資料８

（案）

農薬評価書

フェンブコナゾール

（第２版）

２００８年６月２４日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

頁
○ 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....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
7. 開発の経緯....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(好気的、嫌気的及び無菌的土壌)....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） 20
１３. 遺伝毒性試験 20
１４. その他の試験 21
（１）妊娠雌及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較 21
（２）発生毒性試験（ウサギ、追加試験） 21
（３）甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験（ラット） 22
（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
・参照 32

＜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）

＜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	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*　：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠
林　　真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚　明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉　啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍

小澤正吾	成瀬一郎***	* : 2007 年 4 月 11 日から
小林裕子	西川秋佳**	** : 2007 年 4 月 25 日から
三枝順三	布柴達男	*** : 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）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	

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主な影響は肝臓に認められた。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 ヵ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-(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

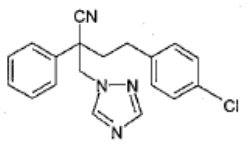
４．分子式

$C_{19}H_{17}ClN_4$

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}C で均一に標識したもの（[phe-^{14}C]フェンブコナゾール）及びトリアゾール環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[tri-^{14}C]フェンブコナゾール）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合フェンブコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]フェンブコナゾールを低用量（1 mg/kg 体重）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 μg/g、雌で 0.090 μg/g、高用量群の雄で 13.1 μg/g、雌で 13.5 μg/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}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}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-^{14}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-^{14}C]フェンブコナゾールを 215 g ai/ha、または[tri-^{14}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-^{14}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-^{14}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-^{14}C]フェンブコナゾールを 384～407 g ai/ha、または[tri-^{14}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量には、標識体により大きな差が認められ、[tri-^{14}C]フェンブコナゾール処理小麦で 10 倍以上高かった。[tri-^{14}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-^{14}C]フェンブコナゾールまたは[tri-^{14}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-^{14}C]フェンブコナゾール処理の殻では、R 及び S の合量が 0.355 mg/kg（27.5%TRR）を占めていた。子実では、[tri-^{14}C]フ

ェンブコナゾール処理子実の残留放射能は[phe-^{14}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-^{14}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-^{14}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、おそらく土壌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.土壌中運命試験

(1)土壌中運命試験(好気的、嫌気的及び無菌的土壌)

[phe-^{14}C]フェンブコナゾールまたは[tri-^{14}C]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 1 mg/kg 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 mg/kg の濃度で処理した土壌が用いられた。

好気的土壌では、[phe-^{14}C]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 CO_2 に無機化され、土壌Ⅱでも 20.9～21.5%TRR が無機化された。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%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-^{14}C]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 1.2～1.5%が CO_2 に無機化された。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。

嫌気的土壌では、30 日間の好気的熟成期間終了時において、[phe-^{14}C]フェンブコナゾールの 2.5～3.2%TRR、[tri-^{14}C]フェンブコナゾールの 0.06～0.1%TRR が CO_2 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 $K^{ads}oc$ 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-^{14}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-^{14}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

火山灰埴壌土(長野)及び洪積埴壌土(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	176 g ai/ha	火山灰埴壌土	26 日
		洪積埴壌土	21 日
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰埴壌土	81 日
		洪積埴壌土	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	4×10^{-7}、4×10^{-6}、4×10^{-5}、4×10^{-4} g/ml (*in vitro*)	4×10^{-7} g/ml	4×10^{-6} g/ml	直接作用なし 高濃度で、ACh 及び His の収縮作用を抑制
消化器系(小腸輸送能)		Wistar ラット	雄 5	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_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	糞の白色物質混入、糞量減少、軟便、無糞、運動失調、流涙、活動性低下、流涎、鼻口部の褐色/赤色の汚れ及び弯曲姿勢 雄 : 5,000 mg/kg 体重、雌 : 4,000 mg/kg 体重以上で死亡
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}(mg/L)		暴露中にわずかな興奮状態、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 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。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[1]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

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ppm（3.8 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（17.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 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漫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） ・び漫性肝細胞肥大	・肝絶対・比重量増加 （400 ppm では有意差なし） ・び漫性肝細胞肥大
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)

１１．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	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・有棘赤血球の出現 ・ALP 及び T.Bil 増加 ・TP 及び Alb 低下 ・肝絶対・比重量増加 ・腎及び副腎比重量増加 ・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ALP 増加 ・TP 及び T.Chol 低下 ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大及びリポフスチン沈着
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体 : 0、8、80 及び 800 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加した~~が、ともに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及びろ胞細胞腫瘍の軽度の発生頻度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ろ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、極わず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 1,600 ppm)をほぼ一生涯にわたって摂取した雄にのみ認められた。(参照 2～5)

