

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：テブコナゾール

英名：Tebuconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-*p*-クロロフェニル-4,4-ジメチル-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール

英名：(RS)-1-*p*-chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)pentan-3-ol

CAS (No. 107534-96-3)

和名：(±)-α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(±)-α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

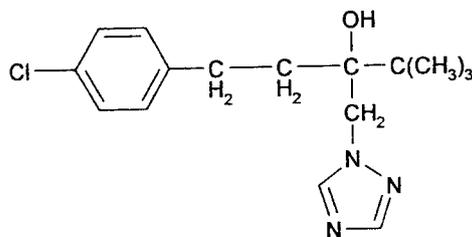
4. 分子式

C₁₆H₂₂ClN₃O

5. 分子量

307.82

6. 構造式



7. 開発の経緯

テブコナゾールは、1978年にドイツ・バイエル社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤である。種々の糸状菌においてステロールの生合成を阻害して、菌糸の発育を阻害する。米国、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されており、日本では1995年に初めて小麦に農薬登録された。

バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦、日本なし、おうとう等）がなされ、参照2の資料が提出されている。さらに、インポートトレランス申請（トウモロコシ、キャベツ等）がなされ、参照12の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録(2006年)、JMPR レポート(1994年)、米国 EPA Federal Register(2005年)及び豪州 APVMA 評価書(2004年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照2~6)。

各種運命試験(II. 1~4)は、テブコナゾールのフェニル環部分の炭素を ^{14}C で標識したもの(phe- ^{14}C -テブコナゾール)及びトリアゾールの3,5位の炭素を ^{14}C で標識したもの(tri- ^{14}C -テブコナゾール)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合テブコナゾールに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に phe- ^{14}C -テブコナゾールを 2 mg/kg 体重の用量で単回または反復経口投与、20 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、血漿中濃度が測定された。最高濃度到達時間(T_{\max})は 0.33~1.70 時間であり、いずれの投与においても速やかに最高濃度に達した。最高濃度(C_{\max})は、2 mg/kg 体重投与群で 0.26~0.4 $\mu\text{g/g}$ 、20 mg/kg 体重投与群で 2.2~3.6 $\mu\text{g/g}$ 、半減期($T_{1/2}$)は 31.9~52.5 時間であった。(参照2、3、6)

(2) 吸収・排泄(ラット、ニワトリ)

胆管にカニューレを挿入したWistarラット(雄5匹)に、phe- ^{14}C -テブコナゾールを2 mg/kg体重で単回経口投与し、吸収・排泄試験が実施された。

投与後48時間に、総投与放射能(TAR)の90.7%が胆汁中へ、7.40%が尿中へ排泄された。投与48時間後の胃腸管を除く動物体内における残留量は0.21%TARであった。これらの数値に基づいて算出した吸収率は98.3%であり、投与放射能はほぼ完全に吸収された。

Wistarラット(一群雌雄各5匹)にphe- ^{14}C -テブコナゾールを2 mg/kg体重の用量で単回または反復経口投与、20 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、呼気、尿及び糞への排泄が測定された。投与後72時間までの回収率は92.1~99.8%の範囲にあり、いずれの投与においても投与放射能は48時間以内にほぼ排泄された。呼気への排泄はわずか(0.03%TAR)であった。主要排泄経路は糞であり、糞中への排泄は雄で75.8~82.1%TAR、雌で61.5~62.7%TAR、尿中への排泄は雄で15.0~17.0%TAR、雌で28.8~32.9%TARであった。投与72時間後の体内における残留量は0.24~0.67%TARであった。(参照2、3、6)

産卵ニワトリに、テブコナゾールを10 mg/kg体重/日の用量で3日間連続経口投与したところ、投与後3.5時間以内に80%が排泄された。最終投与30分後における残留濃度は、肝で8 $\mu\text{g/g}$ 、腎で6 $\mu\text{g/g}$ 、卵で0.15 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照3)

(3) 体内分布 (ラット、ヤギ)

Wistarラット (一群雌雄各5匹) にphe-¹⁴C-テブコナゾールを2 mg/kg体重の用量で単回または反復経口投与、20 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、と殺時(72時間後)の動物体内における放射能残留量が測定された。胃腸管を除く動物体内における放射能濃度は0.00694~0.144 µg/gであった。肝臓における放射能濃度は、2 mg/kg体重単回及び反復経口投与群で0.0660~0.0796 µg/g、20 mg/kg体重単回経口投与群で0.568~0.610 µg/gであり、他の組織及び臓器と比較して高い数値が認められた。

