

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンブコナゾールに係る食品健康影響評価（平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718036 号）については、平成 18 年 12 月 25 日に開催された第 2 回農薬専門調査会確認評価第一部会（座長：三枝順三）及び平成 19 年 2 月 19 日に開催された第 11 回農薬専門調査会幹事会（座長：鈴木勝士）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. フェンブコナゾールに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

農薬専門調査会の審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）も合わせて公開する。

1) 募集期間

平成 19 年 3 月 1 日（木）開催の食品安全委員会（第 180 回会合）終了後、平成 19 年 3 月 30 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

フェンブコナゾールに係る食品健康影響評価
に関する審議結果について（案）

平成 18 年 2 月 27 日付け厚生労働省発食安第 0227002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718036 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンブコナゾールに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

フェンブコナゾールの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

フェンブコナゾール

2007年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・ 要約	5
 I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
 II. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態(ラット)	7
(2) 排泄	7
(3) 体内分布	7
(4) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	9
(1) 土壌中運命試験(好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌)	10
(2) 土壌吸着試験	10
4. 水中運命試験	10
(1) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)	10
(2) 加水分解試験(緩衝液)	11
5. 土壌残留試験	11
6. 作物残留試験	11
7. 一般薬理試験	11
8. 急性毒性試験	12
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	12
10. 亜急性毒性試験	12
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	12
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	13
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	13
(4) 28日間反復経皮毒性試験(ラット)	13

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	13
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	13
(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	14
(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	14
12. 生殖発生毒性試験	15
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	15
(2) 発生毒性試験(ラット)	15
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	15
13. 遺伝毒性試験	16
14. その他の試験	16
(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.....	16
(2) 発生毒性試験(ウサギ、追加試験)	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	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)	18
(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定試験	18
Ⅲ. 総合評価	20
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	
・ 別紙2:検査値等略称	
・ 別紙3:作物残留試験成績	
・ 参照	

<審議の経緯>

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	同接受（参照2,7）
2006年	5月18日	食品安全委員会第143回会合（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設定（暫定基準）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）、同接受（参照9）
2006年	7月20日	食品安全委員会第153回会合（要請事項説明）（参照10）
2006年	10月10日	農薬専門調査会確認評価第一部会第1回会合（参照11）
2006年	10月16日	農薬専門調査会幹事会第5回会合（参照12）
2006年	12月25日	農薬専門調査会確認評価第一部会第2回会合（参照13）
2007年	2月1日	追加資料受理（参照14）
2007年	2月19日	農薬専門調査会幹事会第11回会合（参照15）
2007年	3月1日	食品安全委員会第180回会合（報告）

<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)	(2006年12月21日から)
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	本間清一
見上 彪	本間清一	*2007年2月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）	太田敏博	津田修治
廣瀬雅雄（座長代理）	大谷 浩	津田洋幸
赤池昭紀	小澤正吾	出川雅邦
石井康雄	小林裕子	長尾哲二
泉 啓介	三枝順三	中澤憲一
上路雅子	佐々木有	納屋聖人
臼井健二	高木篤也	成瀬一郎
江馬 眞	玉井郁巳	布柴達男
大澤貫寿	田村廣人	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

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「フェンブコナゾール」(IUPAC: (RS)-4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ブチロニトリル) 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)、土壤中運命、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、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、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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。

各試験の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で得られた1.28mg/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1.3mg/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3.03mg/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ADIの根拠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3.03mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.03mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(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-(1*H*-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-(1*H*-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-1*H*-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-1*H*-1,2,4-triazol-1-propanenitrile

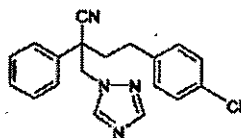
4. 分子式

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。2005年12月現在、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おり、日本では2001年4月26日に初めて農薬登録され、2005年1月20日にダウ・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がなされている。

加えて、2007年1月26日に同社によりいわゆるインポートトレランスの申請がなされ、参照14の資料が提出されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

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}C で標識したもの (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) 薬物動態 (ラット)

