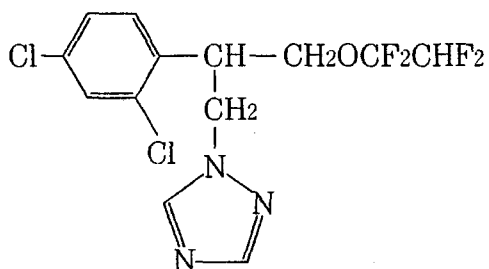


## テトラコナゾール

1. 品目名：テトラコナゾール (Tetraconazole)

2. 用途：殺菌剤（トリアゾール系）

3. 構造式



分子式 : C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O

分子量 : 372.1

水溶解度 : 156 mg/L (pH 7, 20 °C)

分配係数 : log Pow=3.56 (20 °C)

蒸気圧 : 0.18 mPa (20 °C)

(Pesticide Manual 第11版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口 (5 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T<sub>max</sub> は 1.2 ~ 18 時間、C<sub>max</sub> は 0.77 ~ 1.23 μg eq/g、T<sub>1/2</sub> は 11 ~ 15 時間と考えられる。T<sub>max</sub> 時の組織内濃度は、肝、腎、副腎及び脾で高く、3.07 ~ 10.6, 4.49 ~ 17.4, 5.94 ~ 21.6, 1.69 ~ 16.1 μg eq/g である。投与 168 時間後における組織内残留は検出限界以下である。投与 48 時間後までに尿中に 47 ~ 60 %, 糞中に 8 ~ 9 %, 胆汁中に 11 ~ 16 % 排泄される。尿中には、多くは未変化体と

して排泄され、一部はテトラコナゾール酸、トリアゾール、テトラコナゾールアルコールグルクロン酸抱合体として、糞中では未変化体、テトラコナゾール酸、テトラコナゾールアルコールとして排泄される。主要な代謝反応は、エーテル結合の開裂によるテトラコナゾールアルコールの生成、それに続く酸化によるテトラコナゾール酸の生成、及びトリアゾール3-位のC-N結合の切断を経たトリアゾールの生成並びに生成した代謝物の一部のグルクロン酸抱合体化である。

## (2) 植物

小麦を用いた代謝試験において、茎葉散布処理41日後の残留放射能は穀粒中で0.091～0.662 ppmである。穀粒中での主要残留物は、未変化体、トリアゾリルアラニン、トリアゾリル酢酸である。主要代謝反応は、エーテル結合の酸化的開裂によるテトラコナゾール酸の生成、それに続く $\alpha$ -位炭素の酸化を経たトリアゾリルアラニンの生成、それに続くトリアゾリル酢酸の生成と考えられる。

てんさいを用いた代謝試験において、茎葉散布処理35日後の残留放射能は根部で0.007 ppmである。

ぶどうを用いた代謝試験において、茎葉散布処理60日後の残留放射能は果実中で0.166 ppm～0.217 ppmである。主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応は、植物体内への取り込みと考えられる。

きゅうりを用いた代謝試験において、果実処理7日後の残留放射能は果実中で0.605 ppmである。主要残留物は未変化体である。

## (3) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

### (1) 単回投与試験

急性経口LD<sub>50</sub>は、マウスで1,546～1,971 mg/kg、ラットで1,031～1,248 mg/kgと考えられる。

### (2) 反復投与／発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌（10, 90, 800, 1,250 ppm）投与による80週間の発がん性試験において、1,250 ppm投与群の雌雄で腹部腫脹、肝の腫大、肝細胞がんの増加、800 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、頭蓋骨（緻密骨）肥厚及び陥没、肝細胞腺腫の増加、肝の肉芽腫様炎症、肝細胞肥大、胆管増生（800 ppm投与群は雄のみ）、雄で精巣上体の精子消失、雌で卵巣の黄体消失、90 ppm以上投与群の雌雄で肝の実重量増加、腎実重量増加（90 ppm投与群は雄のみ）、肝細胞の空胞化（90 ppm投与群は雄のみ）、雄で脂肪沈着が認められ

る。本試験の無毒性量は10 ppm (1.4 mg/kg/day) と考えられる。

本試験で認められる肝細胞腫瘍の発生は、マウスを用いた薬物代謝酵素誘導試験でフェノバルビタール様の酵素誘導パターンが認められており、更に変異原性試験成績等から非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

