

# 農薬評価書

# フェンブコナゾール

(第2版)

2008年7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.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄.....	8
(3) 体内分布.....	9
(4) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) もも.....	10
(2) 小麦.....	10
(3) らっかせい.....	10
(4) てんさい.....	11
(5) 推定代謝経路.....	11
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 土壌中運命試験（好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌）.....	11
(2) 土壌吸着試験.....	12
4. 水中運命試験.....	12
(1) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	12
(2) 加水分解試験（緩衝液）.....	12
5. 土壌残留試験.....	12
6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	13
8. 急性毒性試験.....	14
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).....	15
(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).....	16
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ヵ月間発がん性試験(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).....	19
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).....	23
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.....	34

<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 農林水産省より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）（参照8）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準（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9）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照10）
- 2006年 10月 10日 第1回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照11）
- 2006年 10月 16日 第5回農薬専門調査会幹事会（参照12）
- 2006年 12月 25日 第2回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照13）
- 2007年 2月 1日 追加資料受理（参照14）
- 2007年 2月 19日 第11回農薬専門調査会幹事会（参照15）
- 2007年 3月 1日 第180回食品安全委員会（報告）
- 2007年 3月 1日より3月30日 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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 4月 26日 第186回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照16）
- 2007年 8月 20日 関係書類の接受（参照17）
- 2007年 12月 12日 残留農薬基準告示（参照18）

—第2版関係—

- 2008年 1月 30日 農林水産省より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0212001号）、関係書類の接受（参照19、20）
- 2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）（参照21）
- 2008年 6月 24日 第40回農薬専門調査会幹事会（参照22）
- 2008年 7月 2日 農薬専門調査会座長より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に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006年12月21日から)

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

\* : 2007年2月1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  
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  
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 真  
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

(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

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

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

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

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

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (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  
白井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
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  
中澤憲一  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

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  
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、各種評価書等 (農薬抄録、JMPR レポート、米国 EPA Federal Register、Health Canada Regulatory Note、豪州 NRA 評価書) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、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)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット、マウス)、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)、遺伝毒性試験等である。

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メカニズム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最小値は、マウスを用いた 18 ヶ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、より長期の 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、この差は用量設定の違いによるものであると考えられることから、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考えた。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

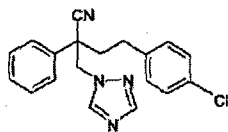
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>

### 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始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：てんさい）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 レポート (1997 年)、米国 EPA Federal Register (2005 年)、Health Canada Regulatory Note (2003 年) 及び豪州 NRA 評価書 (2002 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  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]フェンブコナゾール) 及びトリアゾール環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの ([tri- $^{14}\text{C}$ ]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) 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フェンブコナゾールを低用量 (1 mg/kg 体重) または高用量 (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 2、3)

#### (2) 排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フェンブコナゾールを低用量または高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与及び反復経口投与 (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、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- $^{14}\text{C}$ ]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。

また、胆管カニューレを施した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]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。全体として、87.7～91.1%TAR が吸収された。(参照 2、3)

### (3) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 3～4 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールを低用量または高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与及び反復経口投与し、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 µg/g) 及び腎臓 (約 0.02 µg/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 µg/g、雌 : 4.98 µg/g)、腎臓 (雄 : 0.767 µg/g、雌 : 1.23 µg/g) 及び副腎 (雄 : 0.627 µg/g、雌 : 2.09 µg/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 µg/g、副腎 : 69.5～71.8 µg/g 及び脂肪 : 52.5～69.1 µg/g)、その後は投与 96 時間後まで低下した。(参照 2、3)

### (4) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に低用量または高用量で単回経口投与、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、酸化または加水分解なら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 2、3)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) もも

もも（品種：Red Haven）に、[phe-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールを 215 g ai/ha、または[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールを 384～407 g ai/ha、または[tri-<sup>14</sup>C]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、籾殻及び種子を用いた植物体内運命試験が実施された。

麦わら及び籾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には、標識体により大きな差が認められ、[tri-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾール処理小麦で 10 倍以上高かった。[tri-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールまたは[tri-<sup>14</sup>C]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、糖抱合体などが認められた。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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]フ

フェンブコナゾール処理子実の残留放射能は[phe-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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 4 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 2)

### 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-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールまたは[tri-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールを、シルト質埴壤土(米国 Lawrenceville、土壤 I)及び砂壤土(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-<sup>14</sup>C]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 CO<sub>2</sub>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-<sup>14</sup>C]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 CO<sub>2</sub>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。土壌 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。

嫌氣的土壌では、30 日間の好氣的熟成期間終了時において、[phe-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールの 2.5~3.2%TRR、[tri-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールの 0.06~0.1%TRR が CO<sub>2</sub> に無機化された。60 日後の両土壌から、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 が検出された。土壌 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。

無菌土壌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 2)

## (2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（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）を用いた土壌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 2)

## 4. 水中運命試験

### (1) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[phe-<sup>14</sup>C]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 2)

### (2) 加水分解試験（緩衝液）

[tri-<sup>14</sup>C]フェンブコナゾールを用いた pH 5、7 及び 9 の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 2)

## 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。

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 2)

表 1 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	フェンブコナゾール
圃場試験	176 g ai/ha	火山灰埴壤土	26 日
		洪積埴壤土	21 日
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰埴壤土	81 日
		洪積埴壤土	30 日

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。(参照 2)

フェンブコナゾールを暴露評価対象物質とした際に、今回申請されたてんさいを含む、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)。

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)	高齢者 (65 歳以上) (体重 : 54.2 kg)	妊婦 (体重 : 55.6 kg)	小児 (1~6 歳) (体重 : 15.8 kg)
摂取量 (µg/人/日)	152	157	146	116

## 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 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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	>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	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	>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	$4 \times 10^{-7}$ 、 $4 \times 10^{-6}$ 、 $4 \times 10^{-5}$ 、 $4 \times 10^{-4}$ g/ml (in vitro)	$4 \times 10^{-7}$ g/ml	$4 \times 10^{-6}$ 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	0、25、50、100、200、400 (皮下)	400	>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	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	$>10^{-3}$ 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	>20	血液凝固への影響なし

\*：約30分間隔で累積的に投与。

## 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2、3、5)

表4 急性毒性試験結果概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (mg/L)		暴露中にわずかな興奮状態、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
		>2.10	>2.10		
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 2、3、4)

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 2、4、6)

## 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ないし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 2、5、6)

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 <sup>1</sup> 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

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。



れた。(参照 2、6)

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 (有意差なし) ・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	

### (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 2~6)

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	・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)	・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	・肝絶対・比重量増加 (400 ppm では有意差なし) ・び慢性肝細胞肥大	・肝絶対・比重量増加 (400 ppm では有意差なし) ・び慢性肝細胞肥大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (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 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~6)

## 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)

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 2、3、5)

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・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・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 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・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絶対・比重量増加、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わずかだが有意な増加が認められた。(参照 2~6)