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	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体比重量増加 ・甲状腺の限局性のう胞状過形成 ・甲状腺ろ胞細胞腫瘍(腺腫または癌)のわずかな増加	・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体比重量増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 ヵ月間発がん性試験(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 ヵ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がん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 2～6)

表 10　18 ヵ月間発がん性試験(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

		増加
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増加
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増加	
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

800 ppm 投与群の親動物雌雄で死亡、体重増加抑制、摂餌量低下、肝、甲状腺（上皮小体を含む）及び副腎絶対・比重量増加、病理組織学的変化（小葉中心性～中間帯肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺ろ胞細胞肥大、副腎球状帯肥大）が認められ、さらに雌では繁殖能に対する悪影響（出産率、分娩時生存数及び腹当りの産児総数の減少、死産児数の増加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、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_1 雄：5.8 mg/kg 体重/日、F_1 雌：6.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（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 日に強制経口（原体：0、30、75、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または未骨化が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～6）

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 ・恥骨の部分骨化または未骨化の増加
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または未骨化
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また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 2～6）

表 12 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・死亡数増加 ・流産	・一腹あたりの生存胎児数減少 ・着床後胚死亡
30 mg/kg 体重/日以上	・軟便または糞量減少 ・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	

１３．遺伝毒性試験

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

結果は表 13 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2～6）

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
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	625～20,000 μg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株）	20～2,000 μg/disc (+/-S9)	陰性
		Escherichia coli（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)	陰性

			30～60 μg/ml (+S9)	
	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
in vivo	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 2～6）

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	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E. coli*　（WP2 uvrA 株）	156～5000 μg/disc (+/-S9)	陰性
代謝物 Bb	復帰突然 変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株） *E. coli*　（WP2 uvrA 株）	156～5000 μg/disc (+/-S9)	陰性

１４．その他の試験

（１）妊娠雌及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較

ラットの 2 世代繁殖試験[12. (1)]で観察された分娩遅延（妊娠期間の延長）の機序を明らかにするため、SD ラット（妊娠 18 日及び非妊娠雌、一群各 3 匹)に[phe-^{14}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 2）

（２）発生毒性試験（ウサギ、追加試験）

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

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

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 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[11. (2)]の高用量群雄で認められた甲状腺ろ胞細胞肥大、過形成及び腫瘍の発生頻度増加の発生機序について検討するため、SD ラット(一群雄 20～40 匹)にフェンブコナゾールを 90 日間混餌投与(原体 0、8、800、1,600 及び 3,200 ppm)し、甲状腺機能及び肝臓に対する影響について検討された。なお、可逆性を検討するため、回復群(一群雄 20 匹:原体を 1,600 及び 3,200 ppm の濃度で 4 週間混餌投与後、9 週間対照飼料を投与)を設けた。

800 pm 以上投与群で肝及び甲状腺絶対・比重量増加(16～92%)、甲状腺のび漫性ろ胞細胞肥大または過形成の発生頻度及び程度の用量関連性の増加、TSH 増加(63～106%)及び T4 減少(47～66%)が認められた。さらに、3,200 ppm 投与群では、T4 のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄増加(2 倍)、T4 を基質とする肝ミクロゾームウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ UDPGT 活性の増加(ミクロゾーム 1 mg 及び肝臓当りでそれぞれ 25～54%及び 300～337%)が認められた。

回復群では、これらの変化は全て可逆性を示した。

以上より、ラットで認められた甲状腺の変化は、フェンブコナゾールの高用量投与により、T4 の肝臓における代謝及び胆汁排泄が増加し、この結果増加した TSH による甲状腺の長期的かつ二次的(間接的)な刺激によるものと考えられた。本試験における無毒性量は 8 ppm(約 1.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 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)にフェンブコナゾールを 4 日間または 4 週間混餌投与(原体:0、20、60、180 及び 1,300 ppm)及び SD ラット(一群雄 5 匹)にフェンブコナゾールを 4 週間混餌投与(原体:0 及び 1,600 ppm)し、肝薬物代謝酵素誘導について検討された。なお、可逆性を検討するため、マウス及びラットにそれぞれフェンブコナゾールを 1,300 及び 1,600 ppm の濃度で 4 週間混餌投与後、6 週間対照飼料を投与する回復群が設けられた。陽性対照にはフェノバルビタール(PB)が用いられた。

