



府 食 第 453 号
平成 29 年 7 月 4 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 8 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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

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、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

フェンブコナゾール (第5版)

2017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	5
○ 要 約	9
 I. 評価対象農薬の概要	 10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット	12
(2) ヤギ	14
(3) ニワトリ	15
2. 植物体内運命試験	16
(1) 小麦	16
(2) らっかせい	17
(3) てんさい	17
(4) もも	18
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	18
(2) 土壌吸着試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験（緩衝液）	19
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）	19
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 推定摂取量	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23

1 0. 亜急性毒性試験	24
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	24
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(4) 28 日間反復経皮毒性試験 (ラット)	26
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①)	27
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②)	28
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	29
1 2. 生殖発生試験	31
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	31
(2) 発生毒性試験 (ラット)	32
(3) 発生毒性試験 (ウサギ①)	33
(4) 発生毒性試験 (ウサギ②)	34
1 3. 遺伝毒性試験	34
1 4. その他の試験	36
(1) 妊娠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	36
(2) 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)	36
(3) 肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験 (マウス及びラット)	36
(4) 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)	37
III. 食品健康影響評価	39
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	49
・ 別紙 2 : 検査値等略称	50
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)	51
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)	56
・ 別紙 5 : 推定摂取量	57
・ 参照	58

＜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	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（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	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 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）
2006 年	7 月	18 日	厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718036 号）、関係書類の接受（参照 8）
2006 年	7 月	20 日	第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年	10 月	10 日	第 1 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2006 年	10 月	16 日	第 5 回農薬専門調査会幹事会
2006 年	12 月	25 日	第 2 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2007 年	1 月	26 日	インポートトレランス設定の要請（アーモンド、グレープフルーツ等）
2007 年	2 月	1 日	追加資料受理（参照 9）
2007 年	2 月	19 日	第 11 回農薬専門調査会幹事会
2007 年	3 月	1 日	第 180 回食品安全委員会（報告）
2007 年	3 月	1 日	から 3 月 30 日まで 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から食品安全委員会委員長へ報告
2007 年	4 月	26 日	第 188 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 10）
2007 年	8 月	20 日	関係書類の接受（参照 11）
2007 年	12 月	12 日	残留農薬基準告示（参照 12）

－第 2 版関係－

2008 年	1 月	30 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：てんさい）
2008 年	2 月	12 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0212001 号）、関係書類の接受（参照 13、14）
2008 年	2 月	14 日	第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年	6 月	24 日	第 40 回農薬専門調査会幹事会
2008 年	7 月	2 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
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へ通知）（参照 15）
2009 年	7 月	2 日	残留農薬基準告示（参照 16）

－第3版関係－

2010年	8月	26日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かき）
2010年	9月	9日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第8号）
2010年	9月	13日	関係書類の接受（参照17、18）
2010年	9月	16日	第348回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	4月	21日	第379回食品安全委員会（審議）
2011年	4月	22日	厚生労働大臣へ通知（参照19）
2012年	6月	14日	残留農薬基準告示（参照20）

－第4版関係－

2011年	9月	6日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、たまねぎ）
2011年	10月	6日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第18号）
2011年	10月	11日	関係書類の接受（参照21～23）
2011年	10月	13日	第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	3月	29日	第425回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照24）
2013年	5月	15日	残留農薬基準告示（参照25）

－第5版関係－

2016年	8月	25日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ブルーベリー）
2016年	12月	13日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1213第8号）
2016年	12月	14日	関係書類の接受（参照26～28）
2016年	12月	20日	第633回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年	2月	20日	第61回農薬専門調査会評価第二部会
2017年	4月	21日	第147回農薬専門調査会幹事会
2017年	5月	16日	第649回食品安全委員会（報告）
2017年	5月	17日	から6月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	6月	28日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年	7月	4日	第656回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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）	（2009年6月30日まで）
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
中村靖彦
本間清一
見上 彪

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

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

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

(2017 年 1 月 6 日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2017 年 1 月 7 日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<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)
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 眞
大澤貫寿

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

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
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
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

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
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

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰

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

小林裕子

根岸友恵

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

相磯成敏

小澤正吾

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

豊田武士

林 真

平林容子

本多一郎

森田 健

山本雅子

若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)

小野 敦 (座長代理)

納屋聖人 (座長代理)

腰岡政二

杉原数美

高木篤也

中島美紀

中島裕司

中山真義

根岸友恵

八田稔久

福井義浩

本間正充

美谷島克宏

義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)

加藤美紀

高橋祐次

長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第 61 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清	松本清司
------	------

<第 147 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

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.114369-43-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(ブルーベリー)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、らっかせい等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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発生頻度の増加が認められたが、発現機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖能に及ぼす影響として、出産率、分娩時生存児数及び腹当たりの産児総数の減少、死産児数増加並びに妊娠期間の延長が認められた。

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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の3.03 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、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。

また、フェンブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①の30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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. 114369-43-6)

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

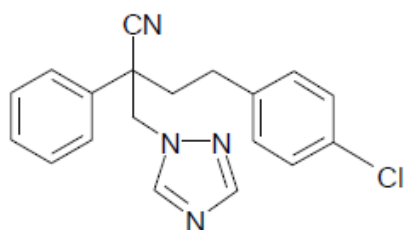
4. 分子式

$C_{19}H_{17}ClN_4$

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

ヨーロッパ諸国をはじ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、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブルーベリー）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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（以下「[phe- ^{14}C]フェンブコナゾール」という。）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（以下「[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェンブコナゾールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

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 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下、[1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中の $T_{\max}$ は、低用量群の雌で 3 時間、高用量群の雄で 3 時間、雌で 6 時間であり、低用量群の雄では算出できなかった。 $C_{\max}$ は、低用量群の雌で 0.090 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄で 13.1 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 13.5 $\mu\text{g/g}$ であり、低用量群の雄では算出できなかった。 $T_{1/2}$ は、低用量群の雌で 3.31 時間、高用量群の雄で 14.6 時間、雌で 13.2 時間であり、低用量群の雄では算出できなかった。 AUC は、低用量群の雌では 0～6 時間で 0.348 hr・ $\mu\text{g/g}$ 、高用量群では雌雄とも 0～96 時間で雄では 433 hr・ $\mu\text{g/g}$ 、雌では 257 hr・ $\mu\text{g/g}$ であった。全血中の $T_{\max}$ は、低用量群では雌雄とも 3 時間、高用量群では雌雄とも 6 時間であった。 $C_{\max}$ は、低用量群の雄で 0.117 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.058 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄で 9.99 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 8.99 $\mu\text{g/g}$ であった。 $T_{1/2}$ は、低用量群の雄で 6.82 時間、雌で 23.1 時間、高用量群の雄で 23.9 時間、雌で 23.6 時間であった。 AUC は、低用量群の雄では 0～24 時間で 0.974 hr・ $\mu\text{g/g}$ 、雌では 0～6 時間で 0.280 hr・ $\mu\text{g/g}$ 、高用量群では雌雄とも 0～96 時間で雄では 375 hr・ $\mu\text{g/g}$ 、雌では 288 hr・ $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 3、17）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、尿（漏斗洗浄液を含む）及びカーカス¹中排泄率の合計から、吸収率は、雄で少なくとも 91%、雌で少なくとも 88%と算出された。（参照 3、17）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で単回静脈内投与又は非標識フェンブコナゾールを 10 ppm の濃度（平均検体摂取量：雄 1.19 mg/kg 体重/日、雌 1.01 mg/kg 体重/日）で 2 週間混餌投与後、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを低用量で単回経口投与（以下、[1. (1)]において「反復経口投与」という。）として、投与 96 時間後の体内分布について検討された。また、SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを高用量で単回経口投与して、投与 1、6、24 及び 48 時間後における体内分布についても検討された。

低用量群の投与 96 時間後における組織中放射能濃度は、いずれの投与方法においても肝臓（0.08～0.12 µg/g）及び腎臓（0.01～0.03 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 時間後でも骨髄及び甲状腺を除く組織で放射能が検出され、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。高用量群の組織中放射能濃度は、投与 6 時間後に全ての組織で最高値に達し（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 3、17）

③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与して、投与後 2 日の糞、尿及び胆汁を用いて代謝物同定・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%TAR～68.8%TAR、5.8%TAR～14.2%TAR、0.9%TAR～2.6%TAR 及び 9.9%TAR～24.5%TAR であった。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%TAR～6.6%TAR、2.1%TAR～4.6%TAR 及び 0.7%TAR～2.6%TAR であった。

糞の酢酸エチル抽出物からは、未変化のフェンブコナゾールが低用量投与群で 2.2%TAR～5.7%TAR、高用量投与群で 20.6%TAR～36.7%TAR 認められ、主要代謝物は H（低用量投与群：9.6%TAR～14.7%TAR、高用量投与群：5.3%TAR～8.0%TAR）及び I（低用量投与群：4.3%TAR～10.5%TAR、高用量投与群：1.6%TAR～4.2%TAR）で、ほかに代謝物 Ba、D、E、F、J、K、L、M 及び N が認められた。ブタノール抽出物から検出された代謝物は、酢酸エチルで抽出された代謝物のグルクロン酸又は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。