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 1 及び 100mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。血漿中の $T_{\max}$ は、1mg/kg 体重投与群では雌雄ともに 3 時間、100mg/kg 体重投与群雄では 3 時間、雌では 6 時間であった。 $C_{\max}$ は、1mg/kg 体重投与群では雄 0.049 $\mu\text{g/g}$ 、雌 0.090 $\mu\text{g/g}$ 、100mg/kg 体重投与群では雄 13.1 $\mu\text{g/g}$ 、雌 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}C -フェンブコナゾールを低用量 (1mg/kg 体重、単回経口及び静脈内)、高用量 (100mg/kg 体重単回経口) 及び反復経口 (非標識体 10ppm、14 日間混餌投与の後、1mg/kg 体重単回) 投与し、排泄試験が実施された。

低用量投与群では、経口及び静脈内投与後急速に排泄され、96 時間までには尿中に 6.67~10.2% TAR (TAR: 総処理放射能)、糞中に 77.2~91.4% TAR が排出された。投与放射能の大部分は糞中に排泄され、また静脈内投与直後に糞から検出されたことから、胆汁排泄が ^{14}C -フェンブコナゾールの主要排泄経路であるものと推測された。

高用量投与群では、投与後 96 時間までに尿中に 5.46~12.6% TAR、糞中に 75.6~76.7% TAR が排泄され、排泄は低用量投与群より緩慢であり、雌では尿中の排泄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 時間までに尿中に 7.63~9.98% TAR、糞中に 82.3~83.7% TAR が排出され、排泄プロファイルは単回投与の場合と類似していた。

また、胆管カニユーレを施した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に phe- ^{14}C -フェンブコナゾールを 1mg/kg 体重単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。投与後 3 日までに胆汁中には 79.1~87.1% TAR が排泄され、そのうち 64.2~85.8% TAR が投与後 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- ^{14}C -フェンブコナゾールを低用量 (1mg/kg

体重、単回経口及び静脈内)、高用量(100mg/kg 体重単回経口)及び反復経口(非標識体 10ppm、14 日間混餌投与の後、1mg/kg 体重単回)投与し、96 時間後に解剖して臓器・組織中の放射能濃度を測定した。また、新たに設けた 100mg/kg 体重投与群 12 匹を、投与後 1、6、24、48 時間後に 3 匹ずつ解剖し、放射能濃度を測定した。低用量投与群では、いずれの経口及び静脈内投与群においても、96 時間後における組織中の放射能濃度は肝(約 0.1 µg/g)及び腎(約 0.02 µg/g)を除いてほとんど検出されなかった。高用量投与群では、投与後 96 時間においても組織中の放射能濃度は高く、肝(雄 3.60、雌 4.98 µg/g)、腎臓(雄 0.767、雌 1.23 µg/g)及び副腎(雄 0.627、雌 2.09 µg/g)で最も高かった。経時的に解剖した 100mg/kg 体重投与群では、投与 6 時間後に組織中の放射能濃度が最高に達し(肝 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 時間後まで引き続き低下した。(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(1mg/kg 体重単回経口)、高用量(100mg/kg 体重単回経口)及び反復経口(非標識体 10ppm、14 日間混餌投与の後、1mg/kg 体重単回)投与し、投与後 2 日間に採取した糞、尿及び胆汁における、フェンブコナゾールの代謝物同定・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、5.77~14.2% TAR、0.92~2.57% TAR 及び 9.92~24.5% 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 2.42~6.64% TAR、2.13~4.60% TAR 及び 0.71~2.57% TAR であった。

酢酸エチル抽出物からは親化合物(2.18~36.7% TAR)の他に、主に水酸化及び酸化代謝物が検出され、主要代謝物は、H(5.28~14.7% TAR)、I(1.61~10.5% 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、群間で全体的な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。以上の結果より、フェンブコナゾールは、酸化/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明らかとなった。(参照 2,3)

2. 植物体内運命試験

phe-¹⁴C-フェンブコナゾール及び tri-¹⁴C-フェンブコナゾールを用い、もも(Red Haven 種)、小麦(Tyler 種)、らっかせい(Florigiant 種)及びてんさい(SS181 種)における植物体内運命試験が実施された。

