概要：シンジェンタジャパン株式会社、未公表

参考

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 *in vitro* 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（*in vitro*）
..... 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	上安平洌子	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	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
栗形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

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

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

* : 2013 年 9 月 30 日まで

** : 2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

* : 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

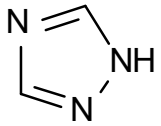
３．分子式

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

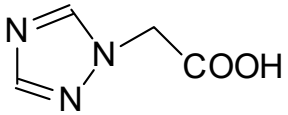
４．分子量

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

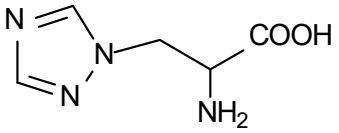
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

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

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 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μg/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	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（2）ラット②

SD ラット（一群雄 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			
投与量	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 ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与して、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 ^{14}C-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 ppm[1]：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）、T_3 及び T_4 に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、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	・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体嚢胞[§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ので、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	・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	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

５．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 ppm[2]：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 F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 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 F_1 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、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 500 ppm（P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1 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ので、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、F_1 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

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膣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、F_1 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 12　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

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

／：F_1 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ので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）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ので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 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（*Hgprt* 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
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（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（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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℃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、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 μmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（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変化は認められず、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ので、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ので、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ので、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ので、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、F_1 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、F_1 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ので、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、F_1 雄：926 mg/kg 体重/日、F_1 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ので、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	・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）	・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	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2P、WP2P *uvrA* 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 ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、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 ^{14}C-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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

[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ので、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ので、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ので、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

[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、F_1 雄：929 mg/kg 体重/日、F_1 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、F_1 雄：192 mg/kg 体重/日、F_1 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	・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）	・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	*Escherichia coli*（pol A^+、pol A_1^-）	62.5~1,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	DNA 修復試験	*Bacillus subtulis*（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	*S. typhimurium*（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	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（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。

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主に尿中に排泄され、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、黄体数減少及び膣開口の遅延
	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：0、80、161、487、988 雌：0、105、215、663、1,350	雄：161 雌：633 雌雄：振戦、脳絶対重量減少等	80 雄：精巣重量減少、精巣の顕微鏡的変化	雄：161 雌：663 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。　/：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 F_1 児動物が十分に得られなかったため、F_1 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）

/：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	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
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-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

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

8 JMPR: “PENCONAZOLE” Pesticide Residues in food-2015 evaluations. Part Ⅱ. Toxicological. p501-558(2015)