

農薬評価書

フェンブコナゾール

(第3版)

2011年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	9
(3) 代謝.....	10
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) もも.....	11
(2) 小麦.....	11
(3) らっかせい.....	11
(4) てんさい.....	12
(5) 推定代謝経路.....	12
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 土壌中運命試験（好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌）.....	12
(2) 土壌吸着試験.....	12
4. 水中運命試験.....	13
(1) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	13
(2) 加水分解試験（緩衝液）.....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	15
10. 亜急性毒性試験.....	15
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	15
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	16
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	16
(4) 28日間反復経皮毒性試験（ラット）.....	17
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	17
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	17
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	17
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）.....	18
12. 生殖発生毒性試験.....	19

(1) 2世代繁殖試験(ラット)	19
(2) 発生毒性試験(ラット)	19
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	20
13. 遺伝毒性試験	20
14. その他の試験	21
(1) 妊娠雌及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較	21
(2) 発生毒性試験(ウサギ、追加試験)	21
(3) 甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験(ラット)	21
(4) 肝臓における細胞増生と酵素誘導試験(マウス及びラット)	22
(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定(ラット)	22
 III. 食品健康影響評価	 24
・別紙1: 代謝物/分解物略称	28
・別紙2: 検査値等略称	29
・別紙3: 作物残留試験成績	30
・別紙4: 推定摂取量	32
・参照	33

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2001年 4月 26日 初回農薬登録
- 2005年 1月 20日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請の連絡及び基準値の設定依頼について（適用拡大：茶）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2006年 2月 27日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0227002号）
- 2006年 5月 9日 関係書類の接受（参照2～7）
- 2006年 5月 18日 第143回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718036号）、関係書類の接受（参照8）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 10日 第1回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2006年 10月 16日 第5回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 12月 25日 第2回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2007年 2月 1日 追加資料受理（参照9）
- 2007年 2月 19日 第11回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 3月 1日 第180回食品安全委員会（報告）
- 2007年 3月 1日 から3月30日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 4月 24日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 26日 第188回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
- 2007年 8月 20日 関係書類の接受（参照11）
- 2007年 12月 12日 残留農薬基準告示（参照12）

—第2版関係—

- 2008年 1月 30日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請の連絡及び基準値の設定依頼について（適用拡大：てんさい）
- 2008年 2月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0212001号）、関係書類の接受（参照13、14）
- 2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 7月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 7月 3日 第245回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照15）
- 2009年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照16）

—第3版関係—

- 2010年 8月 26日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請の連絡及び基準

値の設定依頼について（適用拡大：かき）

2010年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0909 第8号）

2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照 17、18）

2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 4月 21日 第379回食品安全委員会（審議）

2011年 4月 22日 厚生労働大臣へ通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一
		* : 2007年2月1日から
		** : 2007年4月1日から

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

(2007年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 真
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

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
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑

川合是彰
小林裕子

布柴達男
根岸友恵

若栗 忍

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
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
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
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
根岸友恵
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
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

要 約

トリアゾール系殺菌剤であるフェンブコナゾール (CAS No.11961-00-6) について、農業抄録及び各種資料 (JMPR、米国等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (もも、小麦、らっかせい、てんさい)、作物残留、亜急性毒性 (ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット、ウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、フェンブコナゾール投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大及び空胞化等) に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの甲状腺及びマウスの肝臓に腫瘍の増加が認められたが、発現機序は遺伝毒性によるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 1.28 mg/kg 体重/日であったが、この試験では最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎていること、さらにラットにおける無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験では 1.3 mg/kg 体重/日だが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では 3.03 mg/kg 体重/日であり、より長期の試験結果を一日摂取許容量 (ADI) の根拠にすることが妥当と判断した。従って、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 3.03 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェンブコナゾール

英名：fenbuconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.11961-00-6)

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

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

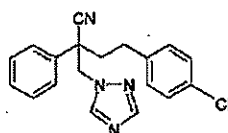
4. 分子式

C₁₉H₁₇ClN₄

5. 分子量

336.83

6. 構造式



原体中組成 R : S = 1 : 1

7. 開発の経緯

フェンブコナゾールは、1978年に米国ローム・アンド・ハース社により開発されたトリアゾール系殺菌剤であり、作用機構は菌類の細胞膜を構成する主要成分であるエルゴステロールの生合成阻害である。海外では、米国、西ヨーロッパ諸国をはじめとする多くの国で登録されている。日本では2001年4月26日に初めて農薬登録されている。

今回、ダウ・ケミカル日本株式会社により農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：かき）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2006 年)、JMPR 資料 (1997 年)、米国資料 (2005 年)、豪州資料 (2002 年) 及びカナダ資料 (2003 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

各種運命試験 [II-1. ~4.] は、フェンブコナゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]フェンブコナゾール) 及びトリアゾール環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([tri- ^{14}C]フェンブコナゾール) 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フェンブコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

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

血漿中の最高濃度到達時間 (T_{\max}) は、低用量群では雌雄とも 3 時間、高用量群では雄で 3 時間、雌で 6 時間であった。最高濃度 (C_{\max}) は、低用量群の雄で 0.049 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.090 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄で 13.1 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 13.5 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 3、17)

② 吸収率

低用量投与群で実施された胆汁排泄試験 [1. (4) ②] で得られた胆汁、尿 (漏斗洗浄液を含む) 及びカーカス¹から回収された総放射能の投与量に対する割合の合計から、吸収率は 88~91% と算出された。(参照 3、17)

(2) 分布

SD ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に [phe- ^{14}C]フェンブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で単回静脈内投与若しくは反復経口投与し、投与 96 時間後の体内分布について検討された。また、新たに設けられた高用量群 12 匹を、投与 1、6、24 及び 48 時間後に 3 匹ずつ解剖したものについても検討された。