もも試料は、phe-¹⁴C-及び tri-¹⁴C-フェンブコナゾールをそれぞれ 215 g ai/ha 及び 204 g ai/ha の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使用した。もも果実で同定された完全な骨格を有する残

留化合物は親化合物とラクトン体(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からも同様にそれぞれ 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。

小麦試料は、phe-¹⁴C-及び tri-¹⁴C-フェンブコナゾールをそれぞれ 384~407 g ai/ha 及び 457~515 g ai/ha の用量で 2 回散布し、最終散布 39 日後に収穫した小麦の麦わら、籾殻及び種子を使用した。麦わら及び籾殻に認められた総残留放射能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。ほとんどが親化合物(3.67~11.8 mg/kg、57.9~64.9%TRR)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-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ほぼ 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。

らっかせい試料は、phe-¹⁴C-及び 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、4 回散布し、最終散布 28 日後に収穫したらっかせいのつる(茎葉)、殻及び子実を使用した。つる及び殻に認められた総残留放射能 TRR 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、主要代謝物として親化合物、代謝物 N 及び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代謝物であった。なお、tri-¹⁴C-フェンブコナゾール処理殻では、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)、大部分(88.1%TRR、3.50 mg/kg)は R で、残りの 1.85%TRR(0.074 mg/kg)が 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。

てんさい試料は、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 日後に収穫したてんさいの茎葉及び根部を使用した。てんさいでは、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 Ba、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。

代謝経路は 4 つの作物ともほぼ同様であり、主要な代謝経路は 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

(2) 加水分解試験（緩衝液）

tri-¹⁴C-フェンブコナゾールを用い、pH5、7 及び 9 の緩衝液における加水分解試験が実施された。

その結果、試験 30 日後まで、フェンブコナゾールの平均回収率は pH5、7 及び 9 でそれぞれ 99.1、99.3 及び 98.7%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 2210 日、3740 日及び 1340 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 ¹⁾	土壌	フェンブコナゾール
圃場試験	176g ai/ha	火山灰埴壤土	26 日
		洪積埴壤土	21 日
容器内試験	0.2mg/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）

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 2 に示している。（参照 2）

表 2 フェンブコナゾール一般薬理試験概要

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)	マウス	雄 5 雌 5	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 (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

(1) 土壌中運命試験（好氣的、嫌氣的及び無菌的土壌）

phe-¹⁴C-フェンブコナゾール及び tri-¹⁴C-フェンブコナゾールを、シルト質埴壌土（米国 Lawrenceville、土壌 I）及び砂壌土（Pasquotank、土壌 II）に 1ppm の濃度で処理し、土壌中運命試験が実施された。なお、代謝物の同定・定量には 30 ppm の濃度で処理した土壌を用いた。

好氣的土壌では、phe-¹⁴C-フェンブコナゾールの試験において、土壌 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 CO₂ に無機化され、土壌 II でも 20.9～21.5%TRR が無機化された。分解物は、両土壌から親化合物、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（14 日目）、7.92（240 日目）、4.73（181 日目）及び 7.88%TAR（120 日目）であった。tri-¹⁴C-フェンブコナゾールの試験では、両土壌において処理後 363 日までに回収された放射能の 1.23～1.52%が CO₂ に無機化された。分解物は、両土壌から親化合物、分解物 Ba、Bb、N 及び Q が同定され、最も高い値は 96.3（14 日目）、9.97（240 日目）、7.46（90 日目）、6.87（120 日目）及び 13.6%TAR（363 日目）であった。土壌 I 及び II における半減期は、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-¹⁴C-フェンブコナゾールの 2.49～3.23%TRR、tri-¹⁴C-フェンブコナゾールの 0.06～0.1%TRR が CO₂ に無機化された。分解物は、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、1.06～4.00 及び 3.20～5.32%TAR が検出された。土壌 I 及び II における半減期は、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

フェンブコナゾールの土壌吸着試験が 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）を用いて実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数は $K_{\text{Fads}}=9.6\sim27.6$ 、有機炭素含量による補正吸着係数は $K_{\text{Fadsoc}}=615\sim3710$ 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-¹⁴C-フェンブコナゾールを用い、pH7 のリン酸緩衝液及び自然水における水中光分解試験が実施された。

pH7 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、半減期は 1280 日と計算された。これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 1050 日であった。