マウスの 180 ppm 投与群では、チトクローム P450(CYP)及びペントキシレゾルフィン *O*-デアルキラーゼ(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 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。

回復群では、マウス及びラットともこの 3 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 2、3、6)

(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定(ラット)

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

妊娠後期のラット(雌 40 匹)では、800 ppm 投与群で妊娠 19～21 日における 17βエストラジオール及びコルチコステロン濃度が一貫して低く、プロゲステロン濃度は逆に対照群より高かったため、17βエストラジオール/プロゲステロン比(E/P 比)の上昇抑制が認められた。加えて、ミクロソーム蛋白含量及び CYP が高く、各 CYP では CYP1A1 は低く、CYP2B1 と CYP3A2 は 20～30 倍高かった。

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

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

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

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 2)

Ⅲ．食品健康影響評価

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 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、最終散布 1 日後に収穫したもも（果皮）の 4.48 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主な影響は肝臓に認められた。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最小値は、マウスを用いた 18 ヵ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）の根拠することが妥当と考えた。

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 3.03 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

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

表 15 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]				
			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、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：6.3 肝細胞肥大ないし空胞化	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
	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 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）	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
	2 世代 繁殖試験	0、8、80、800 ppm P 雄：0、0.6、6.1、59.4 P 雌：0、0.7、6.9、68.0 F_1 雄：0、0.6、5.8、61.3 F_1 雌：0、0.6、6.4、66.4	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄：6.1 P 雌：6.9 F_1 雄：5.8 F_1 雌：6.4 親動物： 体重増加抑制等 児動物：死産児数増加等	親動物及び児動物：4 体重増加抑制等 （雌に繁殖能に対する悪影響あり）	親動物及び児動物：4 体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響なし）	親動物及び児動物 雄：5.8 雌：6.4 繁殖毒性 雄：61.3 雌：6.4 体重増加抑制等 （雌に繁殖能に対する悪影響あり）	親動物及び児動物：0.6 繁殖毒性：6.3 肝絶対・比重量増加 （雌に繁殖能に対する悪影響あり）
	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または未骨化 （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：0、3.8、11.1、28.6、99.1 雌：0、5.7、17.6、50.4、139	雄：3.8 雌：17.6 雌雄： 小葉中心性肝細胞肥大及		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

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
			び単細胞壊死				
	18 ヵ月間 発がん性 試験	雄：0、10、200、650 ppm 雌：0、10、650、1,300 ppm 雄：0、1.28、26.3、85.3 雌：0、1.59、105、209	雄：1.28 雌：1.59 雌雄：肝細胞肥大及び空胞化発生頻度増加等 （1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度増加）	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
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、60	母動物：10 胎　児：30 母動物：軟便また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）	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、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 雌雄：び漫性肝細胞肥大等	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
	1 年間 慢性毒性 試験	0、15、150、1,200 ppm 雄：0、0.54、5.2、47.8 雌：0、0.62、5.2、46.4	雄：5.2 雌：5.2 雌雄：肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：0.62 肝肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	0.6 体重増加抑制及び肝細胞色素沈着

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
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*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H* -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*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H* -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*H* -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*H* -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*H* -1,2,4-トリアゾール-1 イルメチル)-2-3*H* -フラノン
G	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- α-フェニル-1*H* -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*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-3*H* -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*H* -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*H* -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*H* -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-オキソエチル]- α-(4-ヒドロキシフェニル)-1*H* -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)オキソエチル]- 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
N	α-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]- 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
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*H* -1,2,4-トリアゾール-1-プロパンニトリル一カリウム塩
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*H* -1,2,4-トリアゾール
R	2-アミノ-3-(1*H* -1,2,4-トリアゾール-イル)プロパン酸
S	2-(1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
T	1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロペノン
U	1-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシフェニル)-3-[1,2,4]トリアゾール-1 イル-プロペノン

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT))
C_{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
E/P 比	17βエストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ−グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP))
Glob	グロブリン
His	ヒスタミン
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
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
$T_{1/2}$	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	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

