

農薬評価書

イミベンコナゾール

2007年12月

食品安全委員会

目次

○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄	7
(3) 体内分布	7
(4) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	9
(1) ぶどう	9
(2) りんご	10
(3) 大豆	10
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的土壌中運命試験	12
(2) 湛水土壌中運命試験	12
(3) 土壌吸着試験 ①	12
(4) 土壌吸着試験 ②	12
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	14
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
10. 亜急性毒性試験	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	19
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20

(3) 18 カ月発がん性試験(マウス)	20
12. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2 世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット) ①	22
(3) 発生毒性試験(ラット) ②	22
(4) 発生毒性試験(ウサギ) ①	22
(5) 発生毒性試験(ウサギ) ②	23
13. 遺伝毒性試験	23
III. 食品健康影響評価	27
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	30
・ 別紙 2 : 検査値等略称	31
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	32
・ 参照	35

<審議の経緯>

1994年	4月	6日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照 1)
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305007号)(参照 3)
2007年	3月	6日	同接受
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 4)
2007年	7月	23日	第6回農薬専門調査会確認評価第三部会(参照 5)
2007年	11月	7日	第30回農薬専門調査会幹事会(参照 6)
2007年	11月	15日	第215回食品安全委員会(報告)
2007年	11月	15日	より12月14日 国民からの御意見・情報の募集
2007年	12月	18日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2007年	12月	20日	第220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>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*: 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

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

(2007年4月1日から)

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

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「イミベンコナゾール」(CAS No. 86598-92-7)について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、りんご及び大豆)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、イミベンコナゾール投与による影響は、主に肝臓及び血液に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。また、著明な母体毒性が認められる用量を除けば催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験の 0.98 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 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：イミベンコナゾール

英名：imibenconazole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロベンジル=(*EZ*)-*N*-(2,4-ジクロロフェニル)
-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)チオアセトイミダート

英名：4-chlorobenzyl (*EZ*)-*N*-(2,4-dichlorophenyl)
-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)thioacetimidate

CAS (No. 86598-92-7)

和名：(4-クロロフェニル)メチル=*N*-(2,4-ジクロロフェニル)
-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタンイミドチオアート

英名：(4-chlorophenyl)methyl *N*-(2,4-dichlorophenyl)
-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanimidothioate

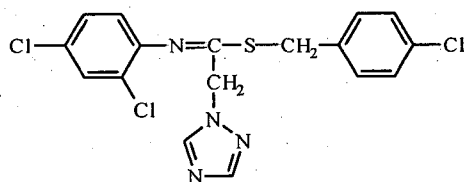
4. 分子式

C₁₇H₁₃Cl₃N₄S

5. 分子量

411.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

イミベンコナゾールは、北興化学株式会社により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合成の阻害であり、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位脱メチル化を阻害していると推定されている。さらに、本剤は細胞膜のリン脂質二重層膜に直接作用し、膜構造を破壊する作用を持つことも確認されている。我が国では 1994 年 4 月に初回農薬登録がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II.安全性に係る試験の概要

農薬抄録(2007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. 1~4)は、イミベンコナゾールのベンジル環の炭素を ^{14}C で標識したもの([ben- ^{14}C]イミベンコナゾール)、アニリン環の炭素を ^{14}C で標識したもの([ani- ^{14}C]イミベンコナゾール)及びトリアゾール環の3及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの([tri- ^{14}C]イミベンコナゾール)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はイミベンコナゾールに換算した。代謝物/分解物等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

Fischer ラット(一群雌雄各7匹)に、[ben- ^{14}C]イミベンコナゾールを2 mg/kg体重(低用量)または500 mg/kg体重(高用量)の用量で単回経口投与し、血漿中放射能濃度が測定された。

低用量投与群では、最高濃度到達時間(T_{max})は雌雄で7.5時間、最高濃度(C_{max})は雄で約1.06 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で1.05 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期($T_{1/2}$)は雌雄で約3.5時間であった。高用量投与群では、 T_{max} は雌雄で33時間、 C_{max} は雄で92.0 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で99.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は雌雄で約6時間であった。(参照2)

(2) 排泄

Fischer ラット(一群雌雄各5匹)に、[ben- ^{14}C]、[ani- ^{14}C]または[tri- ^{14}C]イミベンコナゾールを2 mg/kg体重(低用量)または500 mg/kg体重(高用量)の用量で単回経口投与し、糞尿中の放射能濃度が測定された。