自然水では、照射後 30 日で、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（ただし処理放射能の 10%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、半減期は 86.7 日と計算された。これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 70.8 日であった。（参照 2）

	体温	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	ウサギ	雄 3	0.63, 1.25, 5, 10 (静脈内・累積的)	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	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	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)	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	ウサギ	雄 3	1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 (静脈内・累積的)	2.5	5	筋収縮の増強
血液系	溶血性	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	ウサギ	雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	>20	血液凝固への影響なし

8. 急性毒性試験

フェンブコナゾールの急性毒性試験が実施された。SD ラットの急性経口、経皮及び ICR マウスの急性経口 LD₅₀ は、雌雄とも >5000mg/kg 体重であった。SD ラットの急性吸入 LC₅₀ は雌雄とも >2.10mg/L であった。(参照 2,3,5)

ICR マウスを用いた、フェンブコナゾールの代謝物 Ba、Bb の急性毒性試験が実施された。急性経口 LD₅₀ は、雌雄とも >5000mg/kg 体重であった。(参照 2,3,5)

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。その結果、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 系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。その結果、皮膚感作性は陰性と判断された。(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, 1600 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1600ppm 投与群雄で体重増加抑制、摂餌量減少、TG 低下、同群雌で体重増加抑制、摂餌量減少、GGT 及び T.Chol の増加が認められた。400ppm 以上投与群雌雄

で肝比重量¹増加、80ppm 以上投与群雄及び 400ppm 以上投与群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。

本試験の無毒性量は雄 20ppm(1.3 mg/kg 体重/日)、雌 80ppm (6.3mg/kg 体重/日)であると判断された。(参照 2,5,6)

(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 : 0,20,60,180,540ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

540ppm 投与群雌雄で門脈周辺及び小葉周辺帯肝細胞空胞化、ALT 及び AST の増加 (雄で有意) が認められた。180ppm 以上投与群雄及び 540ppm 投与群雌で肝絶対・比重量の増加が認められた。60ppm 以上投与群雄及び 180ppm 以上投与群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。

本試験の無毒性量は雄 20ppm (3.8 mg/kg 体重/日)、雌 60 ppm(17.6mg/kg 体重/日)であると判断された。(参照 2,6)

(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 : 0,30,100,400,1600 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が行われた。

1600ppm 投与群雌雄で体重減少、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、MCV 及び MCH の増加、ALP 増加、ALT 増加 (雄で有意差なし)、雄で TG 増加、雌で RBC 減少、Plate 増加、GGT 増加が認められた。雌では TP、Alb 及び Glob の減少も認められたが、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。400ppm 以上投与群雌雄で肝絶対重量・比重量の用量相関性の増加 (400ppm 投与群では有意差なし) 及び、びまん性肝細胞肥大が認められた。また 1600ppm 投与群雄では軽微～軽度の多発性肝細胞空胞化巣が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄 3.30 mg/kg 体重/日、雌 3.48mg/kg 体重/日)であると判断された。(参照 2~6)

(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 (水懸濁液 : 62.5,250,1000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間反復経皮毒性試験が行われた。

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、雌雄で 1000 mg/kg 体重/日であると判断された。(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 : 0,15,150,1200 ppm) 投与

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

による1年間慢性毒性試験が行われた。

1200 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、ALP 増加、TP 減少、肝絶対・比重量の増加、肝細胞肥大及びリポフスチン沈着、また雄で有棘赤血球の出現、Alb 低下、T.Bil 増加、腎及び副腎比重量の増加、雌で T.Chol 低下が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 150 ppm (5.2mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2,3,5)

(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, 800ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われた。

800 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大、肝細胞空胞化並びに甲状腺/上皮小体比重量の増加、雄で甲状腺の限局性のう胞状過形成の増加及び濾胞細胞腫瘍 (腺腫または癌) の僅かな増加、雌で T.Chol の増加が認められた。なお、雄で認められた濾胞細胞腺腫及び癌ともに、発生頻度は本系統のラットにおける背景対照データの範囲内であった。

