

作性は陰性と判断された。(参照 2,4,6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0,20,80,400,1600ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

1600ppm投与群雄で体重増加抑制、摂餌量減少、TG低下、同群雌で体重増加抑制、摂餌量減少、GGT及びT.Cholの増加が認められた。400ppm以上投与群雌雄で肝比重量<sup>1</sup>増加、80ppm以上投与群雄及び400ppm以上投与群雌で肝細胞肥大ないし空胞化の発生頻度の増加が認められた。

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

### (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0,20,60,180,540ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

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

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

### (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0,30,100,400,1600ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が行われた。

1600ppm投与群雌雄で体重減少、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、MCV及びMCHの増加、ALP増加、ALT増加(雄で有意差なし)、雄でTG増加、雌でRBC減少、Plate増加、GGT増加が認められた。雌ではTP、Alb及びGlobの減少も認められたが、これらは体重及び摂餌量減少による二次的な変化であり、検体の直接的な影響ではないと考えられた。400ppm以上投与群雌雄で肝絶対重量・比重量の用量相関性の増加(400ppm投与群では有意差なし)及び、びまん性肝細胞肥大が認められた。また1600ppm投与群雄では軽微～軽度の多発性肝細胞空胞化巣が認められた。

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

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

#### (4) 28日間反復経皮毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各6匹）を用いた経皮（水懸濁液：62.5,250,1000 mg/kg 体重/日）投与による28日間反復経皮毒性試験が行われた。

いずれの投与群にも毒性学的所見は観察されなかった。本試験における無毒性量は、雌雄で1000 mg/kg 体重/日であると判断された。（参照 2~6）

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0,15,150,1200 ppm）投与による1年間慢性毒性試験が行われた。

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

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

#### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

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

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

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

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

### (3) 18ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 雄 0,10,200,650ppm、雌 0,10,650,1300ppm) 投与による 18ヶ月間発がん性試験が行われた。

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

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

発がん性については、1300ppm 投与群雌において、肝細胞腺腫及び/または癌の発生頻度が有意に増加したが、増加の程度は背景対照データの範囲内であり、フェンブコナゾールがマウスに対して発癌性を有すると結論するための十分な証拠は得られなかった。追加試験において、これらの発生頻度増加は、フェンブコナゾールの高用量投与による P450 (主に CYP2B) の増加、細胞増生、肝細胞肥大及び肝絶対重量増加などのいくつかの肝パラメーターの変化と関連づけられた。腫瘍発生頻度の増加及びこれらのパラメーターの変化はいわば高用量にのみ認められ、用量相関性がなかった。(参照 2~6)

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

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

800ppm 投与群親動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに肝、甲状腺/上皮小体及び副腎の絶対・比重量増加と病理組織学的変化 (小葉中心性~中間帯の肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、副腎球状帯肥大)、また雌においては繁殖能に対する悪影響 (出産率、分娩時生存数及び腹当りの産児総数の減少、死産児数の増加及び妊娠期間の延長) が認められた。

本試験の無毒性量は、親動物及び児動物に対して 80ppm (P: 雄 6.1mg/kg 体重/日、雌 6.9mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>: 雄 5.8mg/kg 体重/日、雌 6.4mg/kg 体重/日) であると判断された。繁殖については、80ppm で影響がなかった。(参照 2,3)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

60mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、流産の増加、胚・胎児で腹あたりの生存胎児数減少、着床後死亡及び胚吸収が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で軟便または糞量の減少を伴う食欲低下及び摂餌量の減少が認められた。また、60mg/kg 体重/日投与群では生存胎児を有する母動物数が 1 匹 (生存胎児数は 8 匹) であったため、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胚・胎児で 30 mg/kg 体重/日であると判断された。また、30 mg/kg 体重/日以下の投与レベルでは胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。(参照 2~6)

