

農薬評価書

テブコナゾール (第2版)

2011年9月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	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
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ヤギ	12
(3) ニワトリ	12
2. 植物体内運命試験	12
(1) 小麦①	12
(2) 小麦②	13
(3) ぶどう	13
(4) らっかせい①	14
(5) らっかせい②	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験	15
(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解	15
(3) 土壌表面における光分解	17
(4) 土壌吸着試験	17
4. 水中運命試験	17
(1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）	17
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）	18
(3) 水中光分解試験（滅菌及び非滅菌自然水）	18
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	19

7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	24
(5) 21日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	24
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	24
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	25
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(4) 21か月間発がん性試験 (マウス) ①	25
(5) 21か月間発がん性試験 (マウス) ②	25
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	26
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	26
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	26
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③	26
(5) 発生毒性試験 (ラット) ④	27
(6) 発生毒性試験 (ラット) ⑤	27
(7) 発生毒性試験 (マウス) ①	27
(8) 発生毒性試験 (ラット) ②	27
(9) 発生毒性試験 (ラット) ③	28
(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	28
(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	28
(12) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	29
(13) 発生毒性試験 (ウサギ) ④	29
(14) 発達神経毒性試験 (ラット)	29
13. 遺伝毒性試験	30
14. 白内障に関する試験 (参考)	31
(1) 6週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験 (イヌ)	31
(2) 4週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験 (ネコ)	31

Ⅲ. 食品健康影響評価	32
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	38
▪ 別紙 2：検査値等略称	39
▪ 別紙 3：作物残留試験成績（国内）	40
▪ 別紙 4：作物残留試験成績（海外）	44
▪ 別紙 5：推定摂取量	49
▪ 参照	50

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 1995年 11月 28日 初回農薬登録（小麦）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2006年 8月 21日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：大麦、日本なし、おうとう等）
- 2006年 9月 4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要請（厚生労働省発食安第0904008号）、関係書類の接受（参照2～7）
- 2006年 9月 7日 食品安全委員会第158回会合（要請事項説明）
- 2007年 2月 23日 厚生労働大臣より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0223006号）
- 2007年 2月 27日 関係書類の接受（参照8）
- 2007年 3月 2日 農薬専門調査会確認評価第二部会第3回会合
- 2007年 3月 8日 食品安全委員会第181回会合（要請事項説明）
- 2007年 3月 23日 追加資料受理（参照9）
- 2007年 4月 27日 農薬専門調査会幹事会第16回会合
- 2007年 5月 24日 食品安全委員会第191回会合
- 2007年 5月 24日 から6月22日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 7月 3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 7月 5日 食品安全委員会第197回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照10）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照11）

－第2版関係－

- 2011年 1月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ、かき及び茶等）
- 2011年 2月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0208第3号）、関係書類の接受（参照12～14）
- 2011年 2月 17日 第367回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 27日 インポートトレランスの設定要請（ばれいしょ等）
- 2011年 5月 31日 追加資料受理（参照15）
- 2011年 9月 8日 第398回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

(2011年1月7日から)

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

*: 2007年2月1日から

*: 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

白井健二

江馬 眞

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

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

布柴達男

根岸友恵

林 眞

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1日から7月5日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

白井健二

江馬 眞

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

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

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

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

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「テブコナゾール」(IUPAC : (RS)-1-p-クロロフェニル-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール)について、各種評価書等(農薬抄録、JMPR、米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。また、今回うめ、かき、茶等の作物残留試験が新たに提出された。

評価書に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ニワトリ及びヤギ)、植物体内運命(小麦、ぶどう及びらっかせい)、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、ウサギ及びイヌ)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テブコナゾール投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(脂肪変性等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで甲状腺C細胞の増殖性病変(過形成及び腫瘍)が、マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 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、追加試験で得られた無毒性量が2.94 mg/kg 体重/日であることから、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量は2.94 mg/kg 体重/日であると判断し、これを根拠として安全係数100で除した0.029 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

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：テブコナゾール

英名：Tebuconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-*p*-クロロフェニル-4,4-ジメチル-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール

英名：(RS)-1-*p*-chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)pentan-3-ol

CAS (No. 107534-96-3)

和名：(±)-α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(±)-α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-2-(1,1-dimethylethyl)hydrazide