尿中では未変化のフェンブコナゾールは検出されず、代謝物 C、D、E、

F、I、J、K 及び T 並びに代謝物 D、E、K 及び T のグルクロン酸又は硫酸抱合体が検出された。

胆汁中では未変化のフェンブコナゾールは検出されず、主要代謝物は、I 並びに D、E、K 及び T のグルクロン酸抱合体であった。雌雄とも、代謝プロファイ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。

ラットにおけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、①ベンジル位炭素の酸化による代謝物 D の生成並びにその後の硫酸若しくはグルクロン酸抱合化又は代謝物 D の閉環による代謝物 C とそれを経た代謝物 B の生成、②フェニル環の酸化による代謝物 E の生成、③トリアゾール環の脱離による代謝物 P 及び Q の生成と考えられた。（参照 3、17）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

分布試験 [1. (1)②] で得られた尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

低用量群では、投与放射能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 6.7%TAR～10.2%TAR、糞中に 77.2%TAR～91.4%TAR が排泄された。大部分が糞中に排泄され、また静脈内投与後の糞から放射活性が検出されたことから、主に胆汁を介して糞中に排泄され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%TAR～12.6%TAR、糞中に 75.6%TAR～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雄に比べてやや高かったが、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、最終投与後 96 時間の尿中に 7.6%TAR～10.0%TAR、糞中に 82.3%TAR～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。（参照 3、17）

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 3 日の胆汁中に 79.1%TAR～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。（参照 3、17）

（2）ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群 1～4 頭）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 1、10 及び 100 mg/kg 飼料相当又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 100

mg/kg 飼料相当の用量で 7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は毎日、可食部組織は最終投与 24 時間後にと殺して採取された。

投与放射能は、72.3% $TAR \sim 86.0\%$ TAR が排泄され、乳汁中には 0.1% TAR 未満 $\sim 0.4\%$ TAR 、組織中には 0.8% $TAR \sim 1.6\%$ TAR 認められた。

乳汁中の残留放射能濃度は、[phe- ^{14}C]フェンブコナゾールの 1 及び 10 mg/kg 飼料投与群で 0.01 $\mu g/g$ 未満、100 mg/kg 飼料投与群で投与 4 日後に最高値 0.07 $\mu g/g$ を示した。[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群では投与 5 日後に最高値 0.4 $\mu g/g$ を示した。主要成分として、[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群で代謝物 Q 及び R がそれぞれ 0.24 及び 0.15 $\mu g/g$ 認められた。ほかに、両標識体投与群で未変化のフェンブコナゾール、代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体及び P が認められたが、いずれも 0.02 $\mu g/g$ 以下であった。

組織中の残留放射能濃度は、[phe- ^{14}C]フェンブコナゾールの 1 及び 10 mg/kg 飼料投与群の肝臓で 0.10 及び 0.62 $\mu g/g$ 認められたが、ほかの組織では 0.05 $\mu g/g$ 未満であった。100 mg/kg 飼料投与群では、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中の濃度はそれぞれ 7.89、0.89、0.16 及び 0.07 $\mu g/g$ であった。[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群では、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 12.1、0.94、0.23 及び 0.20 $\mu g/g$ 認められた。主要成分として、未変化のフェンブコナゾールは肝臓で 0.95 $\mu g/g$ 、腎臓で 0.10 $\mu g/g$ 、筋肉及び脂肪で 0.02 $\mu g/g$ 認められた。主な代謝物として、肝臓では R (4.95 $\mu g/g$)、Q (1.79 $\mu g/g$)、D のグルクロン酸抱合体 (1.23 $\mu g/g$)、P (0.95 $\mu g/g$) 及び B (0.84 $\mu g/g$)、腎臓及び筋肉では Q (0.09 ~ 0.12 $\mu g/g$) 及び R (0.07 ~ 0.24 $\mu g/g$)、脂肪では P (0.04 $\mu g/g$) が認められた。(参照 30、33)

(3) ニワトリ

産卵鶏 (レグホン種、一群 10 ~ 25 羽) に、[phe- ^{14}C]フェンブコナゾール又は[tri- ^{14}C]フェンブコナゾールを 100 mg/kg 飼料相当の用量で 7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。卵、尿及び糞は毎日、可食部組織は最終投与 24 時間後にと殺して採取された。

投与放射能は 85.1% $TAR \sim 97.8\%$ TAR が排泄され、卵には 0.4% $TAR \sim 0.7\%$ TAR 、組織中には 0.6% $TAR \sim 0.8\%$ TAR が認められた。

卵中の残留放射能濃度は投与 6 日後に最高値に達し、[phe- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群では 2.0 $\mu g/g$ 、[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群では 2.7 $\mu g/g$ であった。主要成分は、いずれの標識体でも未変化のフェンブコナゾール (28.1% $TRR \sim 43.0\%$ TRR 、0.88 ~ 0.89 $\mu g/g$) 及び代謝物 B (19.5% $TRR \sim 27.1\%$ TRR 、0.56 ~ 0.61 $\mu g/g$) で、[tri- ^{14}C]フェンブコナゾール投与群では代謝物 Q (17.2% TRR 、0.54 $\mu g/g$) も認められた。ほかに

代謝物 C、D のグルクロン酸抱合体、E 及び O が同定されたが、いずれも 10%TRR (0.2 µg/g) 未満であった。

組織中の放射能濃度は、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉で [phe-¹⁴C] フェンブコナゾール投与群ではそれぞれ 11.6、3.00、1.04 及び 0.20 µg/g、[tri-¹⁴C] フェンブコナゾール投与群ではそれぞれ 11.1、2.83、0.96 及び 0.76 µg/g 認められた。未変化のフェンブコナゾールは脂肪、肝臓及び筋肉でそれぞれ 41.1%TRR (0.43 µg/g)、2.4%TRR (0.27 µg/g) 及び 3.6%TRR (0.03 µg/g) 認められた。主要代謝物は、肝臓では D のグルクロン酸抱合体 (32.3%TRR、3.69 µg/g)、Q (10.9%TRR、1.25 µg/g)、C (8.5%TRR、0.97 µg/g)、E (8.5%TRR、0.97 µg/g) 及び B (7.9%TRR、0.90 µg/g)、筋肉では Q (38.6%TRR、0.28 µg/g)、脂肪では B (31.9%TRR、0.33 µg/g)、P (8.7%TRR、0.09 µg/g)、D のグルクロン酸抱合体 (6.9%TRR、0.07 µg/g) 及び C (6.0%TRR、0.06 µg/g) であった。(参照 30、33)

ヤギ及びニワトリにおけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦 (品種: Tyler) に、[phe-¹⁴C] フェンブコナゾールを 384~407 g ai/ha 又は [tri-¹⁴C] フェンブコナゾールを 457~515 g ai/ha の用量でそれぞれ 2 回散布処理し、最終処理 39 日後に麦わら、もみ殻及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、麦わら、もみ殻及び種子でそれぞれ 9.8~10.6、6.1 及び 0.037~0.44 mg/kg であった。

麦わら及びもみ殻で認められた残留放射能濃度は、両標識体で類似しており、そのうち 67.3%TRR~75.8%TRR が同定された。主要成分として 57.9%TRR~64.9%TRR (3.67~11.8 mg/kg) が未変化のフェンブコナゾールであり、ほかに代謝物 Ba 及び N が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

種子から検出された残留放射能濃度は、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で 10 倍以上高かった。[tri-¹⁴C] フェンブコナゾール処理では 69.9%TRR が同定され、主要代謝物として R 及び S がそれぞれ 48.4%TRR (0.253 mg/kg) 及び 20.1%TRR (0.106 mg/kg)、未変化のフェンブコナゾールが 1.4%TRR (0.007 mg/kg) 認められた。[phe-¹⁴C] フェンブコナゾール処理では 14.0%TRR が同定され、未変化のフェンブコナゾールは 12.4%TRR (0.006 mg/kg) 認められた。(参照 17)

(2) らっかせい

らっかせい（品種：Florigiant）に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール又は [tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 23.2 kg ai/ha の用量で、約 30 日間隔で 4 回散布処理し、最終処理 28 日後につる（茎葉）、殻及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は、つる、殻及び子実でそれぞれ 13.5～13.7、1.04～1.30 及び 0.064～3.98 mg/kg であった。

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%TRR～92.0%TRR が同定され、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが 45.4%TRR～53.6%TRR (6.12～7.34 mg/kg) 認められたほか、代謝物 N が 7.8%TRR～10.4%TRR (1.06～1.40 mg/kg)、代謝物 D の糖抱合体が 5.4%TRR～19.0%TRR (0.731～2.60 mg/kg) 等が認められた。

殻では、85.7%TRR～86.5%TRR が同定され、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが 22.7%TRR～58.1%TRR (0.295～0.607 mg/kg) 及び代謝物 D の糖抱合体が 15.2%TRR～23.5%TRR (0.158～0.304 mg/kg) 認められた。なお、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理の殻では、代謝物 R が 23.0%TRR (0.298 mg/kg) 及び S が 4.5%TRR (0.057 mg/kg) を占めていた。