Wistarラット (雄7匹) にphe-¹⁴C-テブコナゾールを20 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより動物体内における放射能の分布が測定された。投与放射能は組織及び臓器に急速に分布し、投与1時間後ではほとんど全ての組織及び臓器に放射能が認められた。肝臓及び副腎皮質では他の組織及び臓器と比較して高濃度の分布がみられた。(参照2、3)

泌乳期ヤギにphe-¹⁴C-テブコナゾールを15 mg/kg体重/日の用量で3日間連続投与し、最終投与2時間後に臓器及び乳汁を採取して、放射能残留量が調べられた。放射能濃度は腎(4 µg/g)及び肝(5 µg/g)において最高値を示し、脂肪、筋及び乳汁では0.1 µg/g未満であった。(参照3)

(4) 代謝物同定・定量 (ラット、ヤギ、ニワトリ)

Wistarラット (一群雌雄各5匹) にphe-¹⁴C-テブコナゾールを2 mg/kg体重の用量で単回または反復経口投与(非標識体14日間投与後、標識体1回投与)、20 mg/kg体重の用量で単回経口投与、tri-¹⁴C-テブコナゾールを20 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の定量及び同定が行われた。

phe-¹⁴C-テブコナゾール投与群では、親化合物は糞中に回収放射能の0.5~2.4%検出され、尿中には認められなかった。主要代謝物は、M1(アルコール体)及びM8(カルボン酸体)であり、いずれも主に糞中に検出された。糞中と尿中の含量としてM1は回収放射能の17.0~30.2%、M8は15.1~38.2%検出された。尿中にはM16(M1の硫酸抱合体)が0.1~2.7%、M17(M1のグルクロン酸抱合体)が0.2~5.1%検出された。また、糞中にM2(トリオール体)が0.4~6.0%、糞及び尿中にM9(ケトカルボン酸体)が0.8~3.7%検出された。その他にはM19(M2のグルクロン酸抱合体)が雄の尿中に、M5(σヒドロキシ体)及びM13(脱メチル体)が糞中に認められた。

tri-¹⁴C-テブコナゾール投与群の糞抽出物のHPLCクロマトグラムにおける代謝物プロフィールはphe-¹⁴C-テブコナゾール投与群と同様であり、tri-¹⁴C-テブコナゾールに特有のピークは認められなかった。尿の代謝物プロフィールについて両標識体投与群を比較すると、M23(トリアゾール)がtri-¹⁴C-テブコナゾール投与群でのみ、雄で回収放射能の5.4%、雌で1.5%検出された。

ラットにおいて、テブコナゾールは主としてtブチル基の水酸化によってM1に代謝され、さらにM8へと酸化された。また、ベンジル位炭素の水酸化によるM2の生成、及び酸化によるM9の生成も認められた。M1及びM2のt-ブチル

基の水酸基は、抱合化されて M16、M17 及び M19 へと代謝された。その他には、フェニル環の水酸化による M5 の生成、M8 の脱炭酸による M13 の生成及び M23 の生成も認められた。(参照 2、3)

泌乳期ヤギ(前述 1.(3))におけるテブコナゾールの代謝経路は、ラットと同様であった。主要代謝物は *t*-ブチルアルコール誘導体とその抱合体であり、親化合物も認められた。(参照 3)

産卵ニワトリ(前述 1.(2))における主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化及びそれに続く硫酸抱合であった。(参照 3)

(5) 皮膚浸透性(ヒト、ラット)

in vitro で、テブコナゾールのヒト及びラット皮膚への浸透性が調べられた。ヒト皮膚では、1.25 g/L の用量で 24 時間以内に 37% の浸透がみられた。関連物質として同時に試験を行ったテストステロンでは 22%、ヒドロコチゾンでは 5% であった。テブコナゾールのラット皮膚への浸透性は、テストステロンより低く、ヒドロコチゾンよりも高かった。(参照 3)

ラットにテブコナゾールを経皮投与して皮膚からの吸収を調べた結果、52.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ までの用量では 24 時間以内に約 60% が吸収され、最高用量の 547 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ では約 12% が吸収された。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

$\text{tri-}^{14}\text{C}$ -テブコナゾールを 500g ai/ha の用量で、穂ばらみ期の小麦(品種: Proday) に 1 回茎葉散布し、小麦における植物体内運命試験が実施された。試料は、処理 0、7、14、21 及び 28 日後に茎葉を、50 日後(収穫期)にわら、もみ殻及び玄麦を採取した。