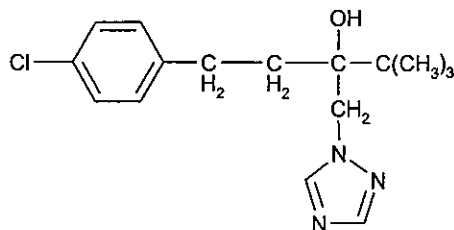
4. 分子式

C₁₆H₂₂ClN₃O

5. 分子量

307.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

テブコナゾールは、1978年にドイツ・バイエル社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤である。種々の糸状菌においてステロールの生合成を阻害し

て、菌糸の発育を阻害する。米国、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されており、日本では 1995 年に初めて小麦に農薬登録された。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：うめ、かき、茶）及びインポートトレランス申請（ばれいしょ等）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（1994年）、米国資料（2005年）及び豪州資料（2004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、12、13、15）。

各種運命試験[II.1～4]は、テブコナゾールのフェニル環部分の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C] テブコナゾール」という。）及びトリアゾールの3及び5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[tri-¹⁴C] テブコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合テ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) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[phe-¹⁴C] テブコナゾールを2 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）若しくは20 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与又は反復経口投与（非標識体を14日間投与後、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを単回投与）し、血中濃度推移について検討された。

血漿における T_{max} は0.33～1.70時間であり、いずれの投与においても速やかに最高濃度に達した。 C_{max} は、低用量投与群で0.26～0.4 µg/g、高用量投与群で2.2～3.6 µg/g、 $T_{1/2}$ は31.9～52.5時間であった。（参照2、3、6）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b]で得られた投与後48時間後の尿、胆汁及び組織中における残留放射能の合計から、テブコナゾールの吸収率は98.3%と算出された（参照2、3、6）。

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[phe-¹⁴C] テ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反復経口投与（非標識体を14日間投与後、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを単回投与）し、と殺時（72時間後）の動物体内における放射能残留量を測定して体内分布が検討された。

胃腸管を除く動物体内における平均放射能濃度は0.00694～0.144 µg/gであった。肝臓における放射能濃度は、低用量投与群で0.0660～0.0796 µg/g、高用量投与群で0.568～0.610 µg/gであり、他の組織及び臓器と比較して高

い数値が認められた。

Wistar ラット (雄 7 匹) に [phe-¹⁴C] テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより動物体内における放射能の分布が検討された。投与放射能は組織及び臓器に急速に分布し、投与 1 時間後ではほとんどすべての組織及び臓器に放射能が認められた。肝臓及び副腎皮質では他の組織及び臓器と比較して高濃度の分布がみられた。(参照 2、3)

③ 代謝

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] テ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反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを単回投与) し、[tri-¹⁴C] テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の同定及び定量試験が行われた。

[phe-¹⁴C] テブコナゾール投与群では、親化合物は糞中に 0.5~2.4%TRR 検出され、尿中には認められなかった。主要代謝物は、M1 及び M8 であり、いずれも主に糞中に検出された。糞中と尿中の合計として M1 は 17.0~30.2%TRR、M8 は 15.1~38.2%TRR 検出された。尿中には M16 (M1 の硫酸抱合体) が 0.1~2.7%TRR、M17 (M1 のグルクロン酸抱合体) が 0.2~5.1%TRR 検出された。また、糞中に M2 が 0.4~6.0%TRR、糞及び尿中に M9 が 0.8~3.7%TRR 検出された。そのほかには M19 (M2 のグルクロン酸抱合体) が雄の尿中に、M5 及び M13 が糞中に認められた。

[tri-¹⁴C] テブコナゾール投与群の糞抽出物の HPLC クロマトグラムにおける代謝物プロフィールは [phe-¹⁴C] テブコナゾール投与群と同様であり、[tri-¹⁴C] テブコナゾールに特有のピークは認められなかった。尿の代謝物プロフィールについて両標識体投与群を比較すると、M23 が [tri-¹⁴C] テブコナゾール投与群でのみ、雄で 5.4%TRR、雌で 1.5%TRR 認められた。