本試験の無毒性量は雌雄とも 80 ppm (雄: 3.03mg/kg 体重/日、雌: 4.02mg/kg 体重/日) であると判断された。

また、本試験における雄ラットの最高用量 800ppm が最大耐量に達しておらず、EPA からの提案により、800 及び 1600ppm を SD ラット (一群雄各 60 匹) に混餌投与して再度試験を実施した。その結果、800 及び 1600ppm 投与群に肝絶対・比重量の増加、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が、1600ppm 投与群に体重増加抑制、甲状腺/上皮小体絶対・比重量の増加、甲状腺濾胞細胞肥大の顕著な増加及び濾胞細胞腫瘍の軽度の増加が認められたため、本試験は最大耐量で実施されたと判断された。(参照 2~6)

また、発がん性について、フェンブコナゾールは、甲状腺濾胞細胞における良性及び悪性腫瘍を合計した発生頻度を、極僅かだが有意に増加させた。これらの所見は、非常に高い用量 (800 及び 1600ppm) をほぼ一生にわたって摂取した雄にのみ認められた。(参照 2~5)

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (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, 650ppm、雌 0, 10, 650, 1300ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が行われた。

650ppm 投与群雄で体重増加抑制及び肝腫脹、1300ppm 投与群雌で肝腫脹が認められた。200 ppm 以上投与群雄及び 650ppm 以上投与群雌で肝絶対・比重量の増加及び肝細胞肥大及び空胞化の発生頻度増加が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 1.28mg/kg 体重/日、雌 1.59 mg/kg 体重/日) であると判断された。

発がん性については、1300ppm 投与群雌において、肝細胞腺腫及び/または癌の発生頻度が有意に増加したが、増加の程度は背景対照データの範囲内であり、フェンブコナゾールがマウスに対して発癌性を有すると結論するための十分な証拠は

得られなかった。追加試験において、これらの発生頻度増加は、フェンブコナゾールの高用量投与による 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などの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いわば高用量にのみ認められ、用量相関性がなかった。（参照 2~6）

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：0,8,80,800ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

800ppm 投与群親動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに肝、甲状腺/上皮小体及び副腎の絶対・比重量増加と病理組織学的変化（小葉中心性～中間帯の肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、副腎球状帯肥大）、また雌において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、死産児数の増加及び妊娠期間の延長）が認められた。

本試験の無毒性量は、親動物及び児動物に対して 80ppm（P：雄 6.1mg/kg 体重/日、雌 6.9mg/kg 体重/日、F₁：雄 5.8mg/kg 体重/日、雌 6.4mg/kg 体重/日）であると判断された。繁殖については、80ppm で影響がなかった。（参照 2,3）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6-15 日に経口（原体：0,30,75,150 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

150mg/kg 体重/日投与群母動物で死亡、胚・胎児で早期吸収胚数、後期吸収胚数及び総吸収胚数の増加、腹あたりの生存胎児数減少、胎児低体重、痕跡状の第 14 肋骨、恥骨の部分骨化/未骨化の増加が認められた。75mg/kg 体重/日以上投与群母動物で体重増加抑制、脱毛及び糞量減少、胚・胎児に胸骨分節の部分骨化/未骨化が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児ともに 30mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。（参照 2~6）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 21 匹）の妊娠 6-19 日に経口（原体：0,10,30,60 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

60mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、流産の増加、胚・胎児で腹あたりの生存胎児数減少、着床後死亡及び胚吸収が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で軟便または糞量の減少を伴う食欲低下及び摂餌量の減少が認められた。また、60mg/kg 体重/日投与群では生存胎児を有する母動物数が 1 匹（生存胎児数は 8 匹）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。

本試験の無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胚・胎児で 30 mg/kg 体重/日であると判断された。また、30 mg/kg 体重/日以下の投与レベルでは胎児に対し

て催奇形性を及ぼさないと判断された。(参照 2~6)

1 3. 遺伝毒性試験

フェンブコナゾール及び代謝物を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 3 に示している。いずれの試験結果も全て陰性であった。(参照 2~6)