子実における残留放射能は、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理で 3.98 mg/kg 認められ、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール処理の 0.064 mg/kg と比較してはるかに高く、代謝物 R が 88.1%TRR (3.50 mg/kg)、代謝物 S が 1.9%TRR (0.074 mg/kg) 認められ、未変化のフェンブコナゾール、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においても、未変化のフェンブコナゾール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。（参照 17）

(3) てんさい

てんさい(品種:SS181)に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 1.12 kg ai/ha の用量で 3 回散布処理し、最終処理 7 日後に茎葉及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉部及び根部における残留放射能濃度は、それぞれ 12.0 及び 0.34 mg/kg であり、主要成分として未変化のフェンブコナゾールが茎葉部で 96.3%TRR (10.9 mg/kg)、根部で 90.8%TRR (0.281 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 Ba、Bb 及び P が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。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、代謝は僅かであった。（参照 17）

(4) もも

もも(品種: Red Haven)に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 215 g ai/ha、又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 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 回散布処理し、最終処理 22 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実中の残留放射能濃度は、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール処理で 0.081 mg/kg、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理で 0.127 mg/kg であった。同定された化合物のうち、完全な骨格を有する残留成分は未変化のフェンブコナゾール及び代謝物 Ba であり、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール処理でそれぞれ 45.0%TRR (0.036 mg/kg) 及び 14.2%TRR (0.011 mg/kg) が検出された。[tri-¹⁴C]フェンブコナゾール処理でも、未変化のフェンブコナゾール及び代謝物 Ba がそれぞれ 15.5%TRR (0.020 mg/kg) 及び 4.3%TRR (0.006 mg/kg) 検出されたほか、代謝物 R 及び S がそれぞれ 47.5%TRR (0.062 mg/kg) 及び 6.7%TRR (0.009 mg/kg) 検出された。(参照 17)

植物におけるフェンブコナゾールの主要代謝経路は、①ベンジル位炭素の酸化による代謝物 D の生成並びにその後の閉環による代謝物 C とそれを経た代謝物 B の生成、②トリアゾール環の脱離による代謝物 P の生成及び代謝物 Q の代謝を経由した代謝物 R とそれに続く代謝物 S の生成であると考えられた。(参照 17)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]フェンブコナゾール又は[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを、シルト質埴壌土(米国、以下 [3. (1)]において「土壌 I」という。)又は砂壌土(米国、以下 [3. (1)]において「土壌 II」という。)に 1 mg/kg となるように添加して、25±1℃の条件下で土壌中運命試験が実施された。また、無菌的土壌区が設定された。

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処理後 363 日までに回収された放射能の 35.3%~37.2% (土壌 I) 及び 20.9%~21.5% (土壌 II) が ¹⁴CO₂ に無機化された。両土壌から未変化のフェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb 及び N が同定され、最高値はそれぞれ 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-¹⁴C]フェンブコナゾールの試験においては、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 ¹⁴CO₂ に無機化された。両土壌から未変化のフェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb、N 及び Q が同定され、最高値はそれぞれ 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におけるフェンブコナゾールの推定半減期は、それぞれ 258 及び 367 日であった。

好氣的/嫌氣的湛水土壌では、30 日間の好氣的熟成期間終了時、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールの試験において 2.5%TRR~3.2%TRR、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールの試験において 0.06%TRR~0.1%TRR が ¹⁴CO₂に無機化された。窒素通気及び湛水した嫌氣的湛水条件を開始して 60 日後の両土壌から、未変化のフェンブコナゾール、分解物 Ba 及び N がそれぞれ 71.5%TAR~76.1%TAR、1.1%TAR~4.0%TAR 及び 3.2%TAR~5.3%TAR 検出された。土壌Ⅰ及びⅡにおけるフェンブコナゾールの推定半減期は、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。

土壌におけるフェンブコナゾールの主要分解経路は、①ベンジル位炭素の酸化による分解物 D の生成並びにその後の閉環による分解物 C とそれを経た分解物 B の生成、②トリアゾール環の脱離による分解物 Q の生成、③分解物 D の酸化による分解物 N の生成であると考えられた。(参照 17)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔細粒グライ土・埴壤土(福島)、灰色台地土・砂質埴壤土(愛知)、中粗粒黄色土・砂質埴壤土(岡山)、砂丘未熟土・砂土(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 17)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(緩衝液)

pH 5(酢酸緩衝液)、pH7(リン酸緩衝液)及び pH9(ホウ酸緩衝液)の各滅菌緩衝液に、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 0.01 mg/L の濃度になるように添加し、25±1°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェンブコナゾールの平均回収率は試験 30 日後まで 98.7%TAR~99.3%TAR であり、加水分解は認められなかった。pH5、pH7 及び pH9 の滅菌緩衝液中におけるフェンブコナゾールの推定半減期は、それぞれ 2,210、3,740 及び 1,340 日であった。(参照 17)

(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

滅菌リン酸緩衝液(pH 7)に、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールを 1.5 又は 3.0 mg/L の濃度となるように添加し、25°C でキセノン光(光強度:147 W/m²、波長:290 nm 以下をフィルターでカット)を 30 日間、12 時間の

明暗周期で照射して、水中光分解試験が実施された。また、非滅菌自然水（池水、米国、pH7.27）に、[tri-¹⁴C]フェンブコナゾールを 1.5 又は 3.0 mg/L の濃度となるように添加し、24.2±0.6°C でキセノン光（光強度：148.0 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を最長 60 日間、12 時間の明暗周期で照射して、水中光分解試験が実施された。

pH 7 の滅菌緩衝液中では、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）と算出された。

非滅菌自然水中では、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 E、N 及び Q が同定された。フェンブコナゾールは非滅菌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）と算出された。（参照 17）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（長野）及び洪積土・埴壤土（和歌山）を用いて、フェンブコナゾール並びに分解物 Ba、Bb 及び N を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。

フェンブコナゾールの推定半減期は表 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 17）

表 1 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
			フェンブコナゾール
ほ場試験	176 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	26
		洪積土・埴壤土	21
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴壤土	81
		洪積土・埴壤土	30

¹⁾：ほ場試験で 22%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用

6. 作物残留試験

（1）作物残留試験

国内において、小麦、野菜、果実等を用いてフェンブコナゾール並びに代謝物 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。フェンブコナゾールの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 3.60 mg/kg であった。代謝物 Ba 及び Bb の最大残留値は、いずれも最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.23 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 17、27、28）

海外において、豆類、果実等を用いてフェンブコナゾール並びに代謝物

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 4 に示されている。フェンブコナゾールの最大残留値は、最終散布当日に収穫したレモンの 0.831 mg/kg であった。代謝物 Ba の最大残留値は、最終散布 25～28 日後に収穫したクランベリー（果実）の 0.04 mg/kg、代謝物 Bb の最大残留値は、最終散布当日に収穫したオレンジ（果実全体）の 0.151 mg/kg であった。（参照 9）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて算出された、フェンブコナゾールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取されるフェンブコナゾールの推定摂取量が表 2 に示されている（別紙 5）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、フェンブコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 2 食品中から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:55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:56.1 kg)
推定摂取量 (μg/人/日)	55.5	32.5	54.8	72.5

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、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 17）

表 3 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 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、触覚・痛覚反応抑制、筋緊張低下、異常姿勢、異常歩行、正向反射抑制 1,000 mg/kg 体重で死亡例
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、5、10、20 (静脈内)	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	—	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 (<i>in vitro</i>)	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	—	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 (<i>in vitro</i>)	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	—	血液凝固への影響なし

溶血性試験では、検体をポリエチレングリコール 400 に溶解し、さらに生理食塩水で希釈して用いた。その他の試験では、検体をポリエチレングリコール 400 に溶解して用いた。

* : 約 30 分間隔で累積的に投与。

— : 最小作用量は設定できなかった。

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。結果は表 4 に示されている。(参照 3、5、17)

表 4 急性毒性試験概要（原体）

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	投与量：1,000、2,000、3,000、4,000 及び 5,000 mg/kg 体重 雄 2,000 mg/kg 体重以上及び雌 1,000 mg/kg 体重以上：糞の白色物質混入(投与 4 時間後以降)、糞量減少(投与 1 日後以降)、軟便(投与 2 時間後以降)、無糞(投与 2 日後以降)、運動失調(投与 1 日後以降)、流涙(投与 1 日後以降)、活動性低下(投与 1 日後以降)、流涎(投与 4 日後以降)、鼻口部の褐色/赤色の汚れ(投与 1 日後以降)及び弯曲姿勢(投与 1 日後以降) 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例(投与 5 日後) 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 4 日後)
	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)		暴露中に僅かな興奮状態、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 及び Bb を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。（参照 3、5、17）

表 5 急性毒性試験概要（代謝物）

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	
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。

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 3、4、6、17）

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：平均検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	80 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	5.1	25.3	103
	雌	1.5	6.3	31.1	124