低用量投与群では、標識部位にかかわらず雌雄ともに、投与後24時間以内に総投与放射能(TAR)の88%以上、72時間以内に98%TAR以上が糞尿中に排泄された。投与後72時間の尿中排泄量は79.7~93.9%TAR、糞中排泄量は5.6~20.1%TARであり、主排泄経路は尿中であった。一方、高用量投与群では、標識部位及び雌雄にかかわらず、低用量投与群よりも糞中への排泄が高まり、糞と尿にほぼ同量が排泄された。呼気中への排泄は予備試験で認められなかったため、分析しなかった。また、イミベンコナゾールを低用量で反復経口投与した後、[ben- ^{14}C]イミベンコナゾールを投与した場合も単回投与時の場合と排泄パターンに差はなかった。(参照2)

(3) 体内分布

Fischer ラットに[ben- ^{14}C]イミベンコナゾールを2または500 mg/kg体重(一群雌雄各2匹)、[ani- ^{14}C]または[tri- ^{14}C]イミベンコナゾールを2 mg/kg体重(一群雄2匹)または500 mg/kg体重(一群雌2匹)の用量で単回経

口投与し、投与 6 時間後(低用量投与群の T_{max} 付近)及び 24 時間後(高用量投与群の T_{max} 付近)における組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

低用量投与群では、雌雄とも肝臓、腎臓及び脂肪組織に比較的高い濃度で存在し、高用量投与群でも同様の傾向を示した。肝臓、腎臓及び体内に残留する放射能は、標識部位、雌雄及び投与量にかかわらず、投与 72 時間後で投与量の 1%TAR 未満に低下し、多くの組織及び臓器での残留放射能濃度は、低用量投与群で 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量投与群で 10 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。これ以上残留した臓器は、低用量投与群雌雄の甲状腺、高用量投与群雌雄の甲状腺、赤血球、肝臓及び雌の脾臓であった。(参照 2)

(4) 代謝物同定・定量

[ben- ^{14}C]、[ani- ^{14}C]または[tri- ^{14}C]イミベンコナゾールを 2 mg/kg 体重(低用量)または 500 mg/kg 体重(高用量)の用量で単回経口投与した Fischer ラットの投与後 24 時間及び 72 時間の糞尿を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 1 に示されている。

親化合物(イミベンコナゾール)は両投与群雌雄とも尿では検出されず、糞からのみ検出された。イミベンコナゾールのラット体内における主要代謝経路は親化合物の加水分解が初発反応(S1、S3、S10、S30 の生成)であった。S1 の加水分解により、[tri- ^{14}C]イミベンコナゾール特有の S20 が生成した。親化合物若しくは S3 の加水分解(S10 の生成)に引き続いて起こる水酸化により、[ani- ^{14}C]イミベンコナゾール特有の S12 が生成した。S30 のチオール基の水酸基への置換(S38 の生成)、S38 の酸化(S39 の生成)に引き続いて起こるグリシン抱合及びグルタミン酸抱合により、[ben- ^{14}C]イミベンコナゾール特有の S40 及び S41 が生成した。

また、Fischer ラット(一群雌雄各 2~3 匹)に、[ben- ^{14}C]、[ani- ^{14}C]または[tri- ^{14}C]イミベンコナゾールを 2 mg/kg 体重/日(低用量)または 500 mg/kg 体重/日(高用量)の用量で単回経口投与し、血漿、肝臓、脂肪組織、脾臓における代謝物を分析したところ、S2、S10、S12、S20+S21、S32 及び S33 が認められた。(参照 2)

表 1 尿及び糞中における代謝物(投与量に対する割合、%TAR)

標識体	投与量	試料	親化合物	代謝物
[ben- ^{14}C]	低	尿	検出されず	S40(65.3~74.2)、S41(10.7~13.7)、S33(1 未満~1.04)、S32(1 未満)
		糞	0.2~0.3	S1、S5、S32、S33、S37、未同定(何れも 1 未満)
	高	尿	検出されず	S40(14.8~42.1)、S33(1 未満~1.3)、S41(1 未満~1.3)、S32(1 未満)
		糞	18.4~41.2	未同定(1 未満~1.1)、S1、S5、S32、S33、S37(何れも 1 未満)