低用量群では、いずれの経口及び静脈内投与群においても、投与 96 時間後の組織中放射能濃度は、肝臓 (約 0.1 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (約 0.02 $\mu\text{g/g}$) を除いてほとんど検出されなかった。高用量群では、投与 96 時間後でも組織中放射能濃度は高く、中でも肝臓 (雄: 3.60 $\mu\text{g/g}$ 、雌: 4.98 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (雄: 0.767 $\mu\text{g/g}$ 、雌: 1.23 $\mu\text{g/g}$) 及び副腎 (雄: 0.627 $\mu\text{g/g}$ 、雌: 2.09 $\mu\text{g/g}$) で高かった。経時的に解剖された高用量群では、投与 6 時間後に組織中放射能濃度が最高に達し (肝臓: 75.4~94.9 $\mu\text{g/g}$ 、副腎: 69.5~71.8 $\mu\text{g/g}$ 及び脂肪: 52.5~69.1 $\mu\text{g/g}$)、その後は投与 96 時間後まで低下した。(参照 3、17)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

(3) 代謝

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

糞の酢酸エチル、ブタノール、水及び抽出残渣画分から回収された放射能は、それぞれ 48.9～68.8%TAR、5.8～14.2%TAR、0.9～2.6%TAR 及び 9.9～24.5%TAR であった。一方、尿の酢酸エチル、ブタノール及び水画分では、それぞれ 2.4～6.6%TAR、2.1～4.6%TAR 及び 0.7～2.6%TAR であった。

酢酸エチル抽出物からは、親化合物が 2.2～36.7%TAR 認められ、主要代謝物は H (5.3～14.7%TAR)、I (1.6～10.5%TAR)、J、E、K、L、M、N、D、F 及び Ba であった。ブタノール抽出物から検出された主要代謝物は、これらの加水分解代謝物のグルクロン酸及び硫酸抱合体であった。水画分には極性代謝物が含まれていた。胆汁中の主要な抱合代謝物は、グルクロン酸抱合体であった。雌雄とも、代謝プロフィールに顕著な差は認められなかったが、いくつかの代謝物では、雌雄で量的な差が認められた。

以上より、フェンブコナゾールは、酸化又は加水分解並びにグルクロン酸及び硫酸抱合（主としてグルクロン酸抱合）等の広範な生体内反応を受け、動物体外へ急速かつ広範に排泄されることが示唆された。（参照 3、17）

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄試験

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で単回静脈内投与若しくは反復経口投与（非標識体を 10 ppm の濃度で 14 日間混餌投与の後、低用量単回経口投与）し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

低用量群では、経口投与及び静脈内投与後急速に排泄され、投与後 96 時間の尿中に総投与放射能 (TAR) の 6.7～10.2%、糞中に 77.2～91.4%が排泄された。大部分が糞中に排泄され、また静脈内投与直後の糞から [phe-¹⁴C]フェンブコナゾールが検出されたことから、主要排泄経路は胆汁中であるものと推測された。

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

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

② 胆汁排泄試験

胆管カニューレを施した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを低用量単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。投与後 3 日の胆汁中に 79.1～87.1%TAR が排泄され、64.2～85.8%TAR は投与後 24 時間以内に排泄された。（参照 3、17）

2. 植物体内運命試験

(1) もも

もも（品種：Red Haven）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 215 g ai/ha、又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 204 g ai/ha の施用量で開花前から収穫 22 日前まで約 20 日間隔で 5 回散布し、最終散布 22 日後に収穫した果実を用いた植物体内運命試験が実施された。

果実で同定された化合物のうち、完全な骨格を有する残留化合物は親化合物及びラクトン A 体 (Ba) であり、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールからはそれぞれ 0.036 mg/kg (45.0%TRR、TRR：総残留放射能) 及び 0.011 mg/kg (14.2%TRR) が検出された。[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールでも同様に、それぞれ 0.020 mg/kg (15.5%TRR) 及び 0.006 mg/kg (4.3%TRR) 検出されたが、それ以外に R 及び S がそれぞれ 0.062 mg/kg (47.5%TRR) 及び 0.009 mg/kg (6.7%TRR) 検出された。

(2) 小麦

小麦（品種：Tyler）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 384～407 g ai/ha、又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 457～515 g ai/ha の施用量で 2 回散布し、最終散布 39 日後に収穫された麦わら、もみ殻及び種子を用いた植物体内運命試験が実施された。

麦わら及びもみ殻で認められた総残留放射能濃度は両標識体で類似しており、そのうち 67.3～75.8%TRR が同定された。57.9～64.9%TRR が親化合物 (3.67～11.8 mg/kg) であり、その他にラクトン A 体 (Ba) 及び N (いずれも 10%TRR 未満) が検出された。種子から検出された残留放射能濃度には、標識体により大きな差が認められ、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理小麦で 10 倍以上高かった。[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理小麦では、約 70%TRR が同定され、主要代謝物 R 及び S がそれぞれ 0.253 mg/kg (48.4%TRR) 及び 0.106 mg/kg (20.1%TRR) 検出された。

(3) らっかせい

らっかせい（品種：Florigiant）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 23.2 kg ai/ha の処理量で、約 30 日間隔で 4 回散布し、最終散布 28 日後に収穫されたらっかせいのつる（茎葉）、殻及び子実を用いた植物体内運命試験が実施された。

つる及び殻に認められた総残留放射能は両標識体で類似していた。つるでは、90.0～92.0%TRR が同定され、主要成分として親化合物、代謝物 N、糖抱合体等が認められた。殻では 85.7～86.5%TRR が同定され、親化合物及び糖抱合体が主要成分であった。なお、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理の殻では、R 及び S の含量が 0.355 mg/kg (27.5%TRR) を占めていた。子実では、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理子実の残留放射能は[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール処理子実と比較してはるかに高く（それぞれ 3.98 mg/kg 及び 0.064 mg/kg）、88.1%TRR (3.50 mg/kg) は R、残りの 1.9%TRR (0.074 mg/kg) は S であり、親化合物、ラクトン体及びケトン体は検出されなかった。[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール処理子実でも、親化合物及びその他の基本骨格を有する代謝物は検出されず、少量の糖抱合体のみが検出された。