### 1.3. 遺伝毒性試験

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

表 3 遺伝毒性試験概要 (原体及び代謝物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i> (フェンブコ ナゾール)	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> 625, 1250, 2500, 5000, 10000, 20000 µg/disc (+/-S9)	陰性	
	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	20-2000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異 試験	<i>E. coli</i> WP2 uvrA 株	0-5000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異 試験	チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞 (CHO)	1 回目 : (直接法) 10, 20, 30, 40, 50 µg/ml (代謝法) 10, 30, 45, 60 µg/ml 2 回目 : (直接法) 15, 20, 25, 30, 35, 40 µg/ml (代謝法) 30, 40, 45, 50, 55, 60 µg/ml	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	3, 5, 10, 20, 30 µg/ml (+/-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15 µg/ml	陰性
<i>in vivo</i> (フェンブコ ナゾール)	染色体異常試験	SD ラット骨髄細胞	雌雄 : 250, 1250, 2500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

<i>in vitro</i> (代謝物 Ba)	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 uvrA 株	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/disc (+/-S9)	陰性
<i>in vitro</i> (代謝物 Bb)	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 uvrA 株	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/disc (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 妊娠雌及び非妊娠ラットにおける体内分布及び代謝物パターンの比較

先のラット 2 世代繁殖試験で観察された分娩遅延（妊娠期間の延長）の機序を明らかにするため、SD ラット（妊娠 18 日目及び非妊娠雌、一群各 3 匹）に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ・フェンブコナゾールを 100mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。その結果、フェンブコナゾールの排泄、体内分布及び代謝において、妊娠雌と非妊娠雌の間に顕著な差は認められなかった。（参照 2）

##### (2) 発生毒性試験（ウサギ、追加試験）

先に実施したウサギにおける発生毒性試験において、高用量の 60mg/kg 体重/日投与群では明確な母動物毒性がみられ、生存胎児を有する母動物数が 1 匹で検査胎児数も 8 匹のみであったので、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られなかった。従って、10 と 30mg/kg 体重/日及び 30 と 60mg/kg 体重/日との中間用量である 15 及び 45mg/kg 体重/日で再試験が実施された。

その結果、45mg/kg 体重/日投与群の母動物に糞量の減少または/及び無糞が、胎児動物に低体重が認められたが、いずれの検体投与群においても、奇形及び変異の種類または発生頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

##### (3) 甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験（ラット）

ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量投与群雄において、甲状腺濾胞細胞の肥大ないし過形成及び濾胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。フェンブコナゾールは遺伝毒性の証拠を欠くため、これらの作用が甲状腺ホルモンの肝臓での代謝及びクリアランスの増加による二次的なものかどうか検討した。

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

- ① 肝臓及び甲状腺重量（絶対及び/または比重量）の増加（16～92%）
- ② 甲状腺のび慢性濾胞細胞肥大ないし過形成の発頻度/程度の用量関連性の増加
- ③ TSH 増加（63～106%）T4 減少（47～66%）

さらに、3200ppm 投与群では、

- ④ T4 のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄が 2 倍増加
- ⑤ T4 を基質とする肝ミクロゾーム UDPGT 活性の増加（ミクロゾーム 1mg 及び肝臓当りでそれぞれ 25～54%及び 300～337%）が認められた。

回復群では、これらの甲状腺及び肝臓に認められた変化は全て可逆性を示した。

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

#### （4）肝臓における細胞増生と酵素誘導試験（マウス及びラット）

ICR マウス（一群雌 10 匹、原体：0、20、60、180 及び 1300ppm、4 日間及び 4 週間）及び SD ラット（一群雄 5 匹、原体：0 及び 1600ppm、4 週間）にフェンブコナゾールを混餌投与し、肝薬物代謝酵素誘導について検討した。なお、肝臓における本検体の影響の可逆性を検討するため、回復群（マウス及びラットで、それぞれ 1300 及び 1600ppm 並びにフェノバルビタール (PB) 1000ppm を 4 週間混餌投与後、6 週間対照飼料投与）を設けた。

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

以上の結果から、マウス及びラットにおけるフェンブコナゾール及び PB の酵素レベルでの変化は完全に可逆的であり、さらにフェンブコナゾールにより引き起こされる肝臓に対する作用は、PB による作用と毒性学的に類似していると考えられた。（参照 2,3,6）