ラットにおいて、テブコナゾールは主として *t*-ブチル基の水酸化によって M1 に代謝され、さらに M8 へと酸化された。また、ベンジル位炭素の水酸化による M2 の生成、及び酸化による M9 の生成も認められた。M1 及び M2 の *t*-ブチル基の水酸基は、抱合化されて M16、M17 及び M19 へと代謝された。そのほかには、フェニル環の水酸化による M5 の生成、M8 の脱炭酸による M13 の生成及び M23 の生成も認められた。(参照 2、3)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] テ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反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを単回投与) し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間までの回収率は 92.1~99.8%TAR の範囲にあり、いずれの投与群においても投与放射能は 48 時間以内にほぼ排泄された。呼気への排泄は僅か (0.03%TAR) であった。糞中への排泄は雄で 75.8~82.1%TAR、雌で 61.5~62.7%TAR、尿中への排泄は雄で 15.0~17.0%TAR、雌で 28.8~32.9%TAR であり、主要排泄経路は糞中であつた。投与 72 時間後の体内における残留量は 0.24~0.67%TAR であった。(参照 2、3、6)

b. 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入した Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C] テブコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に、90.7%TAR が胆汁中へ、7.40%TAR が尿中へ排泄され、胃腸管を除く動物体内における残留量は 0.21%TAR であった。(参照 2、3、6)

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ (品種及び匹数不明) に [phe-¹⁴C] テブコナゾールを 15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続投与し、最終投与 2 時間後に臓器及び乳汁を採取して、体内運命試験が実施された。

放射能濃度は腎 (4 µg/g) 及び肝 (5 µg/g) において高い値を示し、脂肪、筋及び乳汁では 0.1 µg/g 未満であつた。

泌乳期ヤギにおけるテブコナゾールの代謝経路は、ラットと同様であつた。主要代謝物は *t*-ブチルアルコール誘導体とその抱合体であり、親化合物も認められた。(参照 3)

(3) ニワトリ

産卵ニワトリ (品種及び匹数不明) に、テブコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続経口投与して、体内運命試験が実施された。

投与後 3.5 時間以内に 80% が排泄された。最終投与 30 分後における残留濃度は、肝臓で 8 µg/g、腎臓で 6 µg/g、卵で 0.15 µg/g であつた。

産卵ニワトリにおける主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化及びそれに続く硫酸抱合であつた。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦 (品種: Proday) の穂ばらみ期に [tri-¹⁴C] テブコナゾールを 500g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布し、処理 0、7、14、21 及び 28 日後に茎葉、50 日後 (収穫期) にわら、もみ殻及び玄麦が採取され、小麦における植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、青刈り茎葉（0～28日後）で9.8～28.0 mg/kg、収穫期（50日後）のわらで37.0 mg/kg、もみ殻で3.8 mg/kg、玄麦で0.5 mg/kgであった。

青刈り茎葉、わら及びもみ殻における主要残留成分は親化合物であり、それぞれ91.2～98.3%TRR（9.1～27.5 mg/kg）、90.0%TRR（33.3 mg/kg）及び56.0%TRR（2.1 mg/kg）検出された。玄麦では、親化合物は6%TRR（0.03 mg/kg）と少なく、M24が80%TRR（0.40 mg/kg）、M26が13%TRR（0.07 mg/kg）検出された。

テブコナゾールは玄麦において、中間代謝物のM23を経由してM24及びM26へと代謝されると推定された。（参照2）

（2）小麦②

小麦種子（品種：Proday）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを5 g ai/100ポンド（約11g ai/100kg種子重量）の用量で処理し、播種38日後（穂ばらみ期）に茎葉、播種66日後（収穫期）にわら、もみ殻、玄麦、根及び土壌が採取され、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、播種38日後の青刈り茎葉で0.03 mg/kg、播種66日後のわらで0.10 mg/kg、もみ殻で0.04 mg/kg、玄麦で0.02 mg/kg、根で0.16 mg/kg、土壌で0.006 mg/kgであった。

わらにおいて、親化合物が25.0%TRR（0.025 mg/kg）と最も多く検出され、M1が14.5%TRR（0.015 mg/kg）、M18が14.5%TRR（0.015 mg/kg）検出された。根の主な残留成分は親化合物で、有機溶媒可溶画分中の放射能の76.0%に相当した。