SDラットを用いた混餌 (雄: 10, 80, 640, 1,280 ppm, 雌: 10, 80, 640 ppm) 投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、1,280 ppm投与群の雄で副腎及び下垂体重量減少、腎重量増加、小葉中間帯肝細胞肥大、胆管増生、1,280 ppm投与群の雄及び640 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、切歯蒼白化、頭蓋骨白色化、肝重量増加、Ht, MCV, MCHCの減少、640 ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞空胞化、肝細胞脂肪沈着、640 ppm投与群の雌で腎重量増加、胆管増生が認められる。80 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、雄で肝の嚢胞変性が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は10 ppm (0.4 mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (22.5, 90, 360 ppm) 投与による52週間の反復投与試験において、360 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎重量の増加、腎の皮質尿細管上皮の肥大、APTTの上昇、リン及びALPの増加、雄で前立腺の実重量の増加、尿蛋白の増加が認められる。本試験の無毒性量は90 ppm (2.95 mg/kg/day) と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌 (10, 70, 490 ppm) 投与による2世代繁殖試験において、親動物に関しては、490 ppm投与群の雌雄で肝及び腎重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、F<sub>1</sub>で摂餌量減少、雌で難産による死亡、蒼白、立毛、体重増加抑制、70 ppm以上投与群のF<sub>0</sub>雄で副腎比重量の低下、雌で妊娠期間の延長、70 ppm投与群のF<sub>1</sub>の雌で肝比重量の増加が認められる。児動物に関しては、490 ppm投与群で体重増加抑制、F<sub>1a</sub>で新生及び生存同腹児数の減少、70 ppm投与群で肝比重量増加が認められる。本試験における無毒性量は10 ppm (0.688 mg/kg/day) と考えられる。

SDラットを用いた強制単回経口 (50 mg/kg) 投与試験の結果、発情期及び発情後期に投与した群で発情間期の延長、テストステロンの増加、発情期に投与した群でアルドステロンの増加又は減少、発情後期に投与した群でプロゲステロンの増加又は減少、コルチコステロンの増加が認められる。本薬の投与により発情間期が延長し、同時にテストステロンの増加が認められることから、黄体化ホルモンのサージを抑制し排卵および発情を1日遅延させるものと考えられる。

SDラットを用いた混餌 (10, 70, 490 ppm) 投与による13週間の反復投与試

験において、490 ppm 投与群の雌雄で投与6週時に肝重量増加（雌は比重量のみ）、雄で投与13週時に肝重量増加、雌で体重増加抑制、投与13週時にアルドステロンの低下、卵巣比重量増加、70 ppm 以上投与群の雄で投与6週時に副腎比重量の低下が認められる。精子形成に関する影響は見られない。本試験における無毒性量は10 ppm (0.688 mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口 (5, 22.5, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物に関しては、100 mg/kg 投与群で肝重量の増加、腎比重量の増加、22.5 mg/kg 以上投与群で流産、体重増加抑制が認められる。胎児動物に関しては、100 mg/kg 投与群で小型化又は大型化、水腎症、水尿管、過剰肋骨、指骨化骨化が認められる。本試験の無毒性量は、母動物で5 mg/kg/day、胎児動物で22.5 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (7.5, 15, 30 mg/kg) による催奇形性試験において、親動物に関しては、30 mg/kg 投与群で体重増加抑制が認められる。胎児動物に関しては、本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は、母動物で15 mg/kg/day、胎児動物で30 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験, Rec-assay, チャイニーズハムスターの培養細胞 (CHO) を用いた in vitro 染色体異常試験, マウスを用いた小核試験の結果はいずれも陰性と考えられる。遺伝毒性は認められない。

(6) その他

上記を含め、別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.4 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	10 ppm (0.4 mg/kg) / 混餌
試験期間	104 週間
試験の種類	反復投与 / 発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.004 mg/kg/day

## 7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。

各農産物について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量）のADIに対する比率は75.7%以下であるため、これらの農産物の摂取は国民の健康に対して特に問題となるようなものではないと考えられる。

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	登録有無	参考基準値			作物残留試験結果 ppm	
			登録保留基準値 ppm	国際基準 ppm	外国基準値 ppm		
小麦	0.05				0.05	フランス	
大麦	0.2				0.2	イギリス	
上記以外の穀類	0.1				0.1	イギリス	
てんさい	0.5	○	0.5		0.2	イタリア	
アーティチョーク	0.2				0.2	イタリア	
トマト	1	○	1		0.1	スペイン	0.26, 0.26, 0.12, 0.12
きゅうり (含ガーキン)	0.5	○	0.5		0.2	スペイン	0.15, 0.11
かぼちゃ (含スカッシュ)	1	予定	1		0.2	スペイン	0.45, 0.06
しろうり (野菜)	0.2				0.2	スペイン	
すいか (果実)	0.2				0.2	イタリア	
メロン類 (果実)	0.2				0.2	スペイン	
まくわうり (果実)	0.2				0.2	スペイン	
上記以外のうり科野菜	0.2				0.2	スペイン	
りんご	0.5				0.5	イタリア	
日本なし	0.5				0.5	イタリア	
西洋なし	0.5				0.5	イタリア	
マルメロ	0.5				0.5	イタリア	
びわ	0.5				0.5	イタリア	
もも	0.3				0.3	フランス	
ネクタリン	0.2				0.2	スペイン	
あんず (含アプリコット)	0.2				0.2	スペイン	
すもも (含プルーン)	0.2				0.2	スペイン	
うめ	0.2				0.2	スペイン	
おうとう (チェリー)	0.2				0.2	スペイン	
いちご	2	○	2				
ぶどう	0.5				0.5	イタリア	
茶	20	予定	20				5.73, 3.24, 14.6, 6.24