各試料の総残留放射能(TRR)は、青刈り茎葉(0~28 日後)で 9.8~28.0 mg/kg、収穫期(50 日後)のわらで 37.0 mg/kg、もみ殻で 3.8 mg/kg、玄麦で 0.5 mg/kg であった。

青刈り茎葉、わら及びもみ殻における主要残留成分は親化合物であり、青刈り茎葉で 91.2~98.3%TRR (9.1~27.5 mg/kg)、わらで 90.0%TRR (33.3 mg/kg)、もみ殻で 56.0%TRR (2.1 mg/kg) 検出された。玄麦では、親化合物は 6%TRR (0.03 mg/kg) と少なく、M24 (トリアゾールアラニン) が 80%TRR (0.40 mg/kg)、M26 (トリアゾール酢酸) が 13%TRR (0.07 mg/kg) 検出された。

テブコナゾールは玄麦において、中間代謝物の M23 を経由して M24 及び M26 へと代謝されると推定された。(参照 2)

(2) 小麦②

$\text{tri-}^{14}\text{C}$ -テブコナゾールを、5 g ai/100 ポンド(約 11g ai/100kg 種子重量)の用量で小麦種子(品種: Proday)に処理した後、播種密度 60 ポンド/エーカー(約 70 kg/ha)で播種し、小麦における植物体内運命試験が実施された。試料は、播

種 38 日後（穂ばらみ期）に茎葉を、播種 66 日後（収穫期）にわら、もみ殻、玄麦、根及び土壌を採取した。

各試料の総残留放射能（TRR）は、播種 38 日後の青刈り茎葉で 0.03 mg/kg、播種 66 日後のわらで 0.10 mg/kg、もみ殻で 0.04 mg/kg、玄麦で 0.02 mg/kg、根で 0.16 mg/kg、土壌で 0.006 mg/kg であった。

わらにおいて、親化合物が 25.0%TRR（0.025 mg/kg）と最も多く検出され、M1 が 14.5%TRR（0.015 mg/kg）、M18（M1 のグルコース抱合体）が 14.5%TRR（0.015 mg/kg）検出された。根の主な残留成分は親化合物で、有機溶媒可溶画分中の放射能の 76.0%に相当した。

テブコナゾールはわらにおいて、*t*-ブチル基の水酸化により M1 へと代謝され、さらにグルコース抱合化されて M18 へと代謝されると推定した。（参照 2）

（3）ぶどう

phe-¹⁴C-テブコナゾールを、4 オンス ai/エーカー（約 280 g ai/ha）の用量でぶどう（品種：Niagara White）に 1 回茎葉散布し、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。試料は、処理 0、3、7、14、21 及び 28 日後に果実を採取した。

果実における総残留放射能（TRR）は、処理直後で 6.9 mg/kg、28 日後で 2.3 mg/kg であり、時間の経過に伴って低下した。果実では 84.5~99.1%TRR（2.01~7.70 mg/kg）が表面洗浄液中に回収され、親化合物のみが検出された。果実抽出液からは 0.8~10.6%TRR が抽出され、このうち 2.0~7.3%TRR（0.10~0.42 mg/kg）が親化合物であった。試験期間にわたり回収放射能の 91.8%以上が親化合物であった。（参照 2）

（4）らっかせい①

tri-¹⁴C-テブコナゾールを 250 g ai/ha の用量で、らっかせいの定植 6、8 及び 10 週後に合計 3 回茎葉散布し、らっかせいにおける植物体内運命試験が実施された。試料は、最終処理 7 週後に植物全体を採取した。

最終処理 7 週後（収穫期）の各部位の総残留放射能（TRR）は、子実で 1.19 mg/kg、殻で 0.16mg/kg、茎葉で 29.2mg/kg であった。

子実の残留放射能の 90.8%は水溶性代謝物で、M23、M24 及び M25（トリアゾール乳酸）が、それぞれ 9.0%TRR（0.11 mg/kg）、46.4%TRR（0.55 mg/kg）及び 8.5%TRR（0.10 mg/kg）検出された。子実に親化合物は検出されなかった。

殻及び茎葉における主要残留成分は親化合物で、殻では 15.6%TRR（0.02 mg/kg）、茎葉では 58.4%TRR（17.1mg/kg）検出された。この他に殻では M1 の遊離体が 3.4% TRR（0.01mg/kg）、茎葉では M1 の抱合体が 15.1% TRR（4.41mg/kg）検出された。さらに、殻では M24 が 2.6%TRR（<0.01mg/kg）検出されたが、殻の残留放射能の 19.9%は 6 N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