[ani- ¹⁴ C]	低	尿	検出されず	S12*(30.8~36.1)、未同定(9.7~13.8)、S10*(7.8~13.4)、S13*(3.1~4.8)
		糞	0.2~0.5	未同定(1未満~1.0)、S2、S3、S5、S10、S12(何れも1未満)
	高	尿	検出されず	S12+S13*(13.2~24.9)、S10*(3.5~4.2)、未同定(2.0~4.0)
		糞	10.5~49.2	S2、S3、S5、S10、S12+S13(何れも1未満)
[tri- ¹⁴ C]	低	尿	検出されず	S20(58.8~72.1)、S21(9.0~11.5)
		糞	0.1~0.4	未同定(3.0~16.4)、S1、S2、S3、S5(何れも1未満)
	高	尿	検出されず	S20(15.1~40.7)、S21(2.0~6.7)
		糞	9.1~43.9	未同定(1.3~13.9)、S1、S2、S3、S5(何れも1未満)

注)*は遊離体と抱合体の合算値。

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

[ben-¹⁴C]、[ani-¹⁴C]または [tri-¹⁴C]イミベンコナゾールの 15%水和剤を調製し、1,000 倍希釈した施用液を鉢植えぶどう樹(品種：キャンベル)に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理 28 日後)のぶどう試料中におけるイミベンコナゾール及び主要代謝物の残留濃度は表 2 に示されている。両試料ともに経時的な放射能濃度の減少が認められ、収穫期の親化合物はぶどう果実で 0.076~0.180 mg/kg、ぶどう葉で 2.05~2.53 mg/kg 検出された。また、イミベンコナゾールは 1 相性の一次減衰曲線を描いて分解し、その推定半減期は 10 日以内であった。

果実及び葉表面の放射能は容易に内部に浸透移行した。葉では散布 28 日後でも 19.8~37.4%TRR が表面に残存したのに対し、果実では散布 7 日後で約 85%TRR、28 日後で約 90%TRR 以上が内部に浸透移行した。

散布されたイミベンコナゾールの初発分解反応は加水分解及び光分解であった。初発加水分解反応により S3 及び S1 が生成した。S3 は S10 及び S20 に分解された。また、S1 は S20 及び S38 に分解された。一方、初発光分解反応により S51 及び S52 が生成した。これらの分解物は親化合物とともに容易に内部に浸透移行した。(参照 2)

表 2 収穫期(散布 28 日後)におけるイミベンコナゾール及び主要代謝物濃度

		濃度(mg/kg) [()内は総残留放射能%TRR]				
		果実			葉	
		[ben- ¹⁴ C]	[ani- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]	[ben- ¹⁴ C]	[tri- ¹⁴ C]
P	0 日後	0.659(94.6)	0.963(85.3)	1.20(94.6)	16.4(68.7)	21.1(84.4)
	28 日後	0.076(13.6)	0.180(34.1)	0.124(7.4)	2.05(9.7)	2.53(14.9)
	S1	0.001(0.2)	—	0.003(0.2)	0.080(0.4)	0.100(0.6)
	S3	—	0.031(5.6)	0.042(2.5)	—	3.58(21.1)
	S20	—	—	1.06(62.9)	—	1.54(9.1)
	S37*	0.021(3.8)	—	—	0.310(1.6)	—

S38**	—	—	—	5.95(28.3)	—
S51	0.008(1.5)	0.009(1.6)	0.009(0.5)	0.450(2.1)	0.310(1.8)
S52	0.026(4.9)	0.035(6.4)	0.025(1.5)	1.19(5.6)	1.09(6.4)
未同定	0.160(31.3)	0.230(41.4)	0.419(25.9)	1.81(8.5)	7.81(44.1)

P: イミベンコナゾール(親化合物) *: 未同定代謝物との合算値。 **: 抱合体との合算値。

(2) りんご

[ben-¹⁴C]または[ani-¹⁴C]イミベンコナゾールの 15%水和剤を調製し、1,000 倍希釈した鉢植えりんご樹(品種: スターキング)に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理 28 日後)のりんご果実試料中イミベンコナゾール及び主要代謝物の残留濃度は表 3 に示されている。放射能濃度は経時的な減少を示し、収穫期の親化合物は 0.0389~0.0489 mg/kg 検出された(ベンゼン抽出画分)。また、イミベンコナゾールの推定半減期は 13 日であり、りんご果実において速やかな分解を示した。

果実表面のイミベンコナゾールは容易に内部に浸透移行した。散布 28 日後には、約 85%TRR が内部に浸透移行し、果実表面に残留していた放射能は約 15%TRR であった。