(4) てんさい

てんさい (品種: SS181) に [phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 1.12 kg ai/ha の処理量で 3 回散布し、最終散布 7 日後に収穫された茎葉及び根部を用いた植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能の大部分は親化合物であり、茎葉部で 10.9 mg/kg、根部で 0.281 mg/kg であった。マイナー化合物として代謝物ラクトン A 体 (Ba)、ラクトン B 体 (Bb) 及び P が検出された。てんさいにおけるフェンブコナゾールは比較的安定であり、分解は僅かであった。

(5) 推定代謝経路

推定代謝経路は四つの作物ともほぼ同様であり、主要代謝経路は 2 通りあると考えられた。第 1 の経路は親化合物のベンジル位炭素の酸化とその後の閉環及び加水分解により、中間代謝物として代謝物 D と C の生成を経て B となる経路であった。第 2 の経路は、おそらく土壤中で生成すると考えられる Q が植物体内の酵素と反応して R 及び S となる経路であった。(参照 17)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験 (好氣的、嫌氣的及び無菌的土壤)

[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール又は [tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを、シルト質堆積土 (米国 Lawrenceville、土壤 I) 又は砂壤土 (Pasquotank、土壤 II) に 1 mg/kg の濃度で処理し、土壤中運命試験が実施された。なお、代謝物の同定・定量には 30 mg/kg の濃度で処理した土壤が用いられた。

好氣的土壤では、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールの試験において、土壤 I では処理後 363 日までに回収された放射能の 35.3~37.2% が ¹⁴CO₂ に無機化され、土壤 II でも 20.9~21.5% TRR が無機化された。両土壤から親化合物、分解物 Ba、Bb 及び N が同定され、最も高い値はそれぞれ 96.4% TAR (14 日)、7.9% TAR (240 日)、4.7% TAR (181 日) 及び 7.9% TAR (120 日) であった。[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールの試験では、両土壤において処理後 363 日までに回収された放射能の 1.2~1.5% が ¹⁴CO₂ に無機化された。両土壤から親化合物、分解物 Ba、Bb、N 及び Q が同定され、最も高い値はそれぞれ 96.3% TAR (14 日)、10.0% TAR (240 日)、7.5% TAR (90 日)、6.9% TAR (120 日) 及び 13.6% TAR (363 日) であった。土壤 I 及び II における推定半減期は、それぞれ 258 日及び 367 日であった。

嫌氣的土壤では、30 日間の好氣的熟成期間終了時において、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールの 2.5~3.2% TRR、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールの 0.06~0.1% TRR が ¹⁴CO₂ に無機化された。60 日後の両土壤から、親化合物、分解物 Ba 及び N がそれぞれ 71.5~76.1% TAR、1.1~4.0% TAR 及び 3.2~5.3% TAR 検出された。土壤 I 及び II における推定半減期は、それぞれ 451 日及び 655 日であった。

無菌土壤ではフェンブコナゾールの分解は認められなかった。(参照 17)

(2) 土壤吸着試験

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

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

4. 水中運命試験

(1) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを用いたリン酸緩衝液 (pH 7) 及び自然水における水中光分解試験が実施された。

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

自然水では、照射 30 日後で 8 化合物が光分解物として認められ、そのうち分解物 N、E 及び Q が同定された (ただし 10% TAR を超える分解物はなかった)。フェンブコナゾールは自然水中では光分解を受け、推定半減期は 86.7 日 (東京における春の太陽光下換算では 70.8 日) であった。(参照 17)

(2) 加水分解試験 (緩衝液)

[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを用いた pH 5 (酢酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) における加水分解試験が実施された。

試験 30 日後まで、フェンブコナゾールの平均回収率は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 99.1% TAR、99.3% TAR 及び 98.7% TAR であり、加水分解は認められなかった。データの標準誤差から推定した半減期は、それぞれ 2,210 日、3,740 日及び 1,340 日であった。(参照 17)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (長野) 及び洪積・埴壤土 (和歌山) を用いて、フェンブコナゾール、分解物 Ba、Bb 及び N を分析対象とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。

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

表 1 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)
			フェンブコナゾール
圃場試験	176 g ai/ha	火山灰・埴壤土	26
		洪積・埴壤土	21
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰・埴壤土	81
		洪積・埴壤土	30

1): 圃場試験で 22%フロアブル剤、容器内試験で原体を使用

6. 作物残留試験

フェンブコナゾール、代謝物 Ba 及び Bb を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。フェンブコナゾールの最高値は 88 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶 (荒茶) の 3.60 mg/kg であった。代謝物 B は検出限界未満か、検出されてもごく少量であった。(参照 17)

フェンブコナゾールを暴露評価対象物質とした際に、今回申請されたかきを含む食品中より摂取される推定摂取量が表 2 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からフェンブコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、すべての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 2 食品中より摂取されるフェンブコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	89.5	66.1	88.3	91.8

7. 一般薬理試験

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

表 3 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 5 雌 5	0, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 (腹腔内)	62.5	125	自発運動量抑制、眼裂狭小、握力低下、呼吸抑制、立毛、等の自律神経症状、触覚・痛覚反応抑制、筋緊張低下、異常姿勢、異常歩調、正向反射抑制等の中枢性筋緊張低下
	体温	日本 白色種 ウサギ 雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	体温への影響なし
呼吸・ 循環器系	日本 白色種 ウサギ 雄 3	雄 3	0.63, 1.25, 5, 10 (静脈内)*	0.63	1.25	血圧の一過性低下、心拍数低下、心電図への影響は認められず
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ 雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	瞳孔径への影響はないが、散瞳傾向が認められた
	摘出回腸	Hartley モルモット 雄 5	4×10^{-7} , 4×10^{-6} , 4×10^{-5} , 4×10^{-4} g/ml (in vitro)	4×10^{-7} g/ml	4×10^{-6} g/ml	直接作用なし 高濃度で、ACh 及び His の収縮作用を抑制
消化器系 (小腸輸送能)	Wistar ラット 雄 5	雄 5	0, 25, 50, 100, 200, 400 (皮下)	400	—	腸管輸送能に有意な変化は認められなかったが、用量依存的抑制傾向が認められた
骨格筋	日本 白色種 ウサギ 雄 3	雄 3	1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 (静脈内)*	2.5	5	筋収縮の増強
血液系	溶血性	日本 白色種 ウサギ 雄 1	10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} g/ml (in vitro)	10^{-3} g/ml	—	溶血性は認められず
	血液凝固	日本 白色種 ウサギ 雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	血液凝固への影響なし