らっかせいにおけるテブコナゾールの主要代謝経路は、茎葉では、*t*-ブチル基の水酸化による M1 の生成及びそれに続く M1 の抱合化であった。殻及び子実では

M23 の生成、M23 へのアラニンの付加による M24 の生成及び M24 の M25 への代謝であった。(参照 2)

(5) らっかせい②

phe-¹⁴C-テブコナゾールを約 500 g ai/ha の用量で、らっかせいの播種 6、9、11、13、15、17 及び 19 週後に合計 7 回茎葉散布し、らっかせいにおける植物体内運命試験が実施された。試料は、最終処理 14 日後(播種 147 日後)に茎葉及び鞘を採取した。

最終処理 14 日後(収穫期)の各試料における総残留放射能(TRR)は、茎葉で 110 mg/kg、殻で 17.7 mg/kg、子実で 0.545 mg/kg であった。

子実では親化合物が 19%TRR 認められ、34%TRR は脂肪酸等の天然植物構成成分や未抽出残渣に取り込まれた放射能であり、その他の部分は有機溶媒で抽出されない成分であった。ヘキサンによって抽出した子実中の油脂には、残留放射能の 43~48%が検出された。このうち、親化合物は 13~18%TRR を占め、その他は油脂成分と推定された。ヘキサン抽出残渣の酸加水分解により親化合物、M1 及び M6 (*m*-ヒドロキシ体)が合計 4~8%TRR 検出された。

殻及び茎葉における主要残留成分は親化合物で、殻で 58%TRR (10.2 mg/kg)、茎葉で 69%TRR (77.2 mg/kg) を占めた。その他には M1 およびその抱合体が殻で 4%TRR (0.78 mg/kg)、茎葉で 7%TRR (8.18 mg/kg)、M6 が殻で 1%TRR (0.20 mg/kg)、茎葉で 1%TRR (1.33 mg/kg) 検出された。殻の残留放射能の 22%は 6N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

テブコナゾールはらっかせいにおいて、*t*-ブチル基の水酸化により代謝物 M1 に代謝され、さらに抱合化されて M18 へと代謝された。また、フェニル環の水酸化による M6 及び M7 (*m*-ヒドロキシアルコール体)への代謝も認められた。この他に、結合残留及び脂肪酸等の天然植物構成成分の画分にも放射能が認められた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

phe-¹⁴C-テブコナゾール及び tri-¹⁴C-テブコナゾールを、砂壤土(米国)に 10 mg/kg 土壌の用量で混和処理し、23 ± 2°Cの暗所で最長 12 カ月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。嫌氣的試験では tri-¹⁴C-テブコナゾールを用い、好氣的条件下で 30 日間経過後湛水して密栓し、さらに最長 60 日間インキュベートした。

好氣的条件下では、二酸化炭素の生成量は少なく、累積発生量は回収放射能の 1%未満であった。いずれの標識体処理試料においても、土壌抽出物中に回収放射能の大部分の放射能が検出され、phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料で 70.6% (12 カ月後)、tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料で 85.5% (58 日後)であった。試験終了時において親化合物は phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料で回収放射能の 67.4% (12 カ月後)、tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料で 85.0% (58 日後)残存した。そ

の他の残留放射能のほとんどが土壌有機物中に取り込まれた。親化合物の半減期は1年以上と推定された。

嫌氣的条件下では、二酸化炭素の生成は認められなかった。水層中に回収放射能の4.1~7.5%、土壌抽出物中には72.2~74.7%の放射能が検出された。水層に認められた放射能は親化合物と同定された。土壌抽出物中の放射能の多くは親化合物で、分解物は2.7%以下であった。水層と土壌抽出物を併せると、親化合物は湛水60日後において77.8%残存した。(参照2)

(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解

テブコナゾールの土壌中運命に対する肥料、処理量、処理方法、植生及び光等の影響を検討するために、好氣的条件下で次の4種類の試験が実施された。

① 標準条件下における分解性

試験前に、Nisse 土壌（シルト質壤土：オランダ）には堆肥（少量の敷きワラを含む牛の糞尿混合物）を約80 mL/kg 土壌で施肥し、Hofchen 土壌（シルト：ドイツ）には、非標識テブコナゾールを10mg/kg 土壌で4週間ごとに3回処理した（3回目の処理は試験開始10日前に行った）。これらの土壌に、1 mg ai/kg 土壌の phe-¹⁴C-テブコナゾールまたは tri-¹⁴C-テブコナゾールを混和処理した。