テブコナゾールはわらにおいて、*t*-ブチル基の水酸化によりM1へと代謝され、さらにグルコース抱合化されてM18へと代謝されると推定された。

（参照2）

（3）ぶどう

ぶどう（品種：Niagara White）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを4オンス ai/エーカー（約280 g ai/ha）の用量で1回茎葉散布し、処理0、3、7、14、21及び28日後に果実が採取され、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は、処理直後で6.9 mg/kg、28日後で2.3 mg/kgであり、時間の経過に伴って低下した。果実では84.5～99.1%TRR（2.01～7.70 mg/kg）が表面洗浄液中に回収され、親化合物のみが検出された。果実抽出液からは0.8～10.6%TRRが抽出され、このうち2.0～7.3%TRR（0.10～0.42 mg/kg）が親化合物であった。試験期間にわたり回収放射能の91.8%以上が親化合物であった。（参照2）

(4) らっかせい①

らっかせい（品種不明）に[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 250 g ai/ha の用量で定植 6、8 及び 10 週後に合計 3 回茎葉散布し、最終処理 7 週後に植物全体が採取され植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 週後（収穫期）の各部位の総残留放射能は、子実で 1.19 mg/kg、殻で 0.16mg/kg、茎葉で 29.2mg/kg であった。

子実の残留放射能の 90.8%は水溶性代謝物で、M23、M24 及び M25 が、それぞれ 9.0%TRR (0.11 mg/kg)、46.4%TRR (0.55 mg/kg) 及び 8.5%TRR (0.10 mg/kg) 検出された。子実に親化合物は検出されなかった。

殻及び茎葉における主要残留成分は親化合物で、殻では 15.6%TRR (0.02 mg/kg)、茎葉では 58.4%TRR (17.1 mg/kg) 検出された。このほかに殻では M1 の遊離体が 3.4%TRR (0.01 mg/kg)、茎葉では M1 の抱合体が 15.1%TRR (4.41 mg/kg) 検出された。さらに、殻では M24 が 2.6%TRR (< 0.01mg/kg) 検出されたが、殻の残留放射能の 19.9%は 6 N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

らっかせいにおけるテブコナゾールの主要代謝経路は、茎葉では、*α*-ブチル基の水酸化による M1 の生成及びそれに続く M1 の抱合体であった。殻及び子実では M23 の生成、M23 へのアラニンの付加による M24 の生成及び M24 の M25 への代謝であった。（参照 2）

(5) らっかせい②

らっかせい（品種不明）に[phe-¹⁴C]テブコナゾールを約 500 g ai/ha の用量で播種 6、9、11、13、15、17 及び 19 週後に合計 7 回茎葉散布し、最終処理 14 日後（播種 147 日後）に茎葉及び鞘が採取され植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後（収穫期）の各試料における総残留放射能は、茎葉で 110 mg/kg、殻で 17.7 mg/kg、子実で 0.545 mg/kg であった。

子実では親化合物が 19%TRR 認められ、34%TRR は脂肪酸等の天然植物構成成分や未抽出残渣に取り込まれた放射能であり、その他の部分は有機溶媒で抽出されない成分であった。ヘキサンによって抽出した子実中の油脂には 43~48%TRR が検出された。このうち、親化合物は 13~18%TRR を占め、そのほかは油脂成分と推定された。ヘキサン抽出残渣の酸加水分解により親化合物、M1 及び M6 が合計 4~8%TRR 検出された。

殻及び茎葉における主要残留成分は親化合物で、殻で 58%TRR (10.2 mg/kg)、茎葉で 69%TRR (77.2 mg/kg) を占めた。そのほかには M1 及びその抱合体が殻で 4%TRR (0.78 mg/kg)、茎葉で 7%TRR (8.18 mg/kg)、M6 が殻で 1%TRR (0.20 mg/kg)、茎葉で 1%TRR (1.33 mg/kg) 検出された。殻の残留放射能の 22%は 6N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

テブコナゾールはらっかせいにおいて、*t*-ブチル基の水酸化により代謝物 M1 に代謝され、さらに抱合化されて M18 へと代謝された。また、フェニル環の水酸化による M6 及び M7 への代謝も認められた。このほかに、結合残留及び脂肪酸等の天然植物構成成分の画分にも放射能が認められた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土(米国)に[phe-¹⁴C]テブコナゾール及び[tri-¹⁴C]テブコナゾールを 10 mg/kg 土壌の用量で混和処理し、23±2°Cの暗所で最長 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。嫌氣的試験では[tri-¹⁴C]テブコナゾールを用い、好氣的条件下で 30 日間経過後湛水して密栓し、さらに最長 60 日間インキュベートした。