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

先のラット 2 世代繁殖試験で観察された分娩遅延（妊娠期間の延長）の機序を明らかにするため、フェンブコナゾールを 6 週間混餌（0、8、80 及び 800ppm）投与した SD ラットの妊娠後期及び発情前期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素含量を測定した。

妊娠後期ラット（一群雌 40 匹）では、800ppm 投与群において妊娠 19～21 日における 17β エストラジオール及びコルチコステロン濃度が一貫して低く、プロ

ゲステロン濃度は逆に対照群より高かったため、 $17\beta$  エストラジオール/プロゲステロン比 (E/P 比) の上昇抑制が認められた。加えて、ミクロソーム蛋白含量及びチトクローム P-450 (CYP) が高く、各 CYP では CYP1A1 は低く、CYP2B1 と CYP3A2 は 20~30 倍高かった。

発情前期ラット (一群雌 12 匹) では、800ppm 投与群においてミクロソーム蛋白含量、チトクローム P-450 (CYP)、CYP2B1 及び CYP3A2 が高かったが、その他の測定値は対照群とほぼ同じであった。

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

ラットの妊娠後期には、血清中のエストラジオールの増加とプロゲステロンの減少により、E/P 比が急激に上昇することが知られているが、本試験の妊娠後期ラットにおいては E/P 比の上昇が有意に抑制され、このことが 800ppm 投与群に認められた分娩遅延の原因のひとつと考えられた。この E/P 比の上昇抑制は、① CYP1A1 の低下による  $17\beta$  エストラジオール合成の低下及び②著しく上昇した CYP2B1 と CYP3A2 による  $17\beta$  エストラジオールの代謝亢進と、③本剤による妊娠後期のステロイド 21-モノオキシゲナーゼまたはステロイド 11 $\beta$ -モノオキシゲナーゼ活性抑制による、プロゲステロンのコルチコステロンへの変換阻害に起因する可能性があると考えられた。

妊娠後期ラットにおける試験では、80ppm (5.7mg/kg 体重/日) 以下の用量では E/P 比の上昇に影響を及ぼさなかった。発情前期ラットにおける試験の無毒性量は 80ppm (5.49mg/kg 体重/日) であると判断された。(参照 2)

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、フェンブコナゾールは主として胆汁を経由して糞中に排泄されると考えられた。主要な代謝物は H および I であった。植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は B、R および S であった。

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

各種毒性試験結果から、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの甲状腺及びマウスの肝臓に腫瘍の増加が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をフェンブコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

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

各試験の無毒性量の最小値は、マウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験で得られた 1.28 mg/kg 体重/日であったが、この試験では最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎていること、さらにラットにおける無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験では 1.3 mg/kg 体重/日だが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では 3.03 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものであると考えられることから、より長期の試験結果を ADI の根拠することが妥当と考えた。

従って、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 3.03mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