* : 約 30 分間隔で累積的に投与。

— : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

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

表 4 急性毒性試験結果概要

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 3、4、12)

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、80、400 及び 1,600 ppm）投与による 90 日間亜急性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 5 に示されている。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度の増加が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（1.3 mg/kg 体重/日）、雌で 80 ppm（6.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 5、6、17)

表5 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・TG 低下	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・GGT 及び T.Chol 増加
400 ppm 以上	・肝比重量 ² 増加	・肝比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加
80 ppm 以上	・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加	80 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60、180 及び 540 ppm）投与による 90 日間亜急性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 6 に示されている。

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

表6 90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

[§]：統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、400 及び 1,600 ppm）投与による 90 日間亜急性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 7 に示されている。

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

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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表7 90日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・MCV及びMCH増加 ・ALP及びTG増加 ・ALT増加（有意差なし） ・多発性肝細胞空胞化巣（軽微～軽度） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下及び体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・RBC低下、PLT増加 ・MCV及びMCH増加 ・ALP、ALT及びGGT増加
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加[§] ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加[§] ・び慢性肝細胞肥大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：400 ppm では統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 28日間反復経皮毒性試験（ラット）

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

いずれの投与群にも毒性学的所見は観察されなかった。本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照3～6、17）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、15、150及び1,200 ppm）投与による1年間慢性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8に示されている。

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

表8 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・有棘赤血球の出現 ・ALP及びT.Bil増加 ・TP及びAlb低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎及び副腎比重量増加 ・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ALP増加 ・TP及びT.Chol低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各70匹）を用いた混餌（原体：0、8、80及び800 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見は表9に示されている。

800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加した。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄：3.03 mg/kg 体重/日、雌：4.02 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

なお、本試験における雄ラットの最高用量 800 ppm が最大耐量に達していないことから、EPA からの提案により、SD ラット（一群雄各 60 匹）にフェンブコナゾールを 800 及び 1,600 ppm の濃度で混餌投与して再試験が実施された。その結果、800 及び 1,600 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大並びに肝細胞空胞化、1,600 ppm 投与群で体重増加抑制、甲状腺及び上皮小体の絶対及び比重量増加並びに甲状腺ろ胞細胞肥大の顕著な増加が認められたほか、800 ppm 以上の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌を合計した発生頻度の僅かだが有意な増加が認められた。（参照 3～6、17）

表 9 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞空胞化 ・ 甲状腺及び上皮小体比重量増加 ・ 甲状腺の限局性のう胞状過形成 ・ 甲状腺ろ胞細胞腫瘍（腺腫又は癌）の僅かな増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞空胞化 ・ 甲状腺及び上皮小体比重量増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：雄 0、10、200 及び 650 ppm、雌：0、10、650 及び 1,300 ppm）投与による 18 か月間発がん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 10 に示されている。

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

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 650 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄：1.28 mg/kg 体重/日、雌：1.59 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3～6、17）

表 10 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫脹 ・肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度増加
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加 	
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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

800 ppm 投与群の親動物雌雄で死亡、体重増加抑制、摂餌量低下、肝臓、甲状腺（上皮小体を含む）並びに副腎絶対及び比重量増加、病理組織学的変化（小葉中心性～中間帯肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺ろ胞細胞肥大、副腎球状帯肥大）が認められ、さらに雌では繁殖能に対する悪影響（出産率、分娩時生存数及び腹当りの産児総数の減少、死産児数の増加並びに妊娠期間の延長）が認められた。

本試験の無毒性量は、親動物、児動物及び繁殖能に対して 80 ppm（P 雄：6.1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：5.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：6.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、17）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、75 及び 150 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与し、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 11 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で胸骨分節の部分骨化又は未骨化が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3～6、17）

表 11 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
150 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚数（早期、後期及び総吸収胚数）増加 ・一腹あたりの生存胎児数減少 ・低体重 ・痕跡状第 14 肋骨 ・恥骨の部分骨化又は未骨化の増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脱毛、糞量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸骨分節の部分骨化又は未骨化
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 21 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、30 及び 60 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与し、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 12 に示されている。

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

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で軟便又は糞量減少を伴う食欲低下及び摂餌量低下等、60 mg/kg 体重/日投与群の胎児で着床後胚死亡等が認められたことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、30 mg/kg 体重/日以下の投与量では胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。(参照 3~6、17)

表 12 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
60 mg/kg 体重/日	・死亡数増加 ・流産	・一腹あたりの生存胎児数減少 ・着床後胚死亡
30 mg/kg 体重/日以上	・軟便又は糞量減少 ・食欲及び摂餌量低下	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

1.3. 遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 3~6、17)

表 13 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	625~20,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	20~2,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	156~5,000 µg/disc (+/-S9)	
	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(CHO)	①10~50 µg/ml (-S9) 10~60 µg/ml (+S9) ②15~40 µg/ml (-S9) 30~60 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-K1)	3~30 µg/ml (+/-S9)	陰性
UDS 試験	ラット肝細胞	2.5~15 µg/ml	陰性	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250、1,250、2,500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 Ba 及び Bb の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 14 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 3~6、17)

表 14 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Ba	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	156~5000 µg/disc (+/-S9)	陰性
代謝物 Bb	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	156~5000 µg/disc (+/-S9)	陰性

14. その他の試験

(1) 妊娠雌及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較

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

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

(2) 発生毒性試験 (ウサギ、追加試験)