表 3 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> (フェンブコナゾール)	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 625, 1250, 2500, 5000, 10000, 20000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 20-2000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WP2 uvrA 株 0-5000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	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) 1 回目: (直接法) 10, 20, 30, 40, 50 µg/ml (代謝法) 10, 30, 45, 60 µg/ml 2 回目: (直接法) 15, 20, 25, 30, 35, 40 µg/ml (代謝法) 30, 40, 45, 50, 55, 60 µg/ml	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, 5, 10, 20, 30 µg/ml (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i> (フェンブコナゾール)	染色体異常試験	SD ラット骨髓細胞 雌雄: 250, 1250, 2500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vitro</i> (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, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/disc (+/-S9)	陰性
<i>in vitro</i> (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, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/disc (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. 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

先のラット 2 世代繁殖試験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 日目及び非妊娠雌、一群各 3 匹) に phe-¹⁴C-フェンブコナゾールを 100mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

その結果、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 2)

(2) 発生毒性試験 (ウサギ、追加試験)

先に実施したウサギにおける発生毒性試験において、高用量の 60mg/kg 体重/日投与群では明確な母動物毒性がみられ、生存胎児を有する母動物数が 1 匹で検査胎児数も 8 匹のみであったので、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 と 30mg/kg 体重/日及び 30 と 60mg/kg 体重/日との中間用量である 15 及び 45mg/kg 体重/日で再試験が実施された。

その結果、45mg/kg 体重/日投与群の母動物に糞量の減少または/及び無糞が、胎児動物に低体重が認められたが、いずれの検体投与群においても、奇形及び変異の種類または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 15mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(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/発がん性併合試験の高用量投与群雄において、甲状腺濾胞細胞の肥大ないし過形成及び濾胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。フェンブコナゾールは遺伝毒性の証拠を欠くため、これらの作用が甲状腺ホルモンの肝臓での代謝及びクリアランスの増加による二次的なものかどうか検討した。

SD ラット (一群雄 20~40 匹) を用いた 13 週間混餌投与 (原体 0、8、800、1600 及び 3200ppm) により、フェンブコナゾールの甲状腺機能及び肝臓に対する影響を調べた。なお、これらの影響の可逆性を検討するため、回復群 (一群雄 20 匹; 原体 1600 及び 3200ppm の濃度の飼料を 4 週間投与後、9 週間対照飼料を投与) を設けた。その結果、800ppm 以上投与群で、投与に関連した以下の所見が認められた。

- ① 肝臓及び甲状腺重量 (絶対及び/または比重量) の増加 (16~92%)
 - ② 甲状腺のび慢性濾胞細胞肥大ないし過形成の発生頻度/程度の用量関連性の増加
 - ③ TSH 増加 (63~106%) T4 減少 (47~66%)
- さらに、3200ppm 投与群では、
- ④ T4 のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄が 2 倍増加
 - ⑤ T4 を基質とする肝ミクロゾーム UDPGT 活性の増加 (ミクロゾーム 1mg 及び肝臓当りでそれぞれ 25~54% 及び 300~337%) が認められた。

回復群では、これらの甲状腺及び肝臓に認められた変化は全て可逆性を示した。

以上の結果から、フェンブコナゾールの高用量投与ラットでは、T4 の肝臓における代謝及び胆汁排泄の増加に反応して TSH の濃度が増加することにより、濾胞細胞の肥大及び過形成が生じる。さらに、TSH による甲状腺の長期的でかつ二次的な間接的刺激の結果生じた、慢性的な濾胞細胞の肥大ないし過形成が濾胞細胞腫瘍に発展したものと考えられた。この試験における無毒性量は 8ppm (約 1.0mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2,3,5,6)

(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、原体: 0、20、60、180 及び 1300ppm、4 日間及び 4 週間) 及び SD ラット (一群雄 5 匹、原体: 0 及び 1600ppm、4 週間) にフェンブコナゾールを混餌投与し、肝薬物代謝酵素誘導について検討した。なお、肝臓における本検体の影響の可逆性を検討するため、回復群 (マウス及びラットで、それぞれ 1300 及び 1600ppm 並びにフェノバルビタール (PB) 1000ppm を 4 週間混餌投与後、6 週間対照飼料投与) を設けた。