各投与群で認められた毒性所見は表 7 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 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性及び小葉中心帯肝細胞空胞化等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 5、6、17）

表 7 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(投与 1～10 週)及び 摂餌量低下(投与 1～8 週) ・ TG 低下	・ 体重増加抑制(投与 1～13 週)及び 摂餌量低下(投与 1～9 週) ・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大
400 ppm 以上	・ 肝比重量 ² 増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大	・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性及び小葉中心帯肝 細胞空胞化
80 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞 空胞化	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：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	60 ppm	180 ppm	540 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.8	11.1	28.6	99.1
	雌	5.7	17.6	50.4	139

各投与群で認められた毒性所見は表 9 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) であると考えられた。(参照 6、17)

表 9 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	・ 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 ^a ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲及び小葉周辺性肝細胞空胞化
180 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝単細胞壊死	・ 小葉中心性肝細胞肥大
60 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	60 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

(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：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.97	3.30	13.3	50.4
	雌	1.05	3.48	14.0	53.3

各投与群で認められた毒性所見は表 11 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、検体投与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 3～6、17)

表 11 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	・体重減少(投与 1 週)及び体重増加抑制(投与 2～5 週) ・摂餌量減少(投与 1～2 週)及び食餌効率低下 ・MCV 及び MCH 増加 ・ALP 及び TG 増加 ・ALT^a増加 ・多発性肝細胞空胞化巣(軽微～軽度)	・体重減少(投与 1 週)及び体重増加抑制(投与 2～8 週) ・摂餌量減少(投与 1～2 週)及び食餌効率低下 ・RBC 低下及び PLT 増加 ・MCV 及び MCH 増加 ・ALP、ALT 及び GGT 増加
400 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加^b ・び慢性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加^b ・び慢性肝細胞肥大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b：400 ppm では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

（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 匹）を用いた経皮（原体：0、62.5、250、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 28 日間反復経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、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 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 12 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.54	5.2	47.8
	雌	0.62	5.2	46.4

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の雌雄で小葉中心帯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 13 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(0～52 週の累積値)^a及び摂餌量減少(投与 1 週) ・ 有棘赤血球の出現 ・ ALP 及び T.Bil 増加 ・ Alb 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎及び副腎比重量増加 ・ 小葉中間帯肝細胞肥大及び肝リポフスチン^b沈着	・ 体重増加抑制(0～52 週の累積値)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・ ALP 増加 ・ T.Chol 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中間帯肝細胞肥大及び肝リポフスチン^b沈着
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^b : Schmorl 染色で確認した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

SD ラット [発がん試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群（52 週中間と殺群）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、8、80 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）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。

表 14 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	80 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.31	3.03	30.6
	雌	0.40	4.02	43.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 15 に、雄における甲状腺腫瘍の発生頻度は表 16 に示されている。

腫瘍性病変として、800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加した。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性及び小葉中間帯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。（参照 3～6、17）

（甲状腺のろ胞細胞肥大、限局性のう胞状過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては [14. (2)] を参照）

表 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重増加抑制(投与 0～78 週) ・肝比重量増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化 ・甲状腺及び上皮小体比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮過形成	・体重増加抑制(投与 0～4 週以降) ・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 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化 ・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

表 16 雄における甲状腺腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)	0	8	80	800
検査動物数	70	70	70	70
ろ胞細胞腺腫	1 (1.4#)	2 (2.9)	3 (4.3)	6 (8.6)
ろ胞細胞癌	0 (0)	3 (4.3)	0 (0)	4 (5.7)
腺腫＋癌の合計	1 (1.4##)	5 (7.1)	3 (4.3)	8 ^a (11.4##)

()内の数値は発生頻度 (%) を示す。

a : 2 例には腺腫及び癌の両方が認められた。

* : $p < 0.05$ (Fisher-Irwin 確率検定)

: Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり

: Fisher-Irwin 確率検定及び Cochran-Armitage 傾向検定で有意差あり

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①） [11. (2)] よりも高い用量での発がん性を評価するため、SD ラット [発がん性試験群：一群雄 50 匹、慢性毒性試験群（中間と殺群）：一群雄 10 匹] を用いた混餌（原体：0、800 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）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。本試験は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①） [11. (2)] の追加試験として、雄についてより高用量の群を含めて実施された。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.4	63.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 18 に、甲状腺腫瘍

の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変として、1,600 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、腺腫及び癌の合計の発生頻度にも増加傾向が認められた。

本試験において、800 ppm 以上投与群で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 800 ppm 未満（30.4 ppm 未満）であると考えられた。（参照 3～6、17）

（甲状腺のろ胞細胞肥大、限局性のう胞状過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては [14. (2)] を参照）

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄
1,600 ppm	・ 体重増加抑制（投与 1 週） ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大
800 ppm 以上	・ 甲状腺及び上皮小体絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化

表 19 甲状腺腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)	0	800	1,600
検査動物数	60	60	60
ろ胞細胞腺腫	2 (3.3)	5 (8.3)	9 (15.0*)
ろ胞細胞癌	2 (3.3)	0 (0)	2 (3.3)
腺腫＋癌の合計	4 (6.7)	5 (8.3)	10 ^a (16.7)

()内の数値は発生頻度 (%) を示す。

a : 1 例には腺腫及び癌の両方が認められた。

* : Dinse and Lagakos のロジスティック計算法で解析した結果、1,600 ppm 投与群において腺腫の発生頻度に有意な増加が認められ、腺腫及び癌の合計の発生頻度にも増加傾向が認められた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②の総合評価として、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。

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス [発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、中間（52 週）と殺群：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 [原体： 0、10、200（雄のみ）、650 及び 1,300（雌のみ） ppm：平均検体摂取量は表 20 参照] 投与による 18 か

月間発がん性試験が実施された。

表 20 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	650 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.28	26.3	85.3	/
	雌	1.59	/	105	

/：実施せず

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 21 に、肝細胞過形成及び肝腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変として、1,300 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が有意に増加した。追加試験 [14. (3)] 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 以上投与群の雌で小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化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）

（肝臓における細胞増生及び代謝酵素誘導に関しては [14. (3)] を参照）

表 21 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,300 ppm	/	
650 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 0～13 週以降)	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化
200 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大及び空胞化	/
10 ppm	毒性所見なし	

/：実施せず

表 22 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	10	200	650	0	10	650	1,300
検査動物数	60	59 ^a	60	60	58 ^a	60	57	60
肝細胞腺腫	8 (13.3)	1 (1.7)	8 (13.3)	6 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6.7)
肝細胞癌	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.0)	5 (8.3)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)
腺腫＋癌の合計	9 (15.0)	2 (3.4)	10 ^b (16.7)	10 ^b (16.7)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	5 (8.3 [#])

()内の数値は発生頻度 (%) を示す。

a : 自己融解した組織は含まず

b : 1 例には腺腫及び癌の両方が認められた。

: Dinse and Lagakos のロジスティック計算法で有意差あり

1 2. 生殖発生試験

(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 : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			8 ppm	80 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.6	6.1	59.4
		雌	0.7	6.9	68.0
	F ₁ 世代	雄	0.6	5.8	61.3
		雌	0.6	6.4	66.4

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、800 ppm 投与群の親動物雌雄で小葉中心性肝細胞肥大並びに小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化等、同投与群の児動物で死産児数の増加等が認められたことから、一般毒性の無毒性量は、親動物及び児動物とも 80 ppm (P 雄 : 6.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 6.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 6.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、800 ppm 投与群で出産率、分娩時生存児数及び腹当た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ことから、繁殖能に対する無毒性量は 80 ppm (P 雄 : 6.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 6.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 5.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 6.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、17)

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	- 肝及び甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 - 甲状腺ろ胞細胞肥大 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	- 死亡(4 例、分娩時) - 体重増加抑制(投与 5 週以降)及び摂餌量減少(投与 4 週) - 出産率減少 - 分娩時生存児数減少 - 妊娠期間延長 - 肝絶対及び比重量増加 - 副腎比重量増加 - 甲状腺ろ胞細胞肥大 - 副腎球状帯肥大 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	- 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 甲状腺ろ胞細胞肥大 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化	- 死亡(3 例) - 体重増加抑制及び摂餌量減少 - 出産率減少 - 分娩時生存児数減少 - 肝絶対及び比重量増加 - 副腎比重量増加 - 甲状腺ろ胞細胞肥大 - 副腎球状帯肥大 - 小葉中心性肝細胞肥大 - 小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化
	80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	- 腹当たりの産児総数減少 - 死産児数増加 - 生後 4 日間生存率減少 - 体重増加抑制(生後 14 及び 21 日)		死産児数増加	
	80 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(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）投与して、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 25 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、同投与群の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った。（参照 3～6、17）

表 25 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		・吸収胚数(早期、後期及び総吸収胚数)増加 ・一腹当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(妊娠 8 日以降) ・脱毛(妊娠 6 日以降) ・糞量減少(妊娠 7 日以降)	・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①）