ウサギの発生毒性試験[12. (3)]において、高用量の 60 mg/kg 体重/日投与群では明確な母体毒性がみられ、生存胎児を有する母動物数が 1 例 (検査胎児数 8 例) のみであったので、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られなかった。従って、10 及び 30 mg/kg 体重/日、30 及び 60 mg/kg 体重/日のそれぞれの中間用量である 15 及び 45 mg/kg 体重/日を経口投与して再試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物で糞量の減少及び無糞、胎児で低体重が認められたが、いずれの投与群においても、奇形及び変異の種類、発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 17)

(3) 甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験 (ラット)

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]の高用量群雄で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大、過形成及び腫瘍の発生頻度増加の発生機序について検討するため、SD ラット (一群雄 20~40 匹) にフェンブコナゾールを 90 日間混餌投与 (原体 0、8、800、1,600 及び 3,200 ppm) し、甲状腺機能及び肝臓に対する影響について検討された。なお、可逆性を検討するため、回復群 (一群雄 20 匹: 原体を 1,600 及び 3,200 ppm の濃度で 4 週間混餌投与後、9 週間対照飼料を投与) を設けた。

800 ppm 以上投与群で肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加 (16~92%)、甲状

腺のび慢性ろ胞細胞肥大又は過形成の発生頻度及び程度の用量関連性の増加、TSH 増加 (63~106%) 及び T₄ 減少 (47~66%) が認められた。さらに、3,200 ppm 投与群では、T₄ のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄増加 (2 倍)、T₄ を基質とする肝ミクロゾームウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ (UDPGT) 活性の増加 (ミクロゾーム 1 mg 及び肝臓当たりでそれぞれ 25~54% 及び 300~337%) が認められた。

回復群では、これらの変化は全て可逆性を示した。

以上より、ラットで認められた甲状腺の変化は、フェンブコナゾールの高用量投与により、T₄ の肝臓における代謝及び胆汁排泄が増加し、この結果増加した TSH による甲状腺の長期的かつ二次的 (間接的) な刺激によるものと考えられた。本試験における無毒性量は 8 ppm (約 1.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6、17)

(4) 肝臓における細胞増生と酵素誘導試験 (マウス及びラット)

ICR マウス (一群雌 10 匹) にフェンブコナゾールを 4 日間又は 4 週間混餌投与 (原体: 0、20、60、180 及び 1,300 ppm) 及び SD ラット (一群雄 5 匹) にフェンブコナゾールを 4 週間混餌投与 (原体: 0 及び 1,600 ppm) し、肝薬物代謝酵素誘導について検討された。なお、可逆性を検討するため、マウス及びラットにそれぞれフェンブコナゾールを 1,300 及び 1,600 ppm の濃度で 4 週間混餌投与後、6 週間対照飼料を投与する回復群が設けられた。陽性対照にはフェノバルビタール (PB) が用いられた。

マウスの 180 ppm 投与群では、チトクローム P450 (CYP) 及びペントキシレゾルフィン *O*-デアシルラーゼ (PROD) 活性が増加し、1,300 ppm 投与群ではさらにチトクローム b5 も増加した。PB 投与群でもこの三つの酵素レベルが増加した。ラットにおいても、検体投与群及び PB 投与群ともに、この三つの酵素レベルが増加した。

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

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

(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定 (ラット)

ラットの 2 世代繁殖試験 [12. (1)] で観察された分娩遅延 (妊娠期間の延長) の機序を明らかにするため、SD ラット (一群雌雄各 40 匹、雄は無処置で交配にのみ使用) にフェンブコナゾールを 6 週間混餌投与 (原体: 0、8、80 及び 800 ppm) し、妊娠後期及び発情前期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定が実施された。

妊娠後期のラット (雌 40 匹) では、800 ppm 投与群で妊娠 19~21 日における 17β エストラジオール及びコルチコステロン濃度が一貫して低く、プロゲステロン濃度は逆に対照群より高かったため、17β エストラジオール/プロゲステロン比 (E/P 比) の上昇抑制が認められた。加えて、ミクロゾーム蛋白含量及び CYP

が高く、各 CYP では CYP1A1 は低く、CYP2B1 と CYP3A2 は 20~30 倍高かった。

発情前期ラット（雌 12 匹）では、800 ppm 投与群でミクロソーム蛋白含量、CYP、CYP2B1 及び CYP3A2 が高かったが、その他の測定値は対照群とほぼ同じであった。

また、対照群の雌ラットを比較した場合、発情前期ラットの CYP1A1 含量は検出限界値付近の低値であったのに対し、妊娠後期ラット（妊娠 19~21 日）ではその 20~26 倍高かった。

ラットの妊娠後期には、血清中のエストラジオールの増加とプロゲステロンの減少により、E/P 比が急激に上昇することが知られているが、本試験の妊娠後期ラットにおいては E/P 比の上昇が有意に抑制され、このことが 800 ppm 投与群に認められた分娩遅延の原因のひとつと考えられた。この E/P 比の上昇抑制は、CYP1A1 の低下による 17βエストラジオール合成の低下及び著しく上昇した CYP2B1 と CYP3A2 による 17βエストラジオールの代謝亢進と、本剤による妊娠後期のステロイド 21-モノオキシゲナーゼ又はステロイド 11β-モノオキシゲナーゼ活性抑制による、プロゲステロンのコルチコステロンへの変換阻害に起因する可能性があると考えられた。

本試験において、80 ppm (5.7 mg/kg 体重/日) 以下の用量では E/P 比の上昇に影響を及ぼさなかった。(参照 17)

Ⅲ. 食品健康影響評価

今回追加されたかきの作物残留試験を含む参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、フェンブコナゾールは主として胆汁を経由して糞中に排泄されると考えられた。低用量単回投与における吸収率は 88~91%であった。主要な代謝物は H 及び I であった。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は B、R 及び S であった。

フェンブコナゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フェンブコナゾールの最高値は、88 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 3.60 mg/kg であった。代謝物 B は検出限界未満か、検出されてもごく少量であった。