Nisse 土壌では、二酸化炭素の生成量は phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では最大で総処理放射能（TAR）の32.3%であったが、tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では1.3% TAR 以下であった。433日後の土壌抽出物中には phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料及び tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料でそれぞれ34.2% TAR 以上及び52.7% TAR 以上の放射能が検出され、そのうち80%以上が親化合物であった。いずれの標識体処理試料においても、分解物として M3、M10、その互変異性体の M11 が含量で1.2~2.1% TAR 検出された。tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では M23 が2.8~5.9% TAR 検出された。

Hofchen 土壌では、いずれの標識体処理試料においても、二酸化炭素の生成は少なかった（2.1% TAR 以下）。433日後の土壌抽出物中に70% TAR 以上の放射能が検出され、そのうち60%以上が親化合物で、分解物として M3、M10、M11 が2.6~4.8% TAR 検出された。M23 の生成量は0.1% TAR 以下であった。(参照2)

② 植生下及び非植生下における分解性

試験前に堆肥を約80 mL/kg 土壌で施肥した Nisse 土壌（シルト質壤土：オランダ）に、phe-¹⁴C-テブコナゾールまたは tri-¹⁴C-テブコナゾールを、0.2 mg ai/kg 土壌、2 mg ai/kg 土壌及び6~6.5mg ai/kg 土壌で混和処理または表層処理し、処理直後にイネ科植物を植えた土壌と植生のない土壌における親化合物の分解性が比較された。

親化合物の残留性は、処理量が少なく、土壌混和処理及び植物栽培をしたほうが低かった。土壌抽出物中には、いずれの標識体処理においても分解物 M10 また

は M11 が最大 7.5% TAR 検出された。tri-¹⁴C-テブコナゾール処理では M23 が最大 9.0% TAR、M20 及び M22 が 1% TAR 未満検出された。植物体からは phe-¹⁴C-テブコナゾール処理区で 4~20% TAR、tri-¹⁴C-テブコナゾール処理区で 32~36% TAR の放射能が検出され、親化合物は最大 5.1% TAR 検出された。

(参照 2)

③ 土壤表面における人工光による分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壤で施肥した Nisse 土壤 (シルト質壤土 : オランダ) に、phe-¹⁴C-テブコナゾールまたは tri-¹⁴C-テブコナゾールをそれぞれ 0.65 mg ai/kg 土壤及び 0.8 mg ai/kg 土壤で混和処理し、17~18°C でキセノンランプを最長 89 日間照射した。

phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では二酸化炭素が最大 17% TAR、他の揮発性物質が最大 0.3% TAR 検出された。土壤抽出物には 23.5% TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 64.9% TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では二酸化炭素が最大 4.0% TAR 生成し、土壤抽出物に 54.1% TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 25.6% TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。親化合物は速やかに分解し、phe-¹⁴C-テブコナゾール及び tri-¹⁴C-テブコナゾール処理で、それぞれ 26 日後には 40.0% TAR 及び 35.0% TAR、89 日後には 3.8% TAR 及び 5.9% TAR 残存した。(参照 2)

④ 土壤表面における自然光による分解性

tri-¹⁴C-テブコナゾールを、土壤 2.2 (砂壤土 : ドイツ) に 5.5 mg ai/kg 土壤、Hofchen 土壤 (シルト : ドイツ) に 3 mg ai/kg 土壤で処理し、20±2°C で自然太陽光をそれぞれ 70 日間及び 86 日間照射した。

土壤 2.2 では、土壤抽出物に 67.8% TAR、未抽出残留物に 14.1% TAR の放射能が検出された。土壤抽出物中には親化合物が 53.0% TAR、分解物 M15 が 3.3% TAR、M23 が 1.0% TAR 検出されたほか、M14、M20 及び M22 が 1% TAR 未満で検出された。また、M3 及び M10 は含量で 1.8% TAR 検出された。

Hofchen 土壤では、土壤抽出物に 77.7% TAR、未抽出残留物に 12.5% TAR の放射能が検出された。土壤抽出物中には親化合物が 51.7% TAR、分解物 M20 が 1.8% TAR、M14 が 1.1% TAR、M22 が 1.0% TAR 検出された。(参照 2)

(3) 土壤表面における光分解

41 mg/kg 土壤の phe-¹⁴C-テブコナゾールを土壤 (砂壤土 : 米国) 表面に均一に処理し、平均温度 18~19°C で自然太陽光を最長 34 日間照射して光分解試験が行われた。