散布されたイミベンコナゾールの初発分解反応は加水分解及び光分解であった。主要な分解経路は S3 及び S30 を生成する加水分解反応であり、S3 は加水分解により S10 を生成した。一方、果実表面の光分解反応により S51 及び S52 が生成した。これらの分解物は未変化体とともに容易に内部に浸透移行した。(参照 2)

表 3 収穫期(散布 28 日後)りんご果実におけるイミベンコナゾール及び主要代謝物濃度

		濃度(mg/kg) [()内は総残留放射能%TRR]			
		ベンゼン抽出画分		メタノール抽出画分	
		[ben- ¹⁴ C]	[ani- ¹⁴ C]	[ben- ¹⁴ C]	[ani- ¹⁴ C]
P	0 日後	0.204(84.5)	0.224(84.4)	—	—
	28 日後	0.0389(26.2)	0.0489(26.8)	0.0047(3.2)	0.0014(0.8)
	S1	0.0011(0.7)	—	—	—
	S3	—	0.0046(2.5)	—	0.0205(11.4)
	S15*	—	—	—	0.0341(18.7)
	S32	—	—	0.0262(17.9)	—
	S51	0.0023(1.6)	0.0020(1.1)	—	—
	S52	0.0077(5.3)	0.0073(4.0)	—	—
	その他	0.0043(2.9)	0.0677(37.1)	0.0218(14.9)	0.021(11.6)

P: イミベンコナゾール(親化合物) *: S10 の糖抱合体

(3) 大豆

[ben-¹⁴C]または[ani-¹⁴C]イミベンコナゾールを 300 g ai/ha で、ワグネル

ポット栽培した大豆(品種：夏到来)に全面処理し、植物体内運命試験が実施された。

各採取部位における総残留放射能(TRR)は表4に示されている。

枝豆収穫期(散布21日後)及び成熟大豆収穫期(散布56日後)の大豆試料中における親化合物は茎葉部で4.14~4.36 mg/kg、0.34~0.57 mg/kg、莢部で0.60~0.75 mg/kg、0.10~0.37 mg/kg検出され、子実部では殆どが検出限界未満であった。

茎葉部及び莢部において、親化合物の減少に伴い、光分解反応により生成するS51及びS52が認められた。また、S10及びS10の糖抱合体(S15)が検出された。一方、子実部では、親化合物、S51及びS52は殆ど検出されなかったが、茎葉部及び莢部と同様にS10及びS15が認められた。

散布されたイミベンコナゾールの主要代謝経路はC-S結合の切断であり、これによりS3及びS30(推定)が生成した。S3は加水分解によりS10となり、糖と抱合化した(S15の生成)。一方、S30の酸化(S38の生成)を経て、S39となり、糖と抱合化した。その他の代謝経路として光分解反応によりS51及びS52が生成した。(参照2)

表4 各採取部位におけるイミベンコナゾール及び主要代謝物濃度

		濃度(mg/kg) [()内は総残留放射能%TRR]			
		[ben- ¹⁴ C]		[ani- ¹⁴ C]	
		21日後	56日後	21日後	56日後
茎葉部	親化合物	4.14(37.3)	0.57(5.4)	4.36(31.2)	0.34(4.4)
	S3	—	—	1.08(7.8)	0.64(8.2)
	S15*+S10	—	—	4.83(34.7)	3.97(52.0)
	S39	3.68(33.0)	6.12(57.2)	—	—
	S51	0.71(6.4)	0.38(3.6)	0.66(4.8)	0.28(3.7)
	S52	0.92(8.3)	0.59(5.6)	0.78(5.6)	0.40(5.1)
莢部	親化合物	0.60(33.5)	0.10(6.0)	0.75(31.8)	0.37(8.8)
	S3	—	—	0.16(6.8)	0.44(10.7)
	S15*+S10	—	—	0.67(29.1)	0.91(23.0)
	S39	0.62(34.7)	0.50(30.1)	—	—
	S51	0.06(3.5)	0.07(4.0)	0.06(2.8)	0.15(3.7)
	S52	0.09(5.2)	0.15(8.4)	0.09(3.8)	0.29(7.2)
子実部	親化合物	ND(0.2)	0(<0.4)	ND(0.2)	ND(0.3)
	S3	—	—	0.01(6.5)	0.01(2.1)
	S15*+S10	—	—	0.12(63.2)	0.12(50.0)
	S39	0.02(8.6)	0.02(9.3)	—	—
	S51	ND(0.1)	0(<0.4)	ND(0.2)	ND(0.3)
	S52	ND(0.1)	0(<0.4)	ND(0.3)	ND(0.6)