各種毒性試験結果から、フェンブコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び空胞化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの甲状腺及びマウスの肝臓に腫瘍の増加が認められたが、発現機序は遺伝毒性によるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 1.28 mg/kg 体重/日であったが、この試験では最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎていること、さらにラットにおける無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験では 1.3 mg/kg 体重/日だが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では 3.03 mg/kg 体重/日であり、より長期の試験結果を一日摂取許容量（ADI）の根拠にすることが妥当と判断した。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 3.03 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.03 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 15 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⁾					参考資料 (農業抄録)
			JMPR	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 80, 400, 1,600 ppm	雄: 1.3 雌: 1.5	雄: 5.1 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 6.3	1.3	雄: 1.3 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 6.3
		雄: 0, 1.3, 5.1, 25.3, 103 雌: 0, 1.5, 6.3, 31.1, 124	肝細胞肥大ないし空胞化	肝及び甲状腺肥大等	肝細胞肥大ないし空胞化	肝細胞肥大ないし空胞化	肝細胞肥大ないし空胞化	肝細胞肥大ないし空胞化
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 8, 80, 800 ppm 雄: 0, 0.31, 3.03, 30.6 雌: 0, 0.40, 4.02, 43.1	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3 雌: 4	雄: 2.91 雌: 3.89	3.53	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3.03 雌: 4.02
2世代 繁殖試験	0, 8, 80, 800 ppm P雄: 0, 0.6, 6.1, 59.4 P雌: 0, 0.7, 6.9, 68.0 F ₁ 雄: 0, 0.6, 5.8, 61.3 F ₁ 雌: 0, 0.6, 6.4, 66.4	親動物及び児動物: 4	親動物及び児動物: 4	親動物及び児動物 雄: 5.8 雌: 6.4 繁殖毒性 雄: 61.3 雌: 6.4	親動物及び児動物: 0.6	親動物、児動物及び繁殖能 P雄: 6.1 P雌: 6.9 F ₁ 雄: 5.8 F ₁ 雌: 6.4	親動物、児動物及び繁殖能 P雄: 6.1 P雌: 6.9 F ₁ 雄: 5.8 F ₁ 雌: 6.4	
		体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響なし)	体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	繁殖毒性: 6.3 肝絶対・比重量増加 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	親動物、児動物及び繁殖能 P雄: 6.1 P雌: 6.9 F ₁ 雄: 5.8 F ₁ 雌: 6.4	親動物、児動物及び繁殖能 P雄: 6.1 P雌: 6.9 F ₁ 雄: 5.8 F ₁ 雌: 6.4	
発生毒性 試験	0, 30, 75, 150	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	
		母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化/未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化/未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化/未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化/未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化又は未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨化又は未骨化 (催奇形性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 60, 180, 540 ppm ----- 雄：0, 3.8, 11.1, 28.6, 99.1 雌：0, 5.7, 17.6, 50.4, 139	/	雄：3.8 雌：5.7 肝臓の病理組織学的 変化	雄：11.1 雌：50.4 肝細胞肥大及び単細 胞壊死等	4.8 肝細胞肥大及び単細 胞壊死等	雄：3.8 雌：17.6 小葉中心性肝細胞 肥大及び単細胞壊 死	雄：3.8 雌：17.6 雌雄： 小葉中心性肝細胞肥 大及び単細胞壊死
	18ヵ月間 発がん性 試験	雄：0, 10, 200, 650 ppm 雌：0, 10, 650, 1,300 ppm ----- 雄：0, 1.28, 26.3, 85.3 雌：0, 1.59, 105, 209	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞 化 (1,300 ppm 投与群 の雌で肝細胞腫瘍の 発生頻度増加)	雄：1.4 雌：1.4 肝細胞肥大及び空胞 化 (1,300 ppm 投与群 の雌で肝細胞腫瘍の 発生頻度増加)	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞 化 (1,300 ppm 投与群 の雌で肝細胞腫瘍の 発生頻度増加)	1.43 肝細胞肥大及び空胞 化	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空 胞化	雌雄：肝細胞肥大及 び空胞化発生頻度増 加等 (1,300 ppm 投与群 の雌で肝細胞腫瘍の 発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 30, 60	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う 摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う 摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う 摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う 摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認めら れない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便又は糞 量減少を伴う食 欲低下及び摂餌量 低下等 胎児：着床後胚死 亡等 (催奇形性は認め られない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便又は糞 便減少を伴う摂餌量 低下等 胎児：着床後胚死亡 等 (催奇形性は認めら れない)
	発生毒性 試験 (追加試 験)	0, 15, 45	/	/	/	/	母動物及び胎児： 15 母動物：糞量減少 及び無糞 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児：15 15 母動物：糞量減少及 び無糞 胎児：低体重 (催奇形性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	米国	カナダ	豪州	食品安全委員会	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、400、1,600 ppm 雄：0、0.97、3.30、13.3、 50.4 雌：0、1.05、3.48、14.0、 53.3	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	雄：3.3 雌：3.5 肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	3.4 肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 び慢性肝細胞肥大 等	雄：3.30 雌：3.48 雌雄：び慢性肝細胞 肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、15、150、1,200 ppm 雄：0、0.54、5.2、47.8 雌：0、0.62、5.2、46.4	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素 沈着等	雄：5.2 雌：0.62 肝肥大及び色素沈着 等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素 沈着等	0.6 体重増加抑制及び肝 細胞色素沈着	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及びリ ポフスチン沈着等	雄：5.2 雌：5.2 雌雄：肝細胞肥大及 びリポフスチン沈着 等
ADI (cRfD)			NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3 UF：100 cRfD：0.03	NOAEL：1.28 SF：100 ADI：0.0128	NOAEL：0.6 SF：100 ADI：0.006	NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験	マウス 18 か月間慢 性毒性/発がん性併 合試験	イヌ1年間慢性毒性 試験/ラット2世代 繁殖試験	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