好氣的条件下では、二酸化炭素の生成量は少なく、累積発生量は回収放射能の 1%未満であった。いずれの標識体処理区においても、土壌抽出物中に回収放射能の大部分の放射能が検出され、[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 70.6%TRR (12 か月後)、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 85.5%TRR (58 日後)であった。試験終了時において親化合物は[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 67.4%TRR (12 か月後)、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 85.0%TRR (58 日後)残存した。その他の残留放射能のほとんどが土壌有機物中に取り込まれた。親化合物の半減期は 1 年以上と推定された。

嫌氣的条件下では、二酸化炭素の生成は認められなかった。水層中に 4.1 ~7.5%TRR、土壌抽出物中には 72.2~74.7%TRR の放射能が検出された。水層に認められた放射能は親化合物と同定された。土壌抽出物中の放射能の多くは親化合物で、分解物は 2.7%TRR 以下であった。水層と土壌抽出物を合わせると、親化合物は湛水 60 日後において 77.8%TRR 残存した。(参照 2)

(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解

テブコナゾールの土壌中運命に対する肥料、処理量、処理方法、植生及び光等の影響を検討するために、好氣的条件下で次の 4 種類の試験が実施された。

① 標準条件下における分解性

シルト質壤土(オランダ)には堆肥(少量の敷きワラを含む牛の糞尿混合物)を約 80 mL/kg 土壌で施肥し、シルト質土壌(ドイツ)には非標識テブコナゾールを 10mg/kg 土壌で 4 週間ごとに 3 回処理した(3 回目の処理は試験開始 10 日前に行った)。これらの土壌に、1 mg ai/kg 土壌の[phe-¹⁴C]テ

ブコナゾール又は[tri-¹⁴C]テブコナゾールを混和処理した。

シルト質壤土では、二酸化炭素の生成量は[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区では最大で 32.3% TAR であったが、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では 1.3% TAR 以下であった。433 日後の土壤抽出物中には[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区及び[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区でそれぞれ 34.2% TAR 以上及び 52.7% TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 80% 以上が親化合物であった。いずれの標識体処理区においても、分解物として M3、M10 及びその互変異性体の M11 が含量で 1.2~2.1% TAR 検出された。[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では M23 が 2.8~5.9% TAR 検出された。

シルト質土壤では、いずれの標識体処理区においても、二酸化炭素の生成は少なかった (2.1% TAR 以下)。433 日後の土壤抽出物中に 70% TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 60% 以上が親化合物で、分解物として M3、M10 及び M11 が 2.6~4.8% TAR 検出された。M23 の生成量は 0.1% TAR 以下であった。(参照 2)

② 植生下及び非植生下における分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壤で施肥したシルト質壤土(オランダ)に、[phe-¹⁴C]テブコナゾール又は[tri-¹⁴C]テブコナゾールを、0.2 mg ai/kg 土壤、2 mg ai/kg 土壤及び 6~6.5mg ai/kg 土壤で混和処理又は表層処理し、処理直後にイネ科植物を植えた土壤と植生のない土壤における親化合物の分解性が比較された。

親化合物の残留性は、処理量が少なく、土壤混和処理及び植物栽培をした方が低かった。土壤抽出物中には、いずれの標識体処理においても分解物 M10 又は M11 が最大 7.5% TAR 検出された。[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理では M23 が最大 9.0% TAR、M20 及び M22 が 1% TAR 未満検出された。植物体からは[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 4~20% TAR、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区で 32~36% TAR の放射能が検出され、親化合物は最大 5.1% TAR 検出された。(参照 2)

③ 土壤表面における人工光による分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壤で施肥したシルト質壤土(オランダ)に、[phe-¹⁴C]テブコナゾール又は[tri-¹⁴C]テブコナゾールをそれぞれ 0.65 mg ai/kg 土壤及び 0.8 mg ai/kg 土壤で混和処理し、17~18°C でキセノンランプを最長 89 日間照射した。

[phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区では二酸化炭素が最大 17% TAR、他の揮発性物質が最大 0.3% TAR 検出された。土壤抽出物には 23.5% TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 64.9% TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。