* : S15を一部含み、S10の抱合体が大部分を占める画分。ND<0.01 mg/kg

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]、[ani-¹⁴C]または[tri-¹⁴C]イミベンコナゾールを埴壤土(東京)及び壤土(ニューヨーク)に 0.5 mg/kg 土壌(乾土)の用量で添加し、25°C の暗所で最長 56 日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。

イミベンコナゾールの分解は非滅菌及び滅菌条件において、2 相性の一次減衰曲線を示した。分解速度は両条件間で差はなく、推定半減期は第 1 相が 2.59~3.85 日、第 2 相が 20.5~31.2 日であった。

非滅菌土壌から検出及び同定された主要分解物は、S32、S33、S3、S10 及び二酸化炭素であり、56 日後にそれぞれ 0.3~0.4% TAR、4.5~8.8% TAR、3.4~15.0% TAR、6.5~20.0% TAR 及び<0.08~43.3% TAR 検出された。その他、微量分解物として、S1、S21、S34、S37 及び S39 が同定された。滅菌土壌から検出及び同定された主要分解物は、S1、S3、S37 及び S10 であった。

土壌中でのイミベンコナゾールの主要な初発分解反応は、C=N 結合及び C-S 結合の加水分解であり、各々 S1 と S10 及び S3 と S30 が生成した。(参照 2)

(2) 湛水土壌中運命試験

[ben-¹⁴C]または[ani-¹⁴C]イミベンコナゾールを壤土(ニューヨーク)に 0.5 mg/kg 土壌(乾土)の用量で添加し、処理 3 日後に、湛水条件とし、25°C の暗所で 56 日間インキュベートして、湛水土壌中運命試験が実施された。

湛水条件はイミベンコナゾールの分解速度及び初発分解反応経路に影響しなかった。ベンジル環部位の微生物分解には顕著な影響を与え、好氣的土壌での 43.3% TAR に比べて二酸化炭素の発生が 56 日後に 10.5% TAR と著しく抑制された。さらに、S32 及び S37 の残留量の増加が認められ、S32 から S33 への酸化が遅延した。一方、[ani-¹⁴C]イミベンコナゾールでは湛水条件の影響は少なかった。推定半減期は第 1 相が 3.79~3.87 日、第 2 相が 24.6~28.0 日であった。(参照 2)

(3) 土壌吸着試験 ①

2 種類の畑地土壌(埴壤土：東京、壤土：ニューヨーク)を用いて、イミベンコナゾールの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 229~419、有機炭素含量により補正した吸着係数 K_{oc} は 6,700~16,700 を示し、顕著な土壌吸着性を示した。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験 ②

4 種類の土壌(砂質埴壤土：岡山、埴壤土：北海道、シルト質埴壤土：茨城、熊本)を用いて、イミベンコナゾール及び分解物 S3(IBC-01)の土壌吸着試験

が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} はイミベンコナゾールで 116~423、S3 で 2.1~127、有機炭素含量により補正した吸着係数 K_{oc} はイミベンコナゾールで 2,810~23,400、S3 で 297~980 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]、[ani-¹⁴C]及び[tri-¹⁴C]イミベンコナゾールを用い、pH 1.2(塩酸)、pH 4.0(酢酸塩緩衝液)、pH 5.0(酢酸塩緩衝液)、pH 7.0(リン酸塩緩衝液)及び pH 9.0(ホウ酸塩緩衝液)に 0.5 mg/L の用量で添加し、25°C あるいは 40°C における加水分解試験が実施された。

25°C におけるイミベンコナゾールの加水分解性は、強酸性条件下(pH 1.2)では比較的速やかで、推定半減期は 5.05 分であった。酸性条件下での主要分解物として処理 30 分後に S1 及び S10 が 83.7%TAR 及び 75.0%TAR 検出された。一方、弱酸性から弱アルカリ性条件下(pH 4.0~9.0)における推定半減期は pH 4.0 で 36.6 時間、pH 5.0 で 14.5 日、pH 7.0 で 186 日、pH 9.0 で 62.1 日であり、中性から弱アルカリ性で比較的安定であった。弱酸性から弱アルカリ性での主要分解物として S3 及び S37 が最高 46.8%TAR(pH 5.0) 及び 19.8%TAR(pH 4.0)検出された。40°C におけるイミベンコナゾールの加水分解性は 25°C に比べて 2.8~7.7 倍速かった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