NZW ウサギ（一群雌 21 匹）の妊娠 7～19 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）投与して、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 26 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）であったことから、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減少、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 26 発生毒性試験（ウサギ①）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(妊娠 18 日以降)^a ・流産(妊娠 17～23 日)	・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^{b §§} ・食欲低下^b及び摂餌量減少^c	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	

^a：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b：30 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^c：30 mg/kg 体重/日投与群のみ。

[§]：30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 10 日以降

^{§§}：30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 9 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

注：母動物において、30 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 8 日で軟便は 1 例、糞量減少は 0

例、60 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日で軟便は 1 例、糞量減少は 5 例であったことから、これらの所見は ARfD のエンドポイントではないと判断した。

(4) 発生毒性試験（ウサギ②）

ウサギの発生毒性試験①[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）のみであったことから、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。したがって、NZW ウサギ（一群雌 21 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口〔原体：0、15（10 及び 30 の中間用量）及び 45（30 及び 60 の中間用量）mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁〕投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物で統計学的有意差はないが糞量の減少及び無糞（妊娠 12 日以降）、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 17）

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）試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 27 に示されているとおり、全て陰性であり、フェンブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3～6、17）

表 27 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	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	625～20,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	①20～2,000 μg/プレート (+/-S9) ②30～300 μg/プレート (-S9) 160～1,600 μg/プレート (+S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156.25～5,000 μg/プレート (+/-S9)	
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp^rt</i> 遺伝子)	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) (処理時間：5 時間) ②20～40 μg/ml (-S9) 40～60 μg/ml (+S9) (処理時間：5 時間)	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)	5～30 μg/ml (-S9) 処理時間：12 及び 22 時間 3～20 μg/ml (+S9) 処理時間：2 時間	陰性
	UDS 試験	SD ラット培養肝細胞	7.5～15 μg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞)(一群雌雄各 5 匹)	250、1,250、2,500 mg/kg 体重(単回経口投与 6、24 及び 48 時間後に採取) ^a	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：2,500 mg/kg 体重投与群の雄 20 例中 3 例及び雌 20 例中 5 例で投与後 48 時間以内に死亡が認められた。

フェンブコナゾールの動物、植物及び土壌由来の代謝物である 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 28 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3～6、17）

表 28 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 <i>uvrA</i> 株)	156.25～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 Bb	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA1537 株)	31.25～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156.25～5,000 µg/プレート (+/-S9)	

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 妊娠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-¹⁴C]フェンブコナゾールを100 mg/kg体重で単回経口投与して、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) 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①及び②[11. (2) 及び(3)]において高用量群の雄で認められた甲状腺のろ胞細胞肥大、ろ胞上皮過形成及びろ胞細胞腫瘍の発生機序について検討された。

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、平均検体摂取量：0、1、57、116及び231 mg/kg体重/日）して、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、検体投与による影響の可逆性を検討するため、1,600及び3,200 ppm投与群では、4週間混餌投与後、9週間対照飼料を投与する回復群（一群各20匹）が設けられた。

800 ppm以上投与群で肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加（1.2～1.9倍）、甲状腺のび慢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（1.6～2.1倍）及びT₄減少（0.47～0.66倍）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中排泄増加（2.2～2.6倍）、T₄を基質とする肝ミクロソ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及び肝臓当たりでそれぞれ1.3～1.5倍及び4.0～4.4倍）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中排泄が増加し、その結果増加した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。（参照3、5、6、17）

(3) 肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験（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日間又は4週間混餌投与（原体：0、20、60、180及び1,300 ppm、平均検体摂取量：0、5.2、13.6、47.4及び324 mg/kg体重/日）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、平均検体摂

取量：0 及び 130 mg/kg 体重/日）して、肝臓における細胞増生（マウス）及び薬物代謝酵素誘導試験が実施された。なお、検体投与による影響の可逆性を検討するため、マウス及びラットにフェンブコナゾールをそれぞれ 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 PB（1,000 ppm）が用いられた。

マウスでは、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 180 ppm 投与群で 1.8 及び 2.5 倍、1,300 ppm 投与群で 2.8 及び 3.6 倍に増加し、同投与群ではチトクローム b5 も 2.1 倍に増加した。PB 投与群でもこの三つの酵素レベルが増加した。また、BrDU 標識率は 1,300 ppm 投与群で 9.5 倍に増加した。ラットにおいても、検体投与群で三つの酵素レベルがそれぞれ 2.7、10.3 及び 2.6 倍に増加し、PB 投与群でも増加した。

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。

したがって、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）

（4）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交配前後の各 3 週間、混餌投与（原体：0、8、80 及び 800 ppm、平均検体摂取量：0、0.574、5.70 及び 54.6 mg/kg 体重/日）して、妊娠後期（妊娠 19～21 日）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。

また、非妊娠雌ラットにおいてフェンブコナゾールが血清ステロイドホルモン濃度等に影響するかどうかを確認するために、SD ラット（一群雌 12 匹）を用いて 6 週間混餌（原体：0、8、80 及び 800 ppm、平均検体摂取量：0、0.547、5.49 及び 53.2 mg/kg 体重/日）投与による試験が実施された。

妊娠後期のラットでは、800 ppm 投与群で 17 β -エストラジオール濃度 (E2) 及びコルチコステロン濃度は低く、プロゲステロン濃度 (P) は逆に高かったため、17 β -エストラジオール/プロゲステロン比 (E2/P 比) の上昇抑制が認められた。また、肝臓のミクロソーム蛋白含量、チトクローム P450 (CYP)、CYP2B1 及び CYP3A はそれぞれ最大 1.3、2.4、30.7 及び 31.2 倍まで増加したのに対して、CYP1A1 はむしろ減少した。

発情前期ラットでは、800 ppm 投与群でミクロソーム蛋白含量、CYP、CYP2B1 及び CYP3A が高かったが(それぞれ 1.1、1.8、12.0 及び 16.1 倍)、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 17β -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、E2/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 E2/P 比の上昇が有意に抑制され、このことが 2 世代繁殖試験の 800 ppm 投与群で認められた分娩遅延の原因のひとつと考えられた。

本試験において、80 ppm (5.70 mg/kg 体重/日) 以下の用量では E2/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

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。なお、今回作物残留試験（ブルーベリー）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたフェンブコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンブコナゾールの体内吸収率は少なくとも 88%と算出された。投与後 96 時間で尿中に 6.7%TAR～10.2%TAR、糞中に 77.2%TAR～91.4%TAR が排泄され、主に胆汁を経由して糞中に排泄されることが考えられた。糞中の主要成分として未変化のフェンブコナゾール並びに代謝物 H 及び I が認められた。尿中及び胆汁中には未変化のフェンブコナゾールは認められず、代謝物 D、E、K、T 等が抱合体を含めて認められた。

¹⁴C で標識されたフェンブコナゾールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、主な代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体、P、Q 及び R が認められた。ニワトリにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、10%TRR を超える代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体及び Q が認められた。

¹⁴C で標識されたフェンブコナゾールの植物体内運命試験の結果、可食部において未変化のフェンブコナゾールが認められたほか、代謝物 Ba、R 及び S が 10%TRR を超えて認められた。

フェンブコナゾール並びに代謝物 Ba 及び Bb を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるフェンブコナゾールの最大残留値は、茶（荒茶）の 3.60 mg/kg、代謝物 Ba 及び Bb の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.23 及び 0.05 mg/kg であった。海外におけるフェンブコナゾールの最大残留値は、レモンの 0.831 mg/kg、代謝物 Ba の最大残留値は、クランベリー（果実）の 0.04 mg/kg、代謝物 Bb の最大残留値は、オレンジ（果実全体）の 0.151 mg/kg 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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率、分娩時生存児数及び腹当た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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②において甲状腺ろ胞細胞腺腫並びに腺腫及び癌の合計並びにマウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、これらの発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、代謝物 Ba、R 及び S が 10%TRR を超えて検出されたが、代謝物 Ba はラットでも検出されていること並びに代謝物 R 及び S は急性毒性が弱く（LD₅₀：5,000 mg/kg 体重超）、遺伝毒性試験の結果が陰性であることから（参照 35）、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 29 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 30 にそれぞれ示されている。

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/日であったが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①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①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。

また、フェンブコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①で得られた無毒性量 30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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①
（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
ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	発生毒性試験①
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～19 日
（投与方法）	強制経口

(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

< JMPR (1997、2012 年) >

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 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 米国 (2005 年) >

cRfD	0.03 mg/kg 体重/日
(cRfD 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
(不確実係数)	100

aRfD (13 歳以上の女性)	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

< カナダ (2003 年) >

ADI	0.0128 mg/kg 体重/日
-----	-------------------

(ADI 設定根拠資料)	発がん性併合試験
(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.28 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (13 歳以上の女性)	0.10 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	ラット：妊娠 6～15 日
	ウサギ：妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

<APVMA (2006 年) >

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	2 世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	21 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	4 週間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2010 年) >

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
-----	------------------

(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 4、5、31～33)