その結果、マウスの 180ppm 投与群ではチトクローム P450 及び PROD 活性が増加し、1300ppm ではこれらに加えチトクローム b5 も増加した。PB 投与群においても、この 3 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 3 つの酵素レベルが増加した。一方、マウス、ラットともに回復群ではこの 3 つの酵素が対照群のレベルまで回復した。

以上の結果から、マウス及びラットにおけるフェンブコナゾール及び PB の酵素レベルでの変化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る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 2,3,6)

(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定試験 (ラット)

先のラット 2 世代繁殖試験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、フェンブコナゾールを 6 週間混餌 (0、8、80 及び 800ppm) 投与した SD ラットの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含量を測定した。

妊娠後期ラット (一群雌 40 匹) では、800ppm 投与群において妊娠 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、ミクロソーム蛋白含量及びチトクローム P-450 (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 (一群雌 12 匹) では、800ppm 投与群においてミクロソーム蛋白含量、チトクローム P-450 (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、対照群の雌ラット同士を比較した場合、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 800ppm 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、①CYP1A1 の低下による 17β エストラジオール合成の低下及び②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、③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またはステロイド 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。

妊娠後期ラットにおける試験では、80ppm (5.7mg/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。発情前期ラットにおける試験の無毒性量は 80ppm (5.49mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2)

Ⅲ. 総合評価

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。主要な代謝物は H および 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 および S であった。

フェンブコナゾールおよび代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験を行ったところ、フェンブコナゾールの最高値は、最終散布 1 日後に収穫したもも（果皮）の 4.48mg/kg であった。代謝物 B は検出限界以下か、検出されても少量であった。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物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。

各種毒性試験結果から、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、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 4 に示されている。

各試験の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で得られた 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 ADI の根拠することが妥当と考えた。

従って、食品安全委員会農薬専門調査会は、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 3.03mg/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/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.03mg/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）	3.03mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表4 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ^D				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0, 20, 80, 400, 1600ppm	雄: 1.3 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 1.5	雄: 5.1 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 6.3	1.3
		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
	28 日間反復 経皮毒性試験	62.5, 250, 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	1000
			毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0, 8, 80, 800 ppm	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3 雌: 4	雄: 2.91 雌: 3.89	3.53
		雄: 0, 0.31, 3.03, 30.6 雌: 0, 0.40, 4.02, 43.1	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等
	2 世代繁殖試験	0, 8, 80, 800 ppm	親動物及び子動物 P 雄: 6.1 P 雌: 6.9 F ₁ 雄: 5.8 F ₁ 雌: 6.4	親動物及び子動物: 4 体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)	親動物及び子動物: 4 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響な し)	親動物及び子動物 雄: 5.8 雌: 6.4 繁殖毒性 雄: 61.3 雌: 6.4	親動物及び子動物: 0.6 繁殖毒性: 6.3
		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	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 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)	体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)	肝絶対・比重量増加 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)
	発生毒性試験	0, 30, 75, 150	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)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	0, 20, 60, 180, 540 ppm	雄: 3.8 雌: 17.6		雄: 3.8 雌: 5.7	雄: 11.1 雌: 50.4	4.8
		雄: 0, 3.8, 11.1, 28.6, 99.1 雌: 0, 5.7, 17.6, 50.4, 139	雄: 肝細胞肥大 雌: 肝細胞肥大及び単細 胞壊死等		肝臓の病理組織学的変化	肝細胞肥大及び単細胞壊 死等	肝細胞肥大及び単細胞壊 死等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
	18ヶ月間 発がん性試験	雄：0, 10, 200, 650 ppm 雌：0, 10, 650, 1300ppm	雄：1.28 雌：1.59	雄：1.28 雌：1.59	雄：1.4 雌：1.4	雄：1.28 雌：1.59	1.43
		雄：0, 1.28, 26.3, 85.3 雌：0, 1.59, 105, 209	肝細胞肥大及び空胞化	肝細胞肥大及び空胞化	肝細胞肥大及び空胞化	肝細胞肥大及び空胞化	肝細胞肥大及び空胞化
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)
	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)				
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0,30,100, 400, 1600ppm	雄：3.30 雌：3.48	雄：3.30 雌：3.48	雄：3.3 雌：3.5	雄：3.30 雌：3.48	3.4
		雄：0,0.97,3.30,13.3, 50.4 雌：0,1.05,3.48, 14.0,53.3	肝細胞肥大等	肝細胞肥大等	肝細胞肥大等	肝細胞肥大等	肝細胞肥大等
	1 年間慢性 毒性試験	0, 15, 150, 1200 ppm	雄：5.2 雌：5.2	雄：5.2 雌：5.2	雄：5.2 雌：0.62	雄：5.2 雌：5.2	0.6
		雄：0, 0.54, 5.2, 47.8 雌：0, 0.62, 5.2, 46.4	肝細胞肥大及び色素沈着 等	肝細胞肥大及び色素沈着 等	肝肥大及び色素沈着等	肝細胞肥大及び色素沈着 等	体重増加抑制及び肝細胞 色素沈着
ADI (cRfD)			NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	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
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	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	マウス 18 ヶ月間慢性毒 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

