

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

<sup>§</sup> : 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 囚）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 囚）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"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>・有棘赤血球の出現</li> <li>・ALP 及び T.Bil 増加</li> <li>・TP 及び Alb 低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎及び副腎比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・TP 及び T.Chol 低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着</li> </ul>
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 囚）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帶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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性及び小葉中間帶肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・甲状腺及び上皮小体比重量増加</li> <li>・甲状腺の限局性のう胞状過形成</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞腫瘍 (腺腫又は癌) の僅かな増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性及び小葉中間帶肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・甲状腺及び上皮小体比重量増加</li> </ul>
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		・肝腫脹 ・肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）の発生頻度增加
650 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝腫脹	・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度增加
200 ppm 以上	・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度增加	
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、摂食量低下、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、病理組織学的变化（小葉中心性～中間帶肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺ろ胞細胞肥大、副腎球状帶肥大）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、F<sub>1</sub> 雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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つた。（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	・死亡	・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	・体重増加抑制 ・脱毛、糞量減少	・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	・死亡数增加 ・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 四)に [phe-<sup>14</sup>C] 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つた。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つた。

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つた。(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 四)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 四: 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

腺のび漫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 T<sub>4</sub> 減少 (47~66%) が認められた。さらに、3,200 ppm 投与群では、T<sub>4</sub> のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄増加 (2 倍)、T<sub>4</sub> を基質とする肝ミクロゾームウリジンニ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、T<sub>4</sub> 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 囚) 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 囚) 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-デアルキラーゼ (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 囚、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 囚) では、800 ppm 投与群で妊娠 19~21 日における 17 $\beta$ 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、プログステロン濃度は逆に対照群より高かったため、17 $\beta$ エストラジオール/プログステロン比 (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  $17\beta$ -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  $17\beta$ -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  $11\beta$ -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考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そぎていること、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) <sup>1)</sup>						参考資料 (農薬抄録)
			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 : 0、1.3、5.1、25.3、103 雌 : 0、1.5、6.3、31.1、124	雄 : 1.3 雌 : 1.5  肝細胞肥大ないし空胞化	雄 : 5.1 雌 : 6.3  肝及び甲状腺肥大等	雄 : 1.3 雌 : 6.3  肝細胞肥大ないし空胞化	1.3  肝細胞肥大ないし空胞化	雄 : 1.3 雌 : 6.3  肝細胞肥大又は空胞化	雄 : 1.3 雌 : 6.3  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  肝細胞肥大及び空胞化等  (800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加)	雄 : 3 雌 : 4  肝細胞肥大及び空胞化等  (800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加)	雄 : 2.91 雌 : 3.89  肝細胞肥大及び空胞化等  (800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加)	3.53  肝細胞肥大及び空胞化等	雄 : 3.03 雌 : 4.02  肝細胞空胞化等 (800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加)	雄 : 3.03 雌 : 4.02  雌雄 : 肝細胞空胞化等 (800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度増加)	
	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 <sub>1</sub> 雄 : 0、0.6、5.8、61.3 F <sub>1</sub> 雌 : 0、0.6、6.4、66.4	親動物及び児動物 : 4  体重增加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	親動物及び児動物 : 4  体重增加抑制等 (繁殖能に対する影響なし)	親動物及び児動物 雄 : 5.8 雌 : 6.4  繁殖毒性 雄 : 61.3 雌 : 6.4  体重增加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	0.6  繁殖毒性 : 6.3  肝絶対・比重量增加 (雌に繁殖能に対する悪影響あり)	親動物及び児動物 : P 雄 : 6.1. P 雌 : 6.9 F <sub>1</sub> 雄 : 5.8 F <sub>1</sub> 雌 : 6.4  親動物 : 体重增加抑制等 児動物 : 死産児数增加等	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄 : 6.1 P 雌 : 6.9 F <sub>1</sub> 雄 : 5.8 F <sub>1</sub> 雌 : 6.4  親動物 : 体重增加抑制等 児動物 : 死産児数增加等	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄 : 6.1 P 雌 : 6.9 F <sub>1</sub> 雄 : 5.8 F <sub>1</sub> 雌 : 6.4  親動物 : 体重增加抑制等 児動物 : 死産児数增加等
	発生毒性 試験	0、30、75、150	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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)	母動物及び胎児 : 30  母動物 : 体重增加抑制等 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) <sup>1)</sup>						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  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	
		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	雄 : 1.28 雌 : 1.59  雌雄 : 肝細胞肥大及 び空胞化発生頻度增 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)	
		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  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 び漫性肝細胞肥大等	雄: 3.30 雌: 3.48 雌雄: び漫性肝細胞肥大等	
		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 体重增加抑制及び肝細胞色素沈着	雄: 5.2 雌: 5.2 幹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-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3H-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-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3H-フラニミン
D	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
E(E3、E4)	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)エチル]- $\alpha$ -(3又は4-ヒドロキシフェニル)-1H-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-(1H-1,2,4-トリアゾール-1イルメチル)-2-3H-フラノン
G	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-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-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3H-フラニミン
I	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)エチル]- $\alpha$ -(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
J	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)ヒドロキシエチル]- $\alpha$ -(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
K	$\alpha$ -[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)エチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
L	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- $\alpha$ -(4-ヒドロキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
M	$\alpha$ -[2-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)オキソエチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
N	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル
O	$\alpha$ -[2-(4-クロロフェニル)-2-(スルフォキシ)エチル]- $\alpha$ -フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリルカリウム塩
P	$\alpha$ -(ヒドロキシメチル)- $\alpha$ -フェニル-4-クロロベンゼンブタンニトリル
Q	1H-1,2,4-トリアゾール
R	2-アミノ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸
S	2-(1H-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 <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
E/P 比	17 $\beta$ エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (= $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP))
Glob	グロブリン
His	ヒスタミン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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-デアルキラーゼ
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	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 <sub>max</sub>	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



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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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*		
	8			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*		
オレンジ (果実全体) 1992-1997年	2	280 <sup>SC</sup>	3	0	0.342	0.170	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.176*		
				15	0.518	0.480	0.010	0.008	<0.003	<0.003	0.491*		
	14			26-30	0.303	0.281	0.011	0.007*	<0.003	<0.003	0.291*		
				59-60	0.450	0.399	0.012	0.011	<0.003	<0.003	0.413*		
レモン (果実全体) 2000年	5	280 <sup>SC</sup>	3	0	0.659	0.238	0.008	0.007*	0.151	0.020*	0.265*		
ピーナッツ (種子) 1991-1997年	10 3	140 <sup>SC</sup>	8	14 15	0.035 0.048	0.009* 0.020*	/	/	/	/	/		
ブルーベリー (果実) 1996-1998年	9	105 <sup>WP</sup>	5	25-35	0.15	0.063	0.01	0.01*	0.03	0.012*	0.085*		
グラントベリー (果実) 1998年	5	210 <sup>WP</sup>	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。



<参考>

- 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 フエンブコナゾール（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 フエンブコナゾール 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 フエンブコナゾール：「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 フエンブコナゾール（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 フエンブコナゾール（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