[ben-¹⁴C]、[ani-¹⁴C]または[tri-¹⁴C]イミベンコナゾールを滅菌リン酸塩緩衝液(pH 7.0)及び滅菌河川水(pH 7.1、山梨県笛吹川)に 0.5 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノンランプ光(光強度：23.4 W/m²、測定波長：290~800 nm)の 10 日間照射、25°C で自然太陽光(光強度：68 W/m²、測定波長：290~800 nm)の 28 日間照射を行い、水中光分解試験が実施された。

キセノン光照射において、イミベンコナゾールは緩衝液及び河川水中で容易に光分解された。推定半減期は緩衝液で 4.23 日(12.7 日)、河川水で 2.37 日(7.13 日)であった(括弧内は太陽光換算値)。太陽光照射において、緩衝液で 13.9 日、河川水で 12.2 日であった。主要分解物として、S51、AT1、S3、S20 及び S21 が同定された。これらはキセノン光での試験終了時には、緩衝液(10 日)で最高 12.8、11.8、10.1、5.0 及び 12.7%TAR、河川水(6 日)で 3.1、5.8、12.0、6.0 及び 13.1%TAR 検出された。

主要分解経路は S3 生成経路及び S51 及び AT1 生成経路であると推定された。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴土(茨城)、沖積・埴壤土(高知)を用いて、イミベンコナゾール(親化合物)及び分解物 S3(IBC-01)を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			イミベンコナゾール	イミベンコナゾール+S3
圃場試験	0.3 kg ai/ha ¹⁾	火山灰・埴土	28 日	20 日
		沖積・埴壤土	1 日	5 日
容器内試験	0.4 mg/kg ²⁾	火山灰・埴土	20 日	31 日
		沖積・埴壤土	4 日	7 日

¹⁾: 5%乳剤を使用。 ²⁾: 容器内試験は原体を使用。

6. 作物残留試験

イミベンコナゾール、代謝物 S3(IBC-01)及び代謝物 S10(IBC-07)(S10 のグルクロン酸抱合体 S15 の含量)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。イミベンコナゾール、S3 及び S10 の最高値は、もも(果皮)を除くと、最終散布 14 日後に収穫した茶(荒茶)の 10.4、1.26 及び 0.43 mg/kg であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ネコ、モルモット及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 2)

表 6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0, 1,250, 2,500, 5,000 (経口)	1,250	2,500	軽度の無反応、運動性低下、警戒性及び驚き反応の軽度減少(いずれも投与後 300 分までに回復)
	自発運動	ICR マウス	雄 16	0, 20, 40, 80, 156, 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 (経口)	80	156	自発運動量低下
	ヘキソバルビタール 睡眠	ICR マウス	雄 6	0, 625, 1,250, 2,500, 5,000 (経口)	625	1,250	睡眠時間延長(5,000 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡)
	直腸体温	Wistar ラット	雄 10	0, 200, 600, 2,000 (経口)	200	600	体温低下

呼吸・循環器系	血圧、心拍数、呼吸量、呼吸数、血液量、血管抵抗、心電図	ビーグル犬	雄 2 雌 1	0、200、600、2,000 (十二指腸内) (累積的、麻酔下)	2,000	—	投与による影響なし
循環器・自律神経系	血圧、心拍数、両側性頸動脈閉塞及びNA 静脈内投与による血圧心拍数の変化、神経節刺激による瞬膜収縮	ネコ	雌 3	0、200、600、2,000 (十二指腸内) (累積的、麻酔下)	200	600	両側性頸動脈閉塞による血圧、心拍数変化の抑制(検体投与との関係については不明)
	血圧、心拍数、ACh、DMPP ¹⁾ 投与及び迷走神経刺激による血圧、心拍数の変化	ネコ	雌 3	0、200、600、2,000 (十二指腸内) (累積的、麻酔下)	2,000	—	投与による影響なし
	回腸 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL <i>in vitro</i> (累積的)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし
	回腸 (7-ニコチン誘導収縮 ²⁾)	Hartley モルモット	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL <i>in vitro</i> (累積的)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし
消化器	腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、1,250、2,500、5,000 (経口)	2,500	5,000	炭末輸送能低下
骨格筋	横隔膜神経筋	Wistar ラット	雄 3	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL <i>in vitro</i> (累積的)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし
血液	溶血性	ヒト赤血球	3	0、0.03、0.1、0.3、1.0 mg/mL <i>in vitro</i>	1.0 mg/mL	—	投与による影響なし
	血液凝固	Wistar ラット	雄 10	0、200、600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
その他	尿量及び尿中電解質排泄	Wistar ラット	雄 10	0、60、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	尿量及び Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 排泄の増加