光照射試料では、土壤抽出物に 89% TAR 以上の放射能が検出され、その多くは親化合物で、34 日後で 86% TAR 以上残存していた。親化合物の推定半減期は 191 日と算出された。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌（埴壤土：福島、シルト質壤土：茨城、砂質埴壤土：愛知、軽埴土：和歌山）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの土壌吸着係数 K_{ads} は 3.89~19.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 351~1180 であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（滅菌緩衝液）

phe-¹⁴C-テブコナゾールを、pH5、pH7 及び pH9 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に約 18 mg/L となるように加え、25±1℃の暗所で最長 28 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

試験期間中、いずれの pH においても、試験液中に親化合物が 99% TAR 以上で検出された。試験液中に分解物は検出されず、親化合物は安定であった。（参照 2）

(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

phe-¹⁴C-テブコナゾールを、pH7.0 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に 22.2 mg/L となるように加え、平均温度 24℃で自然太陽光を最長 30 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

光照射試料の試験液中には、親化合物が 94% TAR 以上で検出され、親化合物は安定であった。推定半減期は 590 日と算出された。（参照 2）

(3) 水中光分解試験（滅菌及び非滅菌自然水）

phe-¹⁴C-テブコナゾール及び tri-¹⁴C-テブコナゾールを、滅菌自然水及び非滅菌自然水に約 0.375 mg/L となるように加え、25℃でキセノンランプを 18~53 日間にわたって照射し、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水における 18 日後の親化合物の残留量は、51.6% TAR (phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) 及び 63.7% TAR (tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) であった。非滅菌自然水における同時期（19 日後）の親化合物の残留量は、33.0% TAR (phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) 及び 22.8% TAR (tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) で、親化合物の分解速度は滅菌水中のほうが遅く、親化合物の分解には非生物的分解のほかに微生物も関与することが示唆された。

二酸化炭素の生成量は、ヘッドスペース及び試験液中の溶存量を併せると、滅菌自然水で 18 日後に 4.4% TAR (phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) 及び 0.4% TAR (tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料)、非滅菌自然水で 26 日後に 18.0% TAR (phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) 及び 1.0% TAR (tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料) であった。

親化合物の推定半減期は、滅菌自然水で 20~30 日、非滅菌自然水で 9~15 日と算出された。

非滅菌自然水中での主な分解物として、tri-¹⁴C-テブコナゾール処理試料では、

M20 (最大 21.0%TAR)、M21 (最大 14.3%TAR)、M23 (最大 14.0%TAR) 及び二酸化炭素 (最大 53.6%TAR) が検出され、M20 及び M21 は phe-¹⁴C-テブコナゾール処理試料にも認められた。その他に M1、M4、M12 及び M14 が少量 (2%TAR 以下) 認められた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰壤土 (長野) 及び沖積壤土 (奈良) を用いて、土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰壤土	11
		沖積壤土	11
圃場試験	588 g ai/ha	火山灰壤土	13
		沖積壤土	25

1) : 容器内試験では原体、圃場試験では 23.5%乳剤を使用。

6. 作物残留試験

テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。参考として、小麦の一部において代謝物 M24 (トリアゾールアラニン) 及び M26 (トリアゾール酢酸) の分析も行われた。結果は別紙 3 に示されている。(参照 2)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表 2 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 / 群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 3 雌 3	0,150,500, 1500,5000 (経口)	500	1500	運動性の低下、 5000mg/kg 体重 で雌 1 例死亡
	一般状態 (Irwin 法)	ウサギ	雄 3	0,150,500, 1500 (経口)	150	500	行動抑制、 1500 mg/kg 体 重で 1 例死亡
	自発運動 (回転コー法)	マウス	雄 5	0,150,500, 1500,5000 (経口)	500	1500	運動量の低下
	体温	ウサギ	雄 3	0,150,500, 1500 (経口)	500	1500	一過性の低下
呼吸循環系	呼吸数	ウサギ	雄 3	0,150,500, 1500 (経口)	150	500	一過性の下降後 上昇
	心拍数	ウサギ	雄 3~4		500	1500	心拍数の増加
	呼吸・血圧・心拍	ウサギ	雄 3~4	0,150,500, 1500	500	1500	呼吸は亢進後抑 制、血圧、心拍