/: 試験成績なし

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B(Ba, Bb)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-フェニル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3 <i>H</i> -フラノン
C(Ca, Cb)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-フェニル-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3 <i>H</i> -フラニミン
D	α -[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
E(E3, E4)	α -[2-(4-クロロフェニル)エチル]- α -(3又は4-ヒドロキシフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
F(F3, F4)	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-(3又は4-ヒドロキシフェニル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3 <i>H</i> -フラノン
G	α -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパン酸
H	シス/トランス-5-(4-クロロフェニル)-ジヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3 <i>H</i> -フラニミン
I	α -[2-(4-クロロフェニル)エチル]- α -(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
J	α -[2-(4-クロロフェニル)ヒドロキシエチル]- α -(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
K	α -[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)エチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
L	α -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]- α -(4-ヒドロキシフェニル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
M	α -[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)オキシエチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
N	α -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
O	α -[2-(4-クロロフェニル)-2-(スルフォキシ)エチル]- α -フェニル-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル-カリウム塩
P	α -(ヒドロキシメチル)- α -フェニル-4-クロロベンゼンブタンニトリル
Q	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
R	2-アミノ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-イル)プロパン酸
S	2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
T	1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロペノン
U	1-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシフェニル)-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロペノン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
E/P 比	17β エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
His	ヒスタミン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総処理放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

①日本における圃場試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					親化合物		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
てんさい (根部) 2004年	1	150 ^{EC}	4	14	0.06	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.07*
				21	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05*
				28	0.02	0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.035*
てんさい (根部) 2005年	2	313 ^{EC}	4	14	0.14	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10*
				21	0.09	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08*
				28	0.16	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11*
りんご (果実) 1992年	2	110 ^{SC}	3	14	0.091	0.068	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.078*
				21	0.127	0.084	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	0.095*
				30	0.050	0.046	0.006	0.006*	<0.005	<0.005	0.056*
りんご (果実) 1994年	2	132~396 ^{SC}	3	14	0.429	0.218	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.228*
				21	0.243	0.106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.116*
				30	0.267	0.110	0.009	0.006*	<0.005	<0.005	0.121*
なし (果実) 1992年	2 2 1 1	110 ^{SC}	3	14	0.110	0.086	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.096*
				21	0.120	0.084	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.094*
				29	0.062	0.046	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.056*
				30	0.165	0.150	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.160*
なし (果実) 1996年	2 1 1 2	176 ^{SC}	3	7	0.304	0.174	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.184*
				13	0.086	0.076	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.086*
				14	0.225	0.186	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.196*
				21	0.126	0.081	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	0.091*
もも (果肉) 1994年	2	220 ^{SC}	4	1	0.023	0.014	0.010	0.009*	<0.005	<0.005	0.028*
				3	0.018	0.010*	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.021*
				7	0.014	0.009	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	0.020*
もも (果皮) 1994年	2	220 ^{SC}	4	1	4.48	3.13	0.13	0.065	0.01	0.01*	3.20*
				3	3.97	2.80	0.12	0.062	0.01	0.01*	2.88*
				7	3.66	2.46	0.15	0.082	<0.01	<0.01	2.56*
ネクタリン (果実) 2004年	2	176 ^{SC}	4	1	0.26	0.23	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.26*
				7	0.27	0.22	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.25*
				14	0.17	0.155	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.185*
すもも (果実) 2004年	2	176 ^{SC}	4	1	0.11	0.065	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.085*
				7	0.12	0.065	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.085*
				14	0.09	0.045	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.065*
うめ (果実) 2006年	2	132~176 ^{SC}	2	1	0.69	0.45	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.47*
				3	0.48	0.40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.42*
				7	0.27	0.24	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.26*
				14	0.59	0.38	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.40*
おうとう (果実) 1996年	2	220 ^{SC}	2	1	0.253	0.208	<0.005	<0.005	0.006	0.005*	0.218*
				3	0.336	0.293	0.010	0.006*	0.009	0.006*0.	0.305*
				7	0.203	0.151	0.013	0.007*	0.006	0.005*	0.163*
デコエド (果実) 1992年	2	82.5~ 110 ^{SC}	3	30	1.12	0.760	0.015	0.012	0.009	0.007*	0.779*
				45	0.525	0.397	0.014	0.01	0.007	0.006*	0.413*
				60	0.059	0.028	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	0.038*
巨峰 (果実) 1992年	2 1 1 1	82.5 ^{SC}	3	30	0.341	0.211	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	0.223*
				44	0.082	0.076	0.005	0.005*	<0.005	<0.005	0.086*
				45	0.199	0.178	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.188*
				59	0.196	0.135	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.151*
かき (果実) 2006年	2	101~176 ^{SC}	2	7	0.28	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20*
				14	0.26	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.17*
				21	0.27	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16*
				7	3.60	2.73	0.17	0.14	0.05	0.038	2.91
茶 (荒茶) 1995年	2 1 1 2	88 ^{SC}	2	13	1.75	1.46	0.17	0.16	0.04	0.03	1.65
				14	1.83	1.6	0.23	0.22	0.05	0.045	1.86
				21	1.15	0.858	0.15	0.115	0.03	0.025	0.998
				7	0.76	0.585	0.08	0.05	<0.02	<0.02	0.655*
茶 (浸出液) 1995年	2 1 1 2	88 ^{SC}	2	13	0.34	0.3	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.36*
				14	0.36	0.34	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.435*
				21	0.19	0.148	0.04	0.033	<0.02	<0.02	0.202*