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

表4 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0, 20, 80, 400, 1600ppm	雄: 1.3 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 1.5	雄: 5.1 雌: 6.3	雄: 1.3 雌: 6.3	1.3 肝細胞肥大ないし空胞化
		雄: 0, 1.3, 5.1, 25.3, 103 雌: 0, 1.5, 6.3, 31.1, 124	肝細胞肥大ないし空胞化	肝細胞肥大ないし空胞化	肝及び甲状腺肥大等	肝細胞肥大ないし空胞化	
	28 日間反復 経皮毒性試験	62.5, 250, 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	雄: 1000 雌: 1000	1000 毒性所見なし
		0, 8, 80, 800 ppm	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3.03 雌: 4.02	雄: 3 雌: 4	雄: 2.91 雌: 3.89	3.53 肝細胞肥大及び空胞化等
2 年間慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0, 0.31, 3.03, 30.6 雌: 0, 0.40, 4.02, 43.1	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等	肝細胞肥大及び空胞化等		
	2 世代繁殖試験	0, 8, 80, 800 ppm	親動物及び子動物 P 雄: 6.1 P 雌: 6.9 F <sub>1</sub> 雄: 5.8 F <sub>1</sub> 雌: 6.4	親動物及び子動物: 4 体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)	親動物及び子動物: 4 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響な し)	親動物及び子動物 雄: 5.8 雌: 6.4 繁殖毒性 雄: 61.3 雌: 6.4 体重増加抑制等 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)	親動物及び子動物: 0.6 繁殖毒性: 6.3 肝絶対・比重量増加 (雌に繁殖能に対する悪 影響あり)
発生毒性試験	0, 30, 75, 150	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	母動物及び胎児: 30	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: 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: 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: 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: 体重増加抑制等 胎児: 胸骨分節の部分骨 化/未骨化 (催奇形性は認められな い)	
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	0, 20, 60, 180, 540 ppm	雄: 3.8 雌: 17.6		雄: 3.8 雌: 5.7	雄: 11.1 雌: 50.4	4.8 肝細胞肥大及び単細胞壊 死等
		雄: 0.3, 8, 11.1, 28.6, 99.1 雌: 0.5, 7, 17.6, 50.4, 139	雄: 肝細胞肥大 雌: 肝細胞肥大及び単細 胞壊死等		肝臓の病理組織学的変化	肝細胞肥大及び単細胞壊 死等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
	18ヶ月間 発がん性試験	雄：0.10, 200, 650 ppm 雌：0.10, 650, 1300 ppm ----- 雄：0.128, 26.3, 85.3 雌：0.159, 105, 209	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化	雄：1.4 雌：1.4 肝細胞肥大及び空胞化	雄：1.28 雌：1.59 肝細胞肥大及び空胞化	1.43 肝細胞肥大及び空胞化
ウサギ	発生毒性試験	0.10, 30, 60	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：30 母動物：軟便を伴う摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 (追加試験)	0.15, 45	母動物及び胎児：15 母動物：糞量減少及び無糞 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	/	/	/	/
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0.30, 100, 400, 1600 ppm ----- 雄：0.097, 3.30, 13.3, 50.4 雌：0.105, 3.48, 14.0, 53.3	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	雄：3.3 雌：3.5 肝細胞肥大等	雄：3.30 雌：3.48 肝細胞肥大等	3.4 肝細胞肥大等
	1年間慢性 毒性試験	0.15, 150, 1200 ppm ----- 雄：0.054, 5.2, 47.8 雌：0.062, 5.2, 46.4	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：0.62 肝肥大及び色素沈着等	雄：5.2 雌：5.2 肝細胞肥大及び色素沈着等	0.6 体重増加抑制及び肝細胞色素沈着
ADI (cRfD)			NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3.03 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3 UF：100 cRfD：0.03	NOAEL：1.28 SF：100 ADI：0.0128	NOAEL：0.6 SF：100 ADI：0.006
ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	マウス 18ヶ月間慢性毒 性/発がん性併合試験	イヌ 1年間慢性毒性試験/ ラット 2世代繁殖試験