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
						減少
	心電図	ウサギ	雄 3~4 (静注) (麻酔)	1500	-	特異的变化なし
自律神経系	瞳孔	ウサギ	雄 3 0,150,500, 1500 (経口)	1500	-	影響なし
体性神経系	腓腹筋収縮	ラット	雄 3~4 0,1500,5000 (経口) (麻酔)	5000	-	影響なし
	筋弛緩 (傾斜板法)	ラット	雄 5 0,150,500, 1500 (経口)	1500	5000	落下限界角度の減少傾向
消化管	生体胃腸管	ウサギ	雄 3~4 0,150,500, 1500 (経口) (麻酔)	1500	-	影響なし
	炭末輸送能	ラット	雄 5 0,150,500, 1500,5000 (経口)	500	1500	炭末移動の増加
	胆汁排泄	ラット	雄 3 0,150,500, 1500,5000 (経口) (麻酔)	500	1500	胆汁排泄量の増加
腎機能	尿排泄	ラット	雄 5 0,150,500, 1500,5000 (経口)	150	500	pH の低下、尿量の減少 1500mg/kg 体重で1例、5000mg/kg 体重で全例死亡
血液	溶血	ラット	雄 5 0,150,500, 1500,5000 (経口)	5000	-	影響なし
	血液凝固時間	ラット	雄 5 0,150,500, 1500,5000 (経口)	1500	5000	PTT の延長

- : 作用量が設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブコナゾールのラット、マウス及びウサギを用いた経口投与による急性毒性試験、ならびにラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による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 2~4、6)

表 3 急性毒性試験概要

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	4000	1700	鎮静、消瘦、歩行異常等
	Wistar ラット (絶食)	>5000	3930	活動性低下、呼吸困難、運動能不全、歩行異常等
	Wistar ラット (非絶食)	4260	3350	活動性低下、歩行異常等
	ICR マウス	2800	>5000	鎮静、歩行異常
	NMRI マウス (絶食)	1620	3020	活動性低下、呼吸困難等

	NZW ウサギ (絶食)	>1000	>1000	摂餌量低下
	ビーグル犬 ¹⁾	625~1250		ND
	ヒツジ ¹⁾	625~1250		ND
腹腔内	Wistar ラット	751	395	活動性低下、呼吸困難、運動能不全、歩行異常等
経皮	SD ラット	>2000	>2000	中毒症状はみられない
	Wistar ラット	>5000	>5000	中毒症状はみられない
吸入	Wistar ラット(エアロゾル) (粉体)	LC ₅₀ (mg/L)		中毒症状はみられない
		>0.37	>0.37	
		>5.09	>5.09	
	Wistar ラット(4hr×1回) (6hr×5回)	>0.82	>0.82	活動性低下
		>0.24	>0.24	

¹⁾ : 参照 6 にのみ記載。 ND : 記載なし。

(2) 急性神経毒性試験

Fischer ラット(一群雌雄 12 匹)を用いた単回経口投与(雄:0、20、50、100、500 及び 1000 mg/kg 体重、雌:0、20、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重投与群で雄 6 例及び 500 mg/kg 体重投与群で雄 1 例に死亡が認められた。

機能観察検査(FOB)では、500 mg/kg 体重以上の投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上の投与群の雌に、オープンフィールドでの活動性増加、ケージ内での立ち上がり回数の増加等がみられ、運動能・移動運動能検査では、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。本試験では検体投与による神経行動学的影響は認められたが、回復性があり、神経組織に対する異常所見は認められなかった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は軽度で、皮膚刺激性は認められなかった。

Hsd Poc:DH、PIRBRIGHT WHITE W 58、DHPW 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 2~4、6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた強制経口(原体:0、30、100 及び 300 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。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓及び脾臓の重量増加、肝臓の N-DEM、O-DEM 活性及び P-450 量の増加(可逆的)等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、

6)

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、100、400 及び 1600 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1600 ppm 投与群の雌雄各 1 例に死亡、雄に体重増加抑制及び肝薬物代謝酵素(P-450, *N*-DEM)の誘導、400 ppm 以上投与群の雌に体重増加抑制及び副腎束状帯の細胞質内空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (34.8 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (10.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2~4、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、200、1000 及び 5000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群で、雌雄に消瘦傾向、体重増加抑制、水晶体混濁、ALP 活性の上昇、*N*-DEM 活性及び P-450 量の増加、脾絶対・比重量¹⁾増加、雄に脾のヘモジデリン沈着増加、雌に肝のヘモジデリン沈着増加、副腎の束状帯細胞の空胞化等がみられ、1000 ppm 投与群の雌雄においても消瘦傾向及び体重増加抑制がみられた。

本試験において、1000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:8.3 mg/kg 体重/日、雌:8.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

(参照 2~4、6)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、100、400 及び 1600 ppm)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、1600 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄:29.2 mg/kg 体重/日、雌:34.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21日間亜急性吸入毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた吸入(原体:1.2、10.6 及び 156 mg/m³、6 時間/日、5 日/週)による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、156 mg/m³ 投与群の雌雄に粗毛及び肝臓の *N*-DEM 活性の上昇が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10.6 mg/m³ であると考えられた。(参照 2~4、6)