・SC：フロアブル、EC：乳剤

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

②米国における圃場試験成績

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					親化合物		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
アーモンド (仁) 1987-1988年	5	112 ^{SC}	3	152- 200	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
グレープ フルーツ (果実全体) 1992-1994年	1	280 ^{SC}	3	0	0.487	0.487	0.005	0.005	<0.003	<0.003	0.495*
				15	0.318	0.318	0.005	0.005	<0.003	<0.003	0.326*
				26	0.319	0.319	0.006	0.006	<0.003	<0.003	0.328*
				59	0.126	0.126	0.005	0.005	<0.003	<0.003	0.134*
	8	280 ^{SC}	3	0	0.342	0.170	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.176*
オレンジ (果実全体) 1992-1997年	2	280 ^{SC}	3	0	0.518	0.480	0.010	0.008	<0.003	<0.003	0.491*
				15	0.303	0.281	0.011	0.007*	<0.003	<0.003	0.291*
				26-30	0.450	0.399	0.012	0.011	<0.003	<0.003	0.413*
				59-60	0.272	0.228	0.010	0.008	<0.003	<0.003	0.239*
	14	280 ^{SC}	3	0	0.659	0.238	0.008	0.007*	0.151	0.020*	0.265*
レモン (果実全体) 2000年	5	280 ^{SC}	3	0	0.831	0.440	0.007	0.004*	0.008	0.004*	0.448*
ピーナッツ (種子) 1991-1997年	10 3	140 ^{SC}	8	14	0.035	0.009*					
				15	0.048	0.020*					
ブルーベリー (果実) 1996-1998年	9	105 ^{WP}	5	25-35	0.15	0.063	0.01	0.01*	0.03	0.012*	0.085*
クランベリー (果実) 1998年	5	210 ^{WP}	5	25-28	0.41	0.168	0.04	0.026	0.01	0.01*	0.204*

注)・SC:フロアブル WP:水和剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (1~6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 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)
小麦	0.1	116.8	11.68	82.3	8.23	123.4	12.34	83.4	8.34
大麦	0.2	5.9	1.18	0.1	0.02	0.3	0.06	3.6	0.72
ライ麦	0.1	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
らっかせい	0.1	0.5	0.05	0.3	0.03	0.2	0.02	0.6	0.06
てんさい*	0.09	4.5	0.41	3.7	0.33	3.4	0.31	4	0.36
きゅうり	0.2	16.3	3.26	8.2	1.64	10.1	2.02	16.6	3.32
かぼちゃ	0.05	9.4	0.47	5.8	0.29	6.9	0.35	11.5	0.58
メロン類 (果実)	0.2	0.4	0.08	0.3	0.06	0.1	0.02	0.3	0.06
まくわうり	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
みかん	1.0	41.6	41.60	35.4	35.40	45.8	45.80	42.6	42.60
なつみかんの果実全体	1.0	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
レモン	1.0	0.3	0.30	0.2	0.20	0.3	0.30	0.3	0.30
オレンジ	1.0	0.4	0.40	0.6	0.60	0.8	0.80	0.2	0.20
グレープフルーツ	1.0	1.2	1.20	0.4	0.40	2.1	2.10	0.8	0.80
ライム	1.0	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
その他のかんきつ	1.0	0.4	0.40	0.1	0.10	0.1	0.10	0.6	0.60
りんご*	0.218	35.3	7.70	36.2	7.89	30	6.54	35.6	7.76
日本なし*	0.186	5.1	0.95	4.4	0.82	5.3	0.99	5.1	0.95
西洋なし	0.7	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
マルメロ	0.1	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
びわ	0.1	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
もも*	0.014	0.5	0.01	0.7	0.01	4	0.06	0.1	0.00
ネクタリン*	0.23	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
アンズ (アピコットを含む)	0.5	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
すもも (ブレンを含む)*	0.065	0.2	0.01	0.1	0.01	1.4	0.09	0.2	0.01
ウメ*	0.45	1.1	0.50	0.3	0.14	1.4	0.63	1.6	0.72
おうとう*	0.293	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
ブルーベリー	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
クランベリー	0.5	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
ハuckleベリー	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他のベリー類	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
ぶどう*	0.760	5.8	4.41	4.4	3.34	1.6	1.22	3.8	2.89
かき*	0.16	31.4	5.02	8	1.28	21.5	3.44	49.6	7.94
バナナ	0.05	12.6	0.63	11.3	0.57	8.7	0.44	17.7	0.89
ひまわり (種子)	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
なたね	0.05	8.4	0.42	5	0.25	8.2	0.41	5.3	0.27
ペカン	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
アーモンド	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
茶*	2.73	3	8.19	1.4	3.82	3.5	9.56	4.3	11.74
その他のスパイス	1.0	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
合計			89.5		66.1		88.3		91.8

注) *を付した作物の残留値は、申請されている使用時期・回数平均残留値のうち最大のものをいい、摂取量は当該残留値と農産物摂取量から求めた。

・*を付した作物以外の残留値及び摂取量は、厚生労働省からの報告（理論最大1日摂取量：TMDI）を引用した。（参照11）

・ff：平成10年～12年の国民栄養調査（参照19～21）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 1 月 27 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 3 JMPR : 930 Fenbuconazole (Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1997)
- 4 US EPA : Federal Register / Vol.70, No.45, No.138,11572-11583 / Wednesday, March 9, 2005 / Rules and Regulations(2005)
- 5 Health Canada : Regulatory Note, Fenbuconazole. REG2003-03 (2003.4.28)
- 6 Australia NRA : Toxicology Evaluation of FENBUCONAZOLE (NRA No. 54526, 54532, 2002)
- 7 食品健康影響評価について（平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227002 号）
- 8 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718036 号）
- 9 フェンブコナゾール インポートトレランス設定のための作物残留試験成績概要：ダウ・ケミカル日本株式会社、2007 年、未公表
- 10 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 4 月 26 日付け府食第 431 号）
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-fenbuconazole180718.pdf>)
- 11 農薬フェンブコナゾール：「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 19 年 8 月 16 日付け）
- 12 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 12 月 12 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 411 号）
- 13 農薬抄録 フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 20 年 1 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 14 食品健康影響評価について（平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212001 号）
- 15 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 7 月 3 日付け府食第 746 号）
- 16 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年 7 月 2 日付け平成 21 年厚生労働省告示第 346 号）
- 17 農薬抄録 フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 7 月 26 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 18 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 8 号）
- 19 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 20 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 21 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年