/：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B(Ba, Bb)	シス/トランス・5-(4-クロロフェニル)・ジヒドロ・3-フェニル・3-(1H・1,2,4-トリアゾール・1-イルメチル)・2・3H・フラノン
C(Ca, Cb)	シス/トランス・5-(4-クロロフェニル)・ジヒドロ・3-フェニル・3-(1H・1,2,4-トリアゾール・1-イルメチル)・2・3H・フラニミン
D	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)・2-ヒドロキシエチル]- $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
E(E3, E4)	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)エチル]・ $\alpha$ ・(3 または 4-ヒドロキシフェニル)・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
F(F3, F4)	シス/トランス・5-(4-クロロフェニル)・ジヒドロ・3-(3 または 4-ヒドロキシフェニル)・3-(1H・1,2,4-トリアゾール・1-イルメチル)・2・3H・フラノン
G	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)・2-オキシエチル]・ $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパン酸
H	シス/トランス・5-(4-クロロフェニル)・ジヒドロ・3-(4-ヒドロキシフェニル)・3-(1H・1,2,4-トリアゾール・1-イルメチル)・2・3H・フラニミン
I	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)エチル]・ $\alpha$ ・(3,4-ジヒドロキシフェニル)・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
J	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)ヒドロキシエチル]・ $\alpha$ ・(3,4-ジヒドロキシフェニル)・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
K	$\alpha$ ・[2-(4-クロロ・3-ヒドロキシフェニル)エチル]・ $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
L	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)・2-オキシエチル]・ $\alpha$ ・(4-ヒドロキシフェニル)・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
M	$\alpha$ ・[2-(4-クロロ・3-ヒドロキシフェニル)オキシエチル]・ $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
N	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)・2-オキシエチル]- $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル
O	$\alpha$ ・[2-(4-クロロフェニル)・2-(スルフォキシ)エチル]・ $\alpha$ -フェニル・1H・1,2,4-トリアゾール・1-プロパンニトリル-カリウム塩
P	$\alpha$ ・(ヒドロキシメチル)・ $\alpha$ -フェニル・4-クロロベンゼンブタンニトリル
Q	1H・1,2,4-トリアゾール
R	2-アミノ・3-(1H・1,2,4-トリアゾール・イル)プロパン酸
S	2-(1H・1,2,4-トリアゾール・1-イル)酢酸
T	1-(4-クロロ・2-ヒドロキシフェニル)・2-フェニル・3-[1,2,4]トリアゾール・1-イル・プロペノン
U	1-(4-クロロフェニル)・2-(ヒドロキシフェニル)・3-[1,2,4]トリアゾール・1-イル・プロペノン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Ach	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
E/P 比	17β エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
His	ヒスタミン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシシン
TAR	総処理放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

①日本における圃場試験成績

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

注)・散布には22%フロアブル剤を使用した。

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

・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

②米国における圃場試験成績

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					親化合物		代謝物 Ba		代謝物 Bb		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
アーモンド (仁) 1987-1988年	5	112 <sup>SC</sup>	3	152- 200	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
グレープ フルーツ (果実全体) 1992-1994年	1	280 <sup>SC</sup>	3	0 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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	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 <sup>SC</sup>	8	14 15	0.035 0.048	0.009* 0.020*	/	/	/	/	/
ブルーベリー (果実) 1996-1998年	9	105 <sup>WP</sup>	5	25-35	0.15	0.063	0.01	0.01*	0.03	0.012*	0.085*
クランベリー (果実) 1998年	5	210 <sup>WP</sup>	5	25-28	0.41	0.168	0.04	0.026	0.01	0.01*	0.204*

注)・SC:フロアブル WP:水和剤

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

<参照>

- 1 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録フェンブコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 1 月 27 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 3 JMPR : 930 Fenbuconazole (Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1997)
- 4 US EPA : Federal Register / Vol.70, No.45, No.138,11572-11583 / Wednesday, March 9, 2005 / Rules and Regulations(2005)
- 5 Health Canada : Regulatory Note, Fenbuconazole. REG2003-03 (2003.4.28)
- 6 Australia NRA : Toxicology Evaluation of FENBUCONAZOLE (NRA No. 54526, 54532, 2002)
- 7 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 143 回会合資料 1 - 1  
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/dai143kai-siryoul-1.pdf>)
- 8 「ホルペット」及び「フェンブコナゾール」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 143 回会合資料 1 - 2  
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/dai143kai-siryoul-2.pdf>)
- 9 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1 - 1 - b  
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-1-b.pdf>)
- 10 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1 - 4  
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-4.pdf>)
- 11 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第 1 回会合  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai1/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai1/index.html))
- 12 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 5 回会合  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai5/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai5/index.html))
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第 2 回会合  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai2/index.html))
- 14 フェンブコナゾール インポートトレランス設定のための作物残留試験成績概要：ダウ・ケミカル日本株式会社、2007 年、未公表
- 15 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 11 回会合  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai11/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai11/index.html))