¹⁾ 体重比重量を比重量という(以下、同じ)。

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各5~6匹)を用いた経皮(原体:0、50、250及び1000 mg/kg 体重/日、6時間/日、5日/週)投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる変化は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照2~4、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)①

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、40、200及び1000(1-39週)/2000(40-52週) ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

1000/2000 ppm 投与群で、雌雄にALP活性、NDEM活性及びトリグリセリド濃度の上昇が、雌に水晶体の変化(混濁または星芒)及び副腎束状帯細胞の空胞化の増加がみられ、200 ppm 投与群の雌においても水晶体と副腎の変化が認められた。

本試験において、1000/2000 ppm 投与群の雄でALP活性の上昇等が、200 ppm 以上投与群の雌で水晶体混濁等が認められたため、無毒性量は雄で200 ppm (7.2 mg/kg/日)、雌で40 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2~4、6)

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②

前述(1.1.(1))の試験における無毒性量の40 ppmより高い無毒性量を確認するために、投与量として0、100及び150 ppmを設定して、ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄に副腎束状帯細胞の軽微な肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄:2.96 mg/kg 体重/日、雌:2.94 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2~4、6)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、100、300及び1000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

1000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、雌に脾のヘモジデリン沈着及び肝のクッパー細胞の色素沈着の発生頻度の増加、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺C細胞の増殖性病変(過形成と腫瘍の合計)の発生頻度の増加、300 ppm 群の雌で21週から軽度ながら有意な体重増加抑制がみられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺C細胞の増殖性病変が、雌で体重増加抑制が認められたため、無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄:5.3 mg/kg 体重/日、雌:7.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2~4)

(4) 21 カ月間発がん性試験 (マウス) ①

NMRI マウス (一群雌雄各 50+10 (中間検査用) 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60 及び 180 ppm) 投与による 21 カ月間発がん性試験が実施された。

本試験において、180 ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、180 ppm 投与群の雌雄で肝臓に空胞化 (脂肪蓄積) の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 18.2 mg/kg 体重/日、雌: 26.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21 カ月間発がん性試験 (マウス) ②

NMRI マウス (一群雌雄各 50+10 (中間検査用) 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500 及び 1500 ppm) 投与による 21 カ月間発がん性試験が実施され、毒性作用量での発がん性が検討された。

1500 ppm 投与群の雄に肝細胞腺腫及び肝癌、雌に肝癌の発現頻度の増加が認められた。500 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査の肝障害関連項目の変化、肝臓に単細胞壊死及び空胞化 (脂肪化) が認められ、1500 ppm 投与群でより強い肝への障害が観察された。(参照 2~4)

1 2. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

1000 ppm 投与群で、雌雄の親動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が、児動物に出生時体重の低下及び哺育期間中の体重増加抑制がみられた。繁殖能に関しては、同群で出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

本試験において、1000 ppm 投与群で親動物及び児動物に体重増加抑制等がみられ、出生時同腹児数の減少等が認められたので、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能とも 300 ppm (P 雄: 21.6 mg/kg 体重/日、P 雌: 27.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 27.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 33.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、肝絶対・比重量の増加及び子宮内黒褐色液貯留が、胎児に椎骨の骨化遅延が認められ、120 mg/kg 体重/日投与群では、着床後死胚数の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低下がみられた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等、胎児に椎骨の骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~4)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体:0 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に顕著な体重増加抑制が認められ、胎児には生存胎児数の減少、矮小児数の増加、内臓・外表奇形胎児数の増加等が認められた。胎児にみられた悪影響は、検体の母動物に対する毒性によるものと考えられた。(参照 2、3、6)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性によると考えられる胎児体重の低下、矮小児及び奇形胎児数の増加が認められたので、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。(参照 2、3、6)

(5) 発生毒性試験 (ラット) ④

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に経皮 (原体:0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(6) 発生毒性試験 (ラット) ⑤

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に経皮 (原体:0 及び 1000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に皮膚反応 (紅斑、痂皮形成) が認められ、胎児には影響が認められなかったため、無毒性量は母動物では設定できず、胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(7) 発生毒性試験 (マウス) ①

NMRI マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験 (一群雌 10 匹) として、0、10、20、30 及び 100 mg/kg 体重/日の用量を設定し、本試験と同様の投与が行われた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で母体毒性 (肝細胞の脂肪化) 及び胎児毒性 (矮小児数の増加) が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で奇形胎児数が増加したため、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考