[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では二酸化炭素が最大 4.0% TAR 生成し、

土壌抽出物に 54.1%TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 25.6%TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。親化合物は速やかに分解し、[phe-¹⁴C] テブコナゾール及び[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理で、それぞれ 26 日後には 40.0%TAR 及び 35.0%TAR、89 日後には 3.8%TAR 及び 5.9%TAR 残存した。
(参照 2)

④ 土壌表面における自然光による分解性

[tri-¹⁴C]テブコナゾールを、砂壤土 (ドイツ) に 5.5 mg ai/kg 土壌、シルト質土壌 (ドイツ) に 3 mg ai/kg 土壌で処理し、20±2°C で自然太陽光をそれぞれ 70 日間及び 86 日間照射した。

砂壤土では、土壌抽出物に 67.8%TAR、未抽出残留物に 14.1%TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には親化合物が 53.0%TAR、分解物 M15 が 3.3%TAR、M23 が 1.0%TAR 検出されたほか、M14、M20 及び M22 が 1%TAR 未満で検出された。また、M3 及び M10 は含量で 1.8%TAR 検出された。

シルト質土壌では、土壌抽出物に 77.7%TAR、未抽出残留物に 12.5%TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には親化合物が 51.7%TAR、分解物 M20 が 1.8%TAR、M14 が 1.1%TAR、M22 が 1.0%TAR 検出された。(参照 2)

(3) 土壌表面における光分解

41 mg/kg 土壌の[phe-¹⁴C]テブコナゾールを砂壤土 (米国) 表面に均一に処理し、平均温度 18~19°C で自然太陽光を最長 34 日間照射して光分解試験が行われた。

光照射試料では、土壌抽出物に 89%TAR 以上の放射能が検出され、その多くは親化合物で、34 日後で 86%TAR 以上残存していた。親化合物の推定半減期は 191 日と算出された。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 (埴壤土: 福島、シルト質壤土: 茨城、砂質埴壤土: 愛知、軽埴土: 和歌山) を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の土壌吸着係数 K_{ads} は 3.89~19.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 351~1,180 であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]テブコナゾールを、pH5、pH7 及び pH9 の滅菌緩衝液 (リン酸

緩衝液) に約 18 mg/L となるように加え、25±1℃の暗所で最長 28 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

試験期間中、いずれの pH においても、試験液中に親化合物が 99% TAR 以上で検出された。試験液中に分解物は検出されず、親化合物は安定であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]テブコナゾールを、pH7.0 の滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液) に 22.2 mg/L となるように加え、平均温度 24℃ で自然太陽光を最長 30 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

光照射試料の試験液中には、親化合物が 94% TAR 以上検出され、親化合物は安定であった。推定半減期は 590 日と算出された。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (滅菌及び非滅菌自然水)

[phe-¹⁴C]テブコナゾール及び[tri-¹⁴C]テブコナゾールを、滅菌自然水及び非滅菌自然水に約 0.375 mg/L となるように加え、25℃ でキセノンランプを 18～53 日間にわたって照射し、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水における 18 日後の親化合物の残留量は、51.6% TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 63.7% TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区) であった。非滅菌自然水における同時期 (19 日後) の親化合物の残留量は、33.0% TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 22.8% TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区) で、親化合物の分解速度は滅菌水中の方が遅く、親化合物の分解には非生物的分解のほか微生物も関与することが示唆された。

二酸化炭素の生成量は、ヘッドスペース及び試験液中の溶存量を併せると、滅菌自然水で 18 日後に 4.4% TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 0.4% TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区)、非滅菌自然水で 26 日後に 18.0% TAR ([phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区) 及び 1.0% TAR ([tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区) であった。

親化合物の推定半減期は、滅菌自然水で 20～30 日、非滅菌自然水で 9～15 日と算出された。

非滅菌自然水中での主な分解物として、[tri-¹⁴C]テブコナゾール処理区では、M20 (最大 21.0% TAR)、M21 (最大 14.3% TAR)、M23 (最大 14.0% TAR) 及び二酸化炭素 (最大 53.6% TAR) が検出され、M20 及び M21 は [phe-¹⁴C]テブコナゾール処理区にも認められた。その他に M1、M4、M12 及び M14 が少量 (2% TAR 以下) 認められた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰壤土（長野）及び沖積壤土（奈良）を用いて、土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。（参照 2）