¹⁾: ヨウ化 1,1-ジメチル-4-フェニルピペラジウム ²⁾: ACh, His, BaCl₂

8. 急性毒性試験

イミベンコナゾール(原体)、代謝物及び原体混在物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 及び 8 に示されている。(参照 2)

表 7 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 雌雄各 5 匹	2,800	3,000	立毛、異常姿勢(うずくまり)、異常歩行(よたよた歩き)、昏睡、四肢蒼白、呼吸数減少、流涎増加、眼の角膜乾燥と不透明を伴う衰弱、眼瞼下垂、排尿過多、運動失調(投与後 8 日までに消失) 3,200 mg/kg 体重投与群で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、うずくまり、よろよろ歩き、四肢蒼白、昏睡状態、呼吸数減少(投与後 14 日までにほぼ消失)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状発現例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		(粉塵暴露による)眼瞼閉鎖及び呼吸率低下、僅かな体重減少及び体重増加量減少(暴露終了直後に消失)
		>1.02	>1.02	

表 8 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

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	S1 (IBC-06)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	6,500	>8,450	自発運動量減少、立毛、呼吸緩徐(投与後 4 日に消失) 死亡動物(5,000 mg/kg 体重投与群)で横臥位、昏睡、(1 例で)胃内食物停滞
	S3 (IBC-01)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動量減少、立毛、眼色暗調化、皮膚色暗調化、呼吸緩徐、ごく軽度の体重減少、脾腫大及び暗調化(投与後 5 日に消失)
	S10 (IBC-07)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,340	1,170	自発運動量減少、立毛、眼色暗調化、皮膚色暗調化、呼吸緩徐、体温低下、鎮静、正向反対遅延、昏睡、体重減少、脾暗調化(投与後 7 日までに消失) 死亡例あり(例数不明)
	S12 (IBC-08)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動量減少、立毛、呼吸緩徐(投与後 3 日までに消失) 雌雄各 1 例で死亡例 死亡動物雄で痙攣、異常な鳴き声、流涎、胃内ガス充満
	S13 (IBC-09)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動量減少、鎮静、正向反射遅延、立毛、呼吸緩徐、軽度の体重減少(投与後 3 日までに消失)
	S20 (IBC-12)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	5,590	5,590	自発運動量減少、鎮静、呼吸緩徐、異常呼吸音、異常な鳴き声、よろめき歩行(投与後 4 日までに消失) 死亡動物で胃内及び十二指腸内黒色内容物貯留、腺胃部点状出血

	S33 (IBC-14)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	680	984	自発運動量低下、腹臥位、体重増加若しくは減少 死亡動物で腺胃出血、点状出血、前胃肥厚
	S37 (IBC-05)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状発現例なし
	S38 (IBC-15)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	649	684	自発運動量低下、腹臥位、横臥位、体重低下 死亡動物で腺胃充血、出血、びらん、粘膜剥離、前胃出血、点状出血、前胃肥厚
	S40 (IBC-16)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,550	1,620	自発運動量低下、腹臥位、喘ぎ呼吸、体重減少若しくは増加 死亡動物で腺胃充血、出血、びらん、前胃肥厚、前胃充血、腺胃点状出血
	S51 (IBC-10)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状発現例なし
	S52 (IBC-11)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状発現例なし
原体混在物	IBC-02	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動量減少、立毛、眼色暗調化、皮膚色暗調化、呼吸緩徐、脾腫大及び暗調化(投与後 4 日に消失)
	IBC-03	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛(投与後 1 日に消失)
	IBC-04	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状発現例なし

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、並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler 法及び Maximization 法)が実施された。

その結果、イミベンコナゾールは眼粘膜に対して、極めて軽微な一時的な刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。また、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

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、100、300 及び 1,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で脾へモジデリン沈着増加等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm(22.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(8.3 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)