①日本における圃場試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					親化合物		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
てんさい (根部) 2004 年	1	150EC	4	14 21 28	0.06 0.04 0.02	0.05 0.03 0.015	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.07* 0.05* 0.035*
てんさい (根部) 2005 年	2	313EC	4	14 21 28	0.14 0.09 0.16	0.08 0.06 0.09	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.10* 0.08* 0.11*
りんご (果実) 1992 年	2	110SC	3	14 21 30	0.091 0.127 0.050	0.068 0.084 0.046	<0.005 0.008 0.006	<0.005 0.006* 0.006*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.078* 0.095* 0.056*
りんご (果実) 1994 年	2	132～396 SC	3	14 21 30	0.429 0.243 0.267	0.218 0.106 0.110	<0.005 <0.005 0.009	<0.005 <0.005 0.006*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.228* 0.116* 0.121*
なし (果実) 1992 年	2 2 1 1	110 SC	3	14 21 29 30	0.110 0.120 0.062 0.165	0.086 0.084 0.046 0.150	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	0.096* 0.094* 0.056* 0.160*
なし (果実) 1996 年	2 1 1 2	176 SC	3	7 13 14 21	0.304 0.086 0.225 0.126	0.174 0.076 0.186 0.081	<0.005 <0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005 0.005*	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	0.184* 0.086* 0.196* 0.091*
もも (果肉) 1994 年	2	220 SC	4	1 3 7	0.023 0.018 0.014	0.014 0.010* 0.009	0.010 0.007 0.008	0.009* 0.006* 0.006*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.028* 0.021* 0.020*
もも (果皮) 1994 年	2	220 SC	4	1 3 7	4.48 3.97 3.66	3.13 2.80 2.46	0.13 0.12 0.15	0.065 0.062 0.082	0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	3.20* 2.88* 2.56*
ネクタリン (果実) 2004 年	2	176 SC	4	1 7 14	0.26 0.27 0.17	0.23 0.22 0.155	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.03 0.02	0.02 0.02 0.02	0.26* 0.25* 0.185*
すもも (果実) 2004 年	2	176 SC	4	1 7 14	0.11 0.12 0.09	0.065 0.065 0.045	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.085* 0.085* 0.065*
うめ (果実) 2006 年	2	132～176 SC	2	1 3 7 14	0.69 0.48 0.27 0.59	0.45 0.40 0.24 0.38	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 0.01 0.01	0.01* <0.01 0.01* 0.01*	0.47* 0.42* 0.26* 0.40*
おうとう (果実) 1996 年	2	220 SC	2	1 3 7	0.253 0.336 0.203	0.208 0.293 0.151	<0.005 0.010 0.013	<0.005 0.006* 0.007*	0.006 0.009 0.006	0.005* 0.006*0. 005*	0.218* 0.305* 0.163*
ﾃﾞﾗｳｪｱ (果実) 1992 年	2	82.5～110	3	30 45 60	1.12 0.525 0.059	0.760 0.397 0.028	0.015 0.014 0.006	0.012 0.01 0.005*	0.009 0.007 <0.005	0.007* 0.006* <0.005	0.779* 0.413* 0.038*
巨峰 (果実) 1992 年	2 1 1 1 1	82.5 SC	3	30 44 45 59 60	0.341 0.082 0.199 0.196 0.147	0.211 0.076 0.178 0.135 0.12	0.006 0.005 <0.005 0.007 0.010	0.005* 0.005* <0.005 0.006* 0.008	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005	0.223* 0.086* 0.188* 0.151* 0.133*
茶 (荒茶) 1995 年	2 1 1 2	88 SC	2	7 13 14 21	3.60 1.75 1.83 1.15	2.73 1.46 1.6 0.858	0.17 0.17 0.23 0.15	0.14 0.16 0.22 0.115	0.05 0.04 0.05 0.03	0.038 0.03 0.045 0.025	2.91 1.65 1.86 0.998
茶 (浸出液) 1995 年	2 1 1 2	88 SC	2	7 13 14 21	0.76 0.34 0.36 0.19	0.585 0.3 0.34 0.148	0.08 0.05 0.07 0.04	0.05 0.04 0.06 0.033	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02	0.655* 0.36* 0.435* 0.202*