／：試験記載なし

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 または 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 または 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	アルカリフォスファターゼ
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	17 β 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
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
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
T3	トリヨードサイロニン
T4	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	ビリルビン抱合酵素 (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
りんご (果実) 1992年	2	110	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	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	110	3	14	0.110	0.086	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.096*
	2			21	0.120	0.084	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.094*
	1			29	0.062	0.046	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.056*
	1			30	0.165	0.150	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.160*
なし (果実) 1996年	2	176	3	7	0.304	0.174	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.184*
	1			13	0.086	0.076	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.086*
	1			14	0.225	0.186	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.196*
	2			21	0.126	0.081	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	0.091*
もも (果肉) 1994年	2	220	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	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*
初柑 (果実) 2004年	2	176	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	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*
おうとう (果実) 1996年	2	220	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*	0.305*
				7	0.203	0.151	0.013	0.007*	0.006	0.005*	0.163*
デラウェア (果実) 1992年	2	82.5~110	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	82.5	3	30	0.341	0.211	0.006	0.005*	<0.005	<0.005	0.223*
	1			44	0.082	0.076	0.005	0.005*	<0.005	<0.005	0.086*
	1			45	0.199	0.178	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.188*
	1			59	0.196	0.135	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.151*
	1			60	0.147	0.12	0.010	0.008	<0.005	<0.005	0.133*
茶 (荒茶) 1995年	2	88	2	7	3.60	2.73	0.17	0.14	0.05	0.038	2.91
	1			13	1.75	1.46	0.17	0.16	0.04	0.03	1.65
	1			14	1.83	1.6	0.23	0.22	0.05	0.045	1.86
	2			21	1.15	0.858	0.15	0.115	0.03	0.025	0.998
茶 (浸出液) 1995年	2	88	2	7	0.76	0.585	0.08	0.05	<0.02	<0.02	0.655*
	1			13	0.34	0.3	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.36*
	1			14	0.36	0.34	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.435*
	2			21	0.19	0.148	0.04	0.033	<0.02	<0.02	0.202*

注)・散布には22%フロアブル剤を使用した。

・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*を付した。

・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<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*
オレンジ (果実全体) 1992-1997 年	2	280 ^{SC}	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*
				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 ^{SC}	3	0	0.272	0.228	0.010	0.008	<0.003	<0.003	0.239*
				0	0.659	0.238	0.008	0.007*	0.151	0.020*	0.265*
				0	0.831	0.440	0.007	0.004*	0.008	0.004*	0.448*
				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 15	0.035 0.048	0.009* 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

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<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、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：食品安全委員会第 143 回会合資料 1－1
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/dai143kai-siryoul-1.pdf>)
- 8 「ホルペット」及び「フェンブコナゾール」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 143 回会合資料 1－2
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/dai143kai-siryoul-2.pdf>)
- 9 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1－1－b
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-1-b.pdf>)
- 10 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1－4
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-4.pdf>)
- 11 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第 1 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai1/index.html)
- 12 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 5 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai5/index.html)
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第 2 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai2/index.html)
- 14 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
- 15 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 11 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai11/index.html)