表 29 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⁾						
			JMPR	米国	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、20、80、400、 1,600 ppm	雄：1.3 雌：1.5	雄：5.1 雌：6.3	雄：1.3 雌：6.3	1.3	5.7	雄：1.3 雌：6.3	雄：1.3 雌：6.3
		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	体重増加抑制、肝 重量増加、肝細胞 肥大	肝細胞肥大及び空 胞化	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①	0、8、80、800 ppm	雄：3 雌：4	雄：3 雌：4	雄：2.91 雌：3.89	3.53	3	雄：3.03 雌：4.02	雄：3.03 雌：4.02
		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 (800 ppm 投与群 の雄で甲状腺ろ胞 細胞腫の発生頻度 増加)	肝細胞肥大及び空 胞化等 (800 ppm 以上投 与群の雄で甲状腺 ろ胞細胞腫の発生 頻度増加)	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)	肝細胞肥大及び空 胞化等	甲状腺腫瘍の発生 頻度増加	雌雄：小葉中心性 及び小葉中間帯肝 細胞空胞化等 (800 ppm 投与群 の雄で甲状腺ろ胞 細胞腺腫及び癌の 合計の発生頻度増 加)	雌雄：小葉中心性 及び小葉中間帯肝 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 年間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験②	0、800、1,600 ppm	雄：30.4 未満		雄：28.87 未満	雄：30.4 未満		雄：30.4 未満	雄：30.4 未満
		雄：0、30.4、 63.9	雄：肝細胞空胞化 等 (1,600 ppm 投与 群の雄で甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生 頻度増加)		雄：肝細胞肥大及 び空胞化等 (1,600 ppm 投与 群の雄で甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生 頻度増加)	雄：肝細胞肥大及 び空胞化等 (1,600 ppm 投与 群の雄で甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生 頻度増加)		雄：小葉中心性及 び小葉中間帯肝細 胞空胞化等 (1,600 ppm 投与 群の雄で甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生 頻度増加)	雄：小葉中心性及 び小葉中間帯肝細 胞空胞化等 (1,600 ppm 投与 群の雄で甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生 頻度増加)
	2 世代 繁殖試験	0、8、80、800 ppm	親動物及び児動 物：4	親動物及び児動 物：4	親動物及び児動物 雄：5.8 雌：6.4	親動物及び児動 物：0.6	親動物及び繁殖 能：5.0 児動物：10.8	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、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
		P 雄：0、0.6、 6.1、59.4 P 雌：0、0.7、 6.9、68.0 F ₁ 雄：0、0.6、	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 (繁殖能に対する影 響なし)	繁殖毒性 雄：61.3 雌：6.4	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)	難産、死産児数増 加、腹当たりの産 児総数減少、出産 後の生育児数減少	親動物：小葉中心	親動物：体重増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
			JMPR	米国	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		5.8、61.3 F ₁ 雌：0、0.6、 6.4、66.4			(雌に繁殖能に対 する悪影響あり)			性肝細胞肥大等 児動物：死産児数 増加等	抑制等 児動物：死産児数 増加等
	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：30 胎児：75 母動物：体重増加 抑制 胎児：腹当たりの 胎児数減少、胚吸 収増加 (催奇性は認められ 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：体重増加 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)
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 的变化	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	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	1.3 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 胞化等	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)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、30、60	母動物：10 胎 児：30	母動物：10 胎 児：30	母動物：10 胎 児：30	母動物：10 胎 児：30	母動物：30 胎児：45	母動物：10 胎 児：30	母動物：10 胎 児：30

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
			JMPR	米国	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
			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：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：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：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：死亡率増加、摂餌量減少 胎児：胚吸収増加 (催奇形性は認められない)	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：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)
	発生毒性試験②	0、15、45						母動物及び胎児：15 母動物：糞量減少及び無糞等 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)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、400、1,600 ppm	雄：3.30 雌：3.48	雄：3.3 雌：3.5	雄：3.30 雌：3.48	3.4	3.3	雄：3.30 雌：3.48	雄：3.30 雌：3.48
		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	体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大	び慢性肝細胞肥大等	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0、15、150、1,200 ppm	雄：5.2 雌：5.2	雄：5.2 雌：0.62	雄：5.2 雌：5.2	0.6	0.62	雄：5.2 雌：5.2	雄：5.2 雌：5.2
		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	体重増加抑制、肝重量増加、肝細胞肥大	肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等	雌雄：肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾						
			JMPR	米国	カナダ	豪州	EFSA	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
ADI (cRfD)			NOAEL : 3 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 : 0.62 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	イヌ 1 年間慢性毒 性試験	ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験①	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。

表 30 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：1,000、2,000、 3,000、4,000、5,000	雄：1,000 雌：－ 雌雄：運動失調、流涙、活動性低下、流涎等
	発生毒性試験	母動物：0、30、75、150	母動物：30 胎児：75 母動物：体重増加抑制、脱毛等 胎児：吸収胚数増加、生存胎児数減少等
マウス	急性毒性試験	雌雄：0、5,000	雌雄：5,000 雌雄：毒性所見なし
ウサギ	発生毒性試験①	母動物：0、10、30、60	胎児：30 胎児：生存胎児数減少、着床後胚死亡
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験 ウサギ発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<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 又は 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 又は 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 (active ingredient)
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))
BrdU	5-ブロモ-2-デオキシウリジン
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
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 <i>O</i> -デアルキラーゼ
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	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（国内）>

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
小麦 (露地) 【玄麦】 2008 年	1	375 ^{EC}	2	249	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
				256	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
				263	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
	1			208	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
だいず (露地) 【乾燥子実】 2007 年	1	313 ^{EC}	4	14	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
				21	0.01	0.01						0.01	0.01					
				7	0.05	0.05						0.05	0.05					
	1			14	0.03	0.03						0.05	0.04					
てんさい (露地) 【根】 2004 年	1	150 ^{EC}	4	21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08
				28	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
				14	0.14	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.15	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09
	1			21	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.09	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11
てんさい (露地) 【根】 2005 年		313 ^{EC}	4	28	0.13	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.15	0.16	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.17
	1			14	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09
				21	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.07
				28	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06
たまねぎ (露地) 【鱗茎】 2008 年	1	313 ^{EC}	3	1	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
				3	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
				7	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
	1			1	<0.01	<0.01						<0.01	<0.01					
りんご (無袋・露地) 【果実】	1	110 ^{SC}	3	21	0.069	0.068	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.078	0.054	0.053	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.063
				30	0.062	0.062	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.072	0.065	0.064	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.074
					0.050	0.050	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.061	0.049	0.048	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.059

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)														
					公的分析機関							社内分析機関							
					フェンブコナゾ ール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾ ール		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
1992 年	1			14	0.091	0.089	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.099	0.068	0.064	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.074	
				21	0.127	0.124	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.137	0.090	0.086	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.096	
				31	0.049	0.048	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.058	0.037	0.037	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.047	
りんご (無袋・露地) 【果実】 1994 年	1	132 ^{SC}	3	14	0.093	0.090	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.100	0.023	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.032	
				21	0.021	0.020	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.030	0.019	0.018	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.028	
				30	0.017	0.017	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.027	0.017	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.026	
	1	396 ^{SC}		14	0.429	0.411	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.421	0.348	0.347	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.357	
				21	0.243	0.238	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.248	0.154	0.149	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.159	
				30	0.267	0.266	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.280	0.144	0.142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.152	
なし (露地) 【果実】 1992 年	1	110 ^{SC}	3	14	0.078	0.078	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.088	0.071	0.070	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.080	
				21	0.074	0.073	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.083	0.054	0.053	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.063	
				29	0.062	0.060	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.070	0.035	0.033	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.043	
	1				14	0.110	0.106	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.116	0.092	0.089	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.099
					21	0.120	0.118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.128	0.098	0.092	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.102
					30	0.165	0.164	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.174	0.136	0.135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.145
なし (露地) 【果実】 1996 年	1	176 ^{SC}	3	7	0.084	0.084	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.094	0.100	0.099	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.109	
				13	0.075	0.074	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.084	0.086	0.078	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.088	
				21	0.054	0.052	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.062	0.039	0.038	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.048	
	1				7	0.304	0.299	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.309	0.218	0.216	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.226
					14	0.225	0.222	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.232	0.163	0.150	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.160
					21	0.115	0.114	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.125	0.126	0.120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.130
もも (露地) 【果肉】 1994 年	1	220 ^{SC}	4	1	0.023	0.022	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.035	0.022	0.022	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.037	
				3	0.012	0.012	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.024	0.018	0.018	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.029	
				7	0.012	0.011	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.022	0.014	0.013	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.026	
	1				1	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.016	0.008	0.008	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.023
					3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.015	0.007	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.017
					7	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.016	0.007	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.017
もも (露地) 【果皮】	1	220 ^{SC}	4	1	3.80	3.65	0.06	0.05	0.01	0.01	3.71	3.59	3.54	0.05	0.05	<0.01	<0.01	3.60	
				3	2.75	2.71	0.05	0.04	0.01	0.01	2.81	3.61	3.60	0.06	0.06	<0.01	<0.01	3.67	
				7	2.17	2.14	0.05	0.05	<0.01	<0.01	2.20	2.56	2.44	0.08	0.08	<0.01	<0.01	2.53	