表 1 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰壤土	11
		沖積壤土	11
圃場試験	588 g ai/ha	火山灰壤土	13
		沖積壤土	25

1) 容器内試験では原体、圃場試験では 23.5% 乳剤を使用。

6. 作物等残留試験

国内において、小麦、大麦、野菜及び果物等を用いて、テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。参考として、小麦の一部において代謝物 M24 及び M26 の分析も行われた。

結果は別紙 3 に示されている。テブコナゾールの最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）で認められた 38.9 mg/kg であった。（参照 2）

海外において、野菜、果物等を用い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。海外の試験におけるテブコナゾールの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したとうがらし（葉）の 8.95 mg/kg であった。（参照 9、13）

作物残留試験成績に基づき、テブコナゾールを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 2 に示されている（別紙 5 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テブコナゾールが最大の残留量を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 2 食品中より摂取されるテブコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	101	60	80	88

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、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 2）

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 3 雌 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動性の低下、 5,000mg/kg 体重で雌 1 例死亡
	一般状態 (Irwin 法)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	行動抑制、 1,500 mg/kg 体重 で 1 例死亡
	自発運動 (回転カゴ 法)	ICR マウス	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動量の 低下
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	500	1,500	一過性の低 下
呼吸循環系	呼吸数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	一過性の下 降後上昇
	心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3~4		500	1,500	心拍数の増 加
	呼吸・ 血圧・ 心拍	日本 白色種 ウサギ	雄 3~4	0、150、500、 1,500 (静注) (麻酔)	500	1,500	呼吸は亢進 後抑制、血 圧、心拍減 少
	心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3~4		1,500	-	特異的変化 なし
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	-	影響なし
体性神経系	腓腹筋 収縮	SD ラット	雄 3~4	0、1,500、 5,000 (経口) (麻酔)	5,000	-	影響なし
	筋弛緩 (傾斜 板法)	SD ラット	雄 5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	落下限界角 度の減少傾 向
消化管	生体位腸 管	日本 白色種 ウサギ	雄 3~4	0、150、500、 1,500 (経口) (麻酔)	1,500	-	影響なし

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
	炭末輸送能	SD ラット	雄 5 0、150、500、1,500、5,000 (経口)	500	1,500	炭末移動の増加
	胆汁排泄	SD ラット	雄 3 0、150、500、1,500、5,000 (経口) (麻酔)	500	1,500	胆汁排泄量の増加
腎機能	尿排泄	SD ラット	雄 5 0、150、500、1,500、5,000 (経口)	150	500	pH の低下、尿量の減少 1,500mg/kg 体重で1例、5,000mg/kg 体重で全例死亡
血液	溶血	SD ラット	雄 5 0、150、500、1,500、5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
	血液凝固時間	SD ラット	雄 5 0、150、500、1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	PTT の延長

- : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブコナゾールのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒツジを用いた経口投与による急性毒性試験及びラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による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 2~4、6)

表 4 急性毒性試験結果概要

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 雌雄各 5 匹	4,000	1,700	鎮静、消瘦、歩行異常等
	Wistar ラット (絶食) 雌雄各 5 匹	>5,000	3,930	活動性低下、呼吸困難、 運動能不全、歩行 異常等
	Wistar ラット (非絶食) 雌雄 5 又は 10 匹	4,260	3,350	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,800	>5,000	鎮静、歩行異常

	NMRI マウス (絶食) 雌雄各 5 匹	1,620	3,020	活動性低下、呼吸困難等
	NZW ウサギ (絶食) 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	摂餌量低下
	ビーグル犬 ¹⁾	625~1,250		ND
	ヒツジ ¹⁾	625~1,250		ND
腹腔内	Wistar ラット 雌雄 5 又は 10 匹	751	395	活動性低下、呼吸困難、 運動能不全、歩行異常等
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	中毒症状はみられない
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	中毒症状はみられない
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (エアロゾル) (粉体)	LC ₅₀ (mg/L)		中毒症状はみられない
		>0.37 >5.09	>0.37 >5.09	
	Wistar ラット (雌雄、匹数不明) (4hr×1回) (6hr×5回)	>0.82 >0.24	>0.82 >0.24	活動性低下

(2) 急性神経毒性試験

Fischer ラット(一群雌雄 12 匹)を用いた単回経口投与(雄: 0、20、50、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、雌: 0、20、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群で雄 6 例及び 500 mg/kg 体重投与群で雄 1 例に死亡が認められた。