・SC：フロアブル、EC：乳剤

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

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

②米国における圃場試験成績

作物名 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					親化合物		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
アーモンド (仁) 1987-1988 年	5	112SC	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	280SC	3	0 15 26 59	0.487 0.318 0.319 0.126	0.487 0.318 0.319 0.126	0.005 0.005 0.006 0.005	0.005 0.005 0.006 0.005	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	0.495* 0.326* 0.328* 0.134*
	8	280SC	3	0	0.342	0.170	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.176*
オレンジ (果実全体) 1992-1997 年	2	280SC	3	0 15 26-30 59-60	0.518 0.303 0.450 0.272	0.480 0.281 0.399 0.228	0.010 0.011 0.012 0.010	0.008 0.007* 0.011 0.008	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003 <0.003	0.491* 0.291* 0.413* 0.239*
	14	280SC	3	0	0.659	0.238	0.008	0.007*	0.151	0.020*	0.265*
レモン (果実全体) 2000 年	5	280SC	3	0	0.831	0.440	0.007	0.004*	0.008	0.004*	0.448*
ピーナッツ (種子) 1991-1997 年	10 3	140SC	8	14 15	0.035 0.048	0.009* 0.020*					
ブルーベリー (果実) 1996-1998 年	9	105WP	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	210WP	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。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		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)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.1	116.8	11.7	83.4	8.3	123.4	12.3	82.3	8.2
大麦	0.2	5.9	1.2	3.6	0.7	0.3	0.1	0.1	0.0
ライ麦	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
らっかせい	0.1	0.5	0.1	0.6	0.1	0.2	0.0	0.3	0.0
きゅうり (ガーキンを含む)	0.2	16.3	3.3	16.6	3.3	10.1	2.0	8.2	1.6
かぼちゃ (スカッシュを含む)	0.05	9.4	0.5	11.5	0.6	6.9	0.3	5.8	0.3
メロン類果実	0.2	0.4	0.1	0.3	0.1	0.1	0.0	0.3	0.1
まくわうり	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
みかん	1.0	41.6	41.6	42.6	42.6	45.8	45.8	35.4	35.4
なつみかんの果実全体	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
レモン	1.0	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	1.0	0.4	0.4	0.4	0.2	0.8	0.8	0.6	0.6
グレープフルーツ	1.0	1.2	1.2	0.8	0.8	2.1	2.1	0.4	0.4
ライム	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1.0	0.4	0.4	0.6	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
りんご	1	35.3	35.3	35.6	35.6	30.0	30.0	36.2	36.2
日本なし	0.7	5.1	3.6	5.1	3.6	5.3	3.7	4.4	3.1
西洋なし	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
マルメロ	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
びわ	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
もも	0.5	0.5	0.3	0.1	0.1	4.0	2.0	0.7	0.4
ネクタリン	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ (アプリコットを含む)	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む)	1.0	0.2	0.2	0.2	0.2	1.4	1.4	0.1	0.1
うめ	2	1.1	2.2	1.1	3.2	1.4	2.8	0.3	0.6
おうとう (チェリーを含む)	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ブルーベリー	0.3	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
クランベリー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ハックルベリー	0.3	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のベリー類果実	0.3	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ぶどう	3	5.8	17.4	3.8	11.4	1.6	4.8	4.4	13.2
バナナ	0.05	12.6	0.6	17.7	0.9	8.7	0.4	11.3	0.6
ひまわりの種子	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
なたね	0.05	8.4	0.4	5.3	0.3	8.2	0.4	5.0	0.3
ペカン	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
アーモンド	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
茶	10	3.0	30.0	4.3	43.0	3.5	35.0	1.4	14.0
その他のスパイス	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
てんさい	0.09	4.5	0.4	4.0	0.4	3.4	0.3	3.7	0.3
合計			151.8		157.0		145.6		116.4

注)・小麦からその他のスパイスまでの残留値及び摂取量は、厚生労働省からの報告（理論最大 1 日摂取量：TMDI）を引用した。(参照 18)
・てんさいの残留値は、申請されている使用時期・回数の平均残留値のうち最大のものを用い、てんさいからの摂取量は残留値と農産物摂取量から求めた。
・ff：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 23~24）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

＜参照＞

1 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、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□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
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fenbuconazole-180509.pdf）
8 第 143 回食品安全委員会
（URL : http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/index.html）
9 食品健康影響評価について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fenbuconazole-180718.pdf）
10 第 153 回食品安全委員会
（URL : http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html）
11 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai1/index.html）
12 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai5/index.html）
13 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（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 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai11/index.html）
16 食品健康影響評価の結果の通知について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-fenbuconazole180718.pdf）
17 農薬フェンブコナゾール:「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 19 年 8 月 16 日付）
18 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、平成 19 年厚生労働省告示第 411 号）
19 農薬抄録 フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 20 年 1 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
20 食品健康影響評価について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fenbuconazole-200212.pdf）
21 第 226 回食品安全委員会
（URL : http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai226/index.html）
22 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html）
23 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

24 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
25 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