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾール		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
1994 年	1			1	1.10	1.06	0.04	0.04	<0.01	<0.01	1.11	4.48	4.27	0.13	0.12	<0.01	<0.01	4.40
				3	0.96	0.91	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.96	3.97	3.96	0.12	0.11	<0.01	<0.01	4.08
				7	1.63	1.63	0.06	0.05	<0.01	<0.01	1.69	3.66	3.64	0.15	0.15	<0.01	<0.01	3.80
ネクタリン (露地) 【果実】 2004 年	1	176 ^{SC}	4	1	/	/	/	/	/	/	/	0.26	0.26	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.29
				7	/	/	/	/	/	/	/	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.03	0.02	0.29
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.17	0.16	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.19
	1	176 ^{SC}	4	1	/	/	/	/	/	/	/	0.22	0.20	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.23
				7	/	/	/	/	/	/	/	0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.21
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.18
あんず 【果実（果梗 及び種子を除く）】 2007 年	1	176 ^{SC}	2	15 ^a	/	/	/	/	/	/	/	0.11	0.11	/	/	/	/	/
				22	/	/	/	/	/	/	/	0.07	0.06	/	/	/	/	/
				31	/	/	/	/	/	/	/	0.04	0.04	/	/	/	/	/
	1	176 ^{SC}	2	15 ^a	/	/	/	/	/	/	/	0.31	0.30	/	/	/	/	/
				22	/	/	/	/	/	/	/	0.03	0.03	/	/	/	/	/
				31	/	/	/	/	/	/	/	0.08	0.08	/	/	/	/	/
すもも (露地) 【果実】 2004 年	1	176 ^{SC}	4	1	/	/	/	/	/	/	/	0.11	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.13
				7	/	/	/	/	/	/	/	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.14
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10
	1	176 ^{SC}	4	1	/	/	/	/	/	/	/	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04
				7	/	/	/	/	/	/	/	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03
うめ (露地) 【果実】 2006 年	1	132 ^{SC}	2	1	0.53	0.51	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.54	0.69	0.66	<0.01	<0.01	0.010	<0.01	0.70
				3	0.46	0.43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.46	0.48	0.47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.50
				7	0.25	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.26	0.27	0.27	<0.01	<0.01	0.010	<0.01	0.29
				14	0.51	0.49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.52	0.59	0.57	<0.01	<0.01	0.010	0.010	0.60
	1	176 ^{SC}	2	1	0.28	0.27	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.30	0.36	0.36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.38
				3	0.26	0.24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.27	0.45	0.44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.47
				7	0.19	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.20	0.26	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.28
				14	0.16	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.18	0.32	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.33
おうとう (施設) 【果実】	1	220 ^{SC}	2	1	0.253	0.250	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.261	0.183	0.182	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.192
				3	0.336	0.320	0.010	0.010	0.009	0.008	0.338	0.292	0.288	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.298
				7	0.203	0.200	0.013	0.013	0.006	0.006	0.219	0.144	0.140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.150

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾ ール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾ ール		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
1996 年	1			1 3 7	0.209 0.290 0.138	0.206 0.290 0.132	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.216 0.300 0.142	0.208 0.280 0.140	0.192 0.273 0.131	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.202 0.283 0.141
ブルーベリー (露地) 【果実】 2012 年	1	138 ^{SC}	1	7 ^a 14 21 30	0.29 0.16 0.04 0.03	0.28 0.16 0.04 0.03												
ブルーベリー (露地) 【果実】 2013 年	1	172 ^{SC}		7 ^a 14 21 28	0.31 0.21 0.18 0.15	0.31 0.21 0.18 0.14												
ぶどう (施設) 【果実】 1992 年	1	110 ^{SC}	3	30 45 60	0.419 0.336 0.059	0.416 0.334 0.057	0.013 0.014 0.006	0.012 0.013 0.006	0.008 0.007 <0.005	0.008 0.006 <0.005	0.436 0.353 0.068	0.721 0.272 0.031	0.688 0.271 0.030	0.011 0.008 <0.005	0.011 0.008 <0.005	0.006 <0.005 <0.005	0.006 <0.005 <0.005	0.705 0.284 0.040
	1	82.5 ^{SC}		30 45 60	1.120 0.525 0.015	1.080 0.513 0.014	0.015 0.013 <0.005	0.015 0.012 <0.005	0.009 0.007 <0.005	0.008 0.006 <0.005	1.103 0.531 0.024	0.885 0.480 0.012	0.858 0.471 0.012	0.009 0.007 <0.005	0.008 0.007 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.871 0.483 0.022
ぶどう (施設) 【果実】 1992 年	1	82.5 ^{SC}	3	30 45 59	0.341 0.199 0.196	0.335 0.194 0.186	<0.005 <0.005 0.007	<0.005 <0.005 0.007	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.351 0.204 0.208	0.265 0.169 0.084	0.262 0.162 0.084	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.272 0.172 0.094
	1			30 44 60	0.163 0.082 0.147	0.154 0.081 0.146	0.006 0.005 0.010	0.006 0.005 0.010	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.165 0.091 0.161	0.099 0.071 0.100	0.094 0.070 0.094	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.104 0.080 0.105
かき (露地) 【果実】 2006 年	1	176 ^{SC}	2	7 14 21	0.05 0.04 0.03	0.05 0.04 0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.09 0.08 0.07	0.05 0.03 0.03	0.05 0.03 0.03	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.09 0.07 0.07
	1	101 ^{SC}		7 14 21	0.28 0.26 0.27	0.28 0.26 0.27	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.32 0.30 0.31	0.28 0.20 0.16	0.27 0.18 0.16	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.31 0.22 0.20
茶 【荒茶】 1995 年	1	88 ^{SC}	2	7 14 21	2.13 1.83 0.78	2.13 1.74 0.76	0.15 0.23 0.14	0.15 0.23 0.14	0.04 0.05 0.03	0.04 0.05 0.03	2.32 2.02 0.93	2.32 1.52 0.66	2.21 1.46 0.59	0.17 0.23 0.15	0.16 0.21 0.13	0.05 0.04 0.03	0.04 0.04 0.02	2.41 1.71 0.74

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					フェンブコナゾ ール		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計	フェンブコナゾ ール		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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
	1	7 13 21	3.60 1.75 1.15	3.50 1.70 1.11	0.12 0.17 0.11	0.12 0.17 0.11	0.04 0.04 0.03	0.04 0.04 0.03	3.66 1.91 1.25	3.12 1.29 1.01	3.08 1.22 0.97	0.13 0.16 0.09	0.13 0.15 0.09	0.03 0.03 0.02	0.03 0.02 0.02	3.24 1.39 1.07		
茶 【浸出茶】 1995 年	1	88 ^{SC}	2	7	0.49	0.47	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.54	0.46	0.44	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.54
	14			0.34	0.34	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.43	0.36	0.34	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.44	
	21			0.13	0.13	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.19	0.14	0.12	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.18	
	7			0.76	0.72	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.77	0.73	0.71	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.77	
	13			0.34	0.32	0.05	0.04	<0.02	<0.02	0.38	0.31	0.28	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.34	
	21			0.19	0.18	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.23	0.16	0.16	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.21	

- ・ SC：フロアブル、EC：乳剤
- ・ データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。
- ・ 一部に定量限界未満を含むデータの合計（平均値）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た。
- ・ 農薬の使用回数、使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数及び PHI に a を付した。
- ・ /：実施せず

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 実施年	試験 は 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					フェンブコナゾ ール		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 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	280 ^{SC}	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	280 ^{SC}	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	280 ^{SC}	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	280 ^{SC}	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	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*

・ 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。

・ /：実施せず

<別紙 5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 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)
だいず	0.05	39.0	1.95	20.4	1.02	31.3	1.57	46.1	2.31
てんさい	0.15	32.5	4.88	27.7	4.16	41.1	6.17	33.2	4.98
りんご	0.411	24.2	9.95	30.9	12.7	18.8	7.73	32.4	13.3
日本なし	0.299	6.4	1.91	3.4	1.02	9.1	2.72	7.8	2.33
もも	0.022	3.4	0.07	3.7	0.08	5.3	0.12	4.4	0.10
ネクタリン	0.26	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
あんず (アプリ コットを含む)	0.08	0.2	0.02	0.1	0.01	0.1	0.01	0.4	0.03
すもも(プルー ンを含む)	0.12	1.1	0.13	0.7	0.08	0.6	0.07	1.1	0.13
うめ	0.66	1.4	0.92	0.3	0.20	0.6	0.40	1.8	1.19
おうとう	0.32	0.4	0.13	0.7	0.22	0.1	0.03	0.3	0.10
ブルーベリー	0.21	1.1	0.23	0.7	0.15	0.5	0.11	1.4	0.29
ぶどう	1.08	8.7	9.40	8.2	8.86	20.2	21.8	9.0	9.72
かき	0.28	9.9	2.77	1.7	0.48	3.9	1.09	18.2	5.10
茶	3.50	6.6	23.1	1.0	3.50	3.7	13.0	9.4	32.9
合計			55.5		32.5		54.8		72.5

- ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留量を用いた。
- ・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 34）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたフェンブコナゾールの推定摂取量（μg/人/日）
- ・小麦及びたまねぎは、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算はしていない。

<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 日付け平成 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、一部公表
- 3 JMPR : FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental (1997)
- 4 EPA : Fenbuconazole: Notice of Filing a Pesticide Petition to Establish a Tolerance for a Certain Pesticide Chemical in or on Food. Federal Register, 70 (138): 41718-41726 (2005)
- 5 Health Canada : Regulatory Note, Fenbuconazole. REG2003-03 (2003)
- 6 APVMA : Evaluation of the new active Fenbuconazole in the product Indar Fungicide (2004)
- 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
- 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）
- 11 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、一部公表
- 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 フェンブコナゾール（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、一部公表
- 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 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 4 月 22 日付け府食第 326 号）
- 20 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 24 年 6 月 14 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 390 号）
- 21 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 18 号）
- 22 農薬抄録 フェンブコナゾール（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、一部公表
- 23 フェンブコナゾール作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 24 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 3 月 29 日付け府食第 315 号）
- 25 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 25 年 5 月 15 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 170 号)
- 26 食品健康影響評価について（平成 28 年 12 月 13 日付け厚生労働省発生食 1213 第 8 号）
 - 27 農薬抄録 フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 28 年 1 月 8 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
 - 28 フェンブコナゾール作物残留試験成績（ブルーベリー）（平成 28 年 1 月 8 日提出）：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
 - 29 JMPR : FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food-1997. Report on the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. p.94-108 (1997)
 - 30 JMPR : FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food - 1997 evaluations. Part I - Residues. p.349-392 (1997)
 - 31 JMPR : FENBUCONAZOLE: Pesticide residues in food-2012, Report on the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. p.143-145 (2012)
 - 32 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenbuconazole. EFSA Journal, 8 (4): 1558 (2010)
 - 33 APVMA : Australian Residues Monograph for Fenbuconazole (2006)
 - 34 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
 - 35 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年、公表

トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

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	3
○ 要 約	5
 I. 検討対象物質の概要	 6
1. 一般名	6
2. 化学名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	7
6. 経緯	7
 II. 安全性に係る試験の概要	 8
II-1. 【1, 2, 4-トリアゾール】	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	8
(3) ラット③	9
2. 急性毒性試験	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	10
(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）	11
(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）	12
(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	13
(2) 発生毒性試験（ラット）	15
(3) 発生毒性試験（ラット）	15
(4) 発生毒性試験（ラット）	15
(5) 発生毒性試験（ウサギ）	15
6. 遺伝毒性試験	16
7. その他の試験	16
(1) エストロゲン生合成	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	21
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (<i>in vitro</i>)	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・ 別紙 1 : 検査値等略称	31
・ 参照	32

<審議の経緯>

2012 年 2 月 14 日 第 14 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年 3 月 7 日 第 15 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年 8 月 24 日 第 85 回農薬専門調査会幹事会
2012 年 9 月 3 日 第 445 回食品安全委員会（報告）
2012 年 9 月 4 日 から 10 月 3 日まで 国民からのご意見・情報の募集
2012 年 10 月 11 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年 10 月 15 日 第 449 回食品安全委員会（報告）
2013 年 5 月 31 日 第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年 7 月 25 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年 7 月 29 日 第 483 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 3 月 31 日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*：2011年3月1日まで

**：2011年3月1日から

***：2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人（座長）
西川秋佳（座長代理）
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）
赤池昭紀（座長代理）
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）
松本清司（座長代理）
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）
長野嘉介（座長代理）
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

＜第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

＜第93回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

I. 検討対象物質の概要

1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C₂H₃N₃

トリアゾール酢酸：C₄H₅N₃O₂

トリアゾールアラニン：C₅H₈N₄O₃

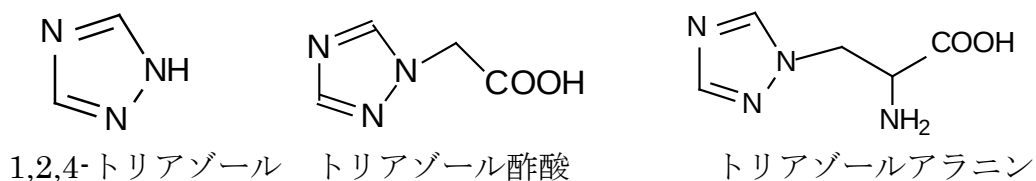
4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

5. 構造式



6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

II. 安全性に係る試験の概要

II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験〔II-1.〕は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（2）ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 $\mu\text{g/g}$ ）、腎脂肪で最も低かった（0.48 $\mu\text{g/g}$ ）。

表 2 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C -トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD ₅₀ <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD ₅₀ <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/ m ³)		参照した資料に記載なし
		2,050 mg/m ³		
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m ³		参照した資料に記載なし

3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson&Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

4. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（2）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm¹：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T₃及び T₄に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

¹ 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ TG 及び尿酸減少 ・ 網膜変性 ・ 脳絶対重量減少 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・ 小脳組織の変性/壊死	・ 体重増加抑制 ・ 網膜変性 ・ 黄体のう胞 §1 ・ 脳絶対重量減少 §2 ・ 毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・ 運動量及び自発運動量減少 ・ 末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） §1 ・ 小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。

§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1）

表 9 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
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm²：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

² 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F ₁ 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

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、親動物で 250 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：32.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 精子数減少	・ 体重増加抑制 ・ 脳絶対重量減少 ・ 小脳組織の変性/壊死 ・ 受胎率低下 ・ 着床数減少 ・ 卵巣重量増加 ・ 黄体数増加 ・ 子宮拡張		
	500 ppm 以上	・ 異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・ 異常精子増加 ・ 脳絶対重量減少	・ 黄体数減少 ・ 膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・ 体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F₁ 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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 1）

(3) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

(4) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日では有意差なし）が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 1）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形（腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株)	100~7,500 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-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 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	43.2~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7. その他の試験

(1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、 37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。（参照 1）

(2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 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）

各種運命試験 [II-2.] は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -トリアゾール酢酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3～103.7%TAR、糞中に 1.2～7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8～3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

(2) ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13 急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 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）

各種運命試験〔II-3.〕は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの（以下「¹⁴C-トリアゾールアラニン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 $\mu\text{g/g}$ 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

(2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に ^{14}C -トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

3. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量³増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

³ 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

Bor:WISW 系ラット (一群雄 10 匹) を用いた飲水 (トリアゾールアラニン: 0、3,000 及び 10,000 ppm: それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

(4) 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 (トリアゾールアラニン: 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄各 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、500、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁵>

Wistar ラット (一群雄各 6 匹、雌 12 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニ

⁴ 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

⁵ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,000 mg/kg 体重/日⁶）、児動物で 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対して 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（3）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 1）

5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A ⁺ 、pol A ₁ ⁻)	62.5～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80～10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{uvrA} 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株)	20~12,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)
CBC F1 マウス (匹数不明)			2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
チャイニーズハムスター (匹数不明)			5,000 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

Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢 ; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄囊の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。（参照 4）

2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール（CYP26 阻害剤）を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚（9.5 日齢）を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚（9.5～10.5 日齢）を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24～48 時間培養されたニワトリ胚（ステージ 10 又は 14）では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。（参照 5）

3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。（参照 6）

4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。
(参照 7)

IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

¹⁴C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80% TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性などが認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	90 日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41	雌雄：16	雄：33 雌：41
		雄：0、16、33、 183、210 雌：0、19、41、 234、276	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：TSH 減少等	雌雄：体重増加抑制 等
マウス	2 世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm*	親動物 P 雄：— P 雌：—	親動物 雌雄：—	親動物 P 雄：— P 雌：—
		P 雄：0、15.4、 30.9、 189 P 雌：0、17.5、 36.2、 218 F ₁ 雄：0、16.0、 32.0 F ₁ 雌：0、18.9、 37.5	F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5	児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等	F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F ₁ 雄：32.0 F ₁ 雌：37.5
	発生毒 性試験	0、25、100	母動物、胎児：100		母動物、胎児：100
			母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)		母動物、胎児： 毒性所見なし (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⁾		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発 生 毒 性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発 生 毒 性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間 亜急性 毒 性 試 験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒 性 試 験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発 生 毒 性 試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

*：3,000 ppm 投与群では F₁ 児動物が十分に得られなかったため、F₁ 親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール アラニ ン	ラット	28 日間 亜急性 毒 性 試 験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間 亜急性 毒 性 試 験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160 雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：370 雌：1,680 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680			
		2 世代 繁 殖 試 験	0、500、2,000 10,000 ppm	親動物：929 児動物：192	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199
			F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 (繁殖能に対する 影響なし)
		発 生 毒 性 試 験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)
イヌ		90 日間 亜急性 毒 性 試 験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345
			雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14 日間 亜急性 毒 性 試 験	0、100、1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

< 参照 >

- 1 Jmpr: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II . Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 Jmpr: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195