機能観察検査(FOB)では、500 mg/kg 体重以上の投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上の投与群の雌に、オープンフィールドでの活動性増加、ケージ内での立ち上がり回数増加等がみられ、運動能・移動運動能検査では、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。本試験では検体投与による神経行動学的影響は認められたが、回復性があり、神経組織に対する異常所見は認められなかった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施され

た。眼に対する刺激性は軽度で、皮膚刺激性は認められなかった。

Hsd Poc:DH、PIRBRIGHT WHITE W 58、DHPW 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 2~4、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌雄で肝臓及び脾臓の重量増加、肝臓の *N*-DEM、*O*-DEM 活性及び P-450 量の増加 (可逆的) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、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。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄各 1 例に死亡、雄に体重増加抑制及び肝薬物代謝酵素 (P-450, *N*-DEM) の誘導、400 ppm 以上投与群の雌に体重増加抑制及び副腎束状帯の細胞質内空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (34.8 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (10.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

(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、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で、雌雄に消瘦傾向、体重増加抑制、水晶体混濁、ALP 活性の上昇、*N*-DEM 活性及び P-450 量の増加、脾絶対及び比重量¹増加、雄に脾のヘモジデリン沈着増加、雌に肝のヘモジデリン沈着増加、副腎の束状帯細胞の空胞化等がみられ、1,000 ppm 投与群の雌雄においても消瘦傾向及び体重増加抑制がみられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 8.3 mg/kg 体重/日、雌: 8.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、100、400 及び 1,600 ppm)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:29.2 mg/kg 体重/日、雌:34.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21日間亜急性吸入毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた吸入(原体:1.2、10.6 及び 156 mg/m³、6 時間/日、5 日/週)による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、156 mg/m³ 投与群の雌雄に粗毛及び肝臓の *N*-DEM 活性の上昇が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10.6 mg/m³ であると考えられた。(参照 2~4、6)

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 5~6 匹)を用いた経皮(原体:0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる変化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である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4、6)

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)①

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、40、200 及び 1,000(1-39 週)/2,000(40-52 週) ppm)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,000/2,000 ppm 投与群で、雌雄に ALP 活性、*N*-DEM 活性及びトリグリセリド濃度の上昇が、雌に水晶体の変化(混濁または又は星芒)及び副腎束状帯細胞の空胞化の増加がみられ、200 ppm 投与群の雌においても水晶体と副腎の変化が認められた。

本試験において、1,000/2,000 ppm 投与群の雄で ALP 活性の上昇等が、200 ppm 以上投与群の雌で水晶体混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm(7.2 mg/kg/日)、雌で 40 ppm(1.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2~4、6)

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

前述 (11.(1)) の試験における無毒性量の 40 ppm より高い無毒性量を確認するために、投与量として 0、100 及び 150 ppm を設定して、ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄に副腎束状帯細胞の軽微な肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.96 mg/kg 体重/日、雌: 2.94 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 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。

1,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、雌に脾のヘモジデリン沈着及び肝のクッパー細胞の色素沈着の発生頻度の増加、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞の増殖性病変 (過形成と腫瘍の合計) の発生頻度の増加、300 ppm 群の雌で 21 週から軽度ながら有意な体重増加抑制がみられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞の増殖性病変が、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: 5.3 mg/kg 体重/日、雌: 7.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

(4) 21 か月間発がん性試験 (マウス) ①

NMRI マウス (一群雌雄各 50 匹; 中間検査用 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60 及び 180 ppm) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

本試験において、180 ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、180 ppm 投与群の雌雄で肝臓に空胞化 (脂肪蓄積) の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 18.2 mg/kg 体重/日、雌: 26.1 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)

(5) 21 か月間発がん性試験 (マウス) ②

NMRI マウス (一群雌雄各 50 匹; 中間検査用 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500 及び 1,500 ppm) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施され、毒性作用量での発がん性が検討された。

1,500 ppm 投与群の雄に肝細胞腺腫及び肝癌、雌に肝癌の発現頻度の増加が認められた。500 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査の肝障害関連項目の変化、肝臓に単細胞壊死及び空胞化 (脂肪化) が認められ、1,500 ppm 投与群でより強い肝への障害が観察された。(参照 2~4)