



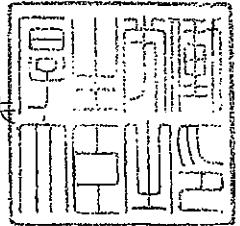
厚生労働省発食安第0521001号

平成19年5月21日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ウニコナゾールP



平成19年7月10日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年5月21日厚生労働省発食安第0521001号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくウニコナゾールPに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

## ウニコナゾールP

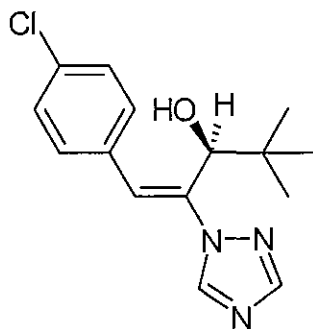
1. 品目名：ウニコナゾールP (Uniconazole P)

2. 用途：植物成長調整剤

トリアゾール系植物成長調整剤である。作用機構は植物体内のジベレリン生合成経路を阻害することにより、伸長抑制効果を示すものと考えられている。

3. 化学名：(E) - (S) -1- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチル-2- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ペンタ-1-エン-3-オール

4. 構造式及び物性



分子式  $C_{15}H_{18}ClN_3O$   
分子量 291.78  
水溶解度 15.2 mg/L (25°C)  
分配係数  $\log P_{ow}=3.77$  (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 0.040%ウニコナゾールP粒剤 (ロミカ粒剤)

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稻	節間短縮による倒伏軽減	2~3 kg/10a	出穂 25~10日前 まで	1回	湛水散布	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(2) 0.025%ウニコナゾールP液剤 (スミセブンP液剤)

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数	
いちご (とよのか (促成栽培))	徒長防止による健苗育成	50倍	10mL/株 (4号鉢) (原液0.2mL/株)	低温暗黒処理 7日前~直前	1回	15~24時間 種子浸漬	2回以内	
水稻	育苗期の徒長防止	250~350倍	糲と葉液の容量比 1:1以上	催芽前 (種子消毒後)			2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)	
てんさい	育苗期の伸長抑制	10~20倍	ペーパーポット 1冊当たり50mL (原液2.5~5mL/冊)	移植2~3週間前		1回	茎葉散布	1回
		100倍	ペーパーポット 1冊当たり500mL (原液5mL/冊)					
キャベツ	250~1000倍	トレー (30cm×60cm) 1枚当たり 50~100mL	定植前子葉展開期~本葉3葉期	1回	土壌灌注			
レタス			播種後出芽前					
			定植前子葉展開期~本葉2葉期		茎葉散布			
			播種後出芽前		土壌灌注			

(2) 0.025%ウニコナゾールP液剤 (つづき)

作物名	使用目的	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
たまねぎ	育苗期の伸長抑制	トレー (30cm×60cm) 1枚当たり 原液 1~2.5mL	播種時	1回	培養土混和 (原液を水で希釈し、育苗培養土に均一に混和してトレーに土詰め後、播種する。)	北海道	1回

(3) 0.0050%ウニコナゾールP複合肥料 (スミショート28)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	出穂 25~20日前	15~20 kg/10a	1回	湛水散布	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(4) 0.012%ウニコナゾールP複合肥料 (スミショート14)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	出穂 25~10日前	7~10 kg/10a	1回	湛水散布	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(5) 0.0080%ウニコナゾールP複合肥料 (スミショート21)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	出穂 25~20日前	10~15 kg/10a	1回	湛水散布	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(6) 0.0080%ウニコナゾールP複合肥料 (スミシヨート35)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稻	節間短縮による倒伏軽減	出穂 25~20日前	15 kg/10a	1回	湛水散布	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(7) 0.0030%ウニコナゾールP複合肥料 (楽-15、楽-19、楽-20)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稻	節間短縮による倒伏軽減	耕起~ 代かき時	30~40 kg/10a	1回	全面施用 土壌混和	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(8) 0.0040%ウニコナゾールP複合肥料 (楽-21、楽-25、楽-27)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稻	節間短縮による倒伏軽減	耕起~ 代かき時	22.5~30 kg/10a	1回	全面施用 土壌混和	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)

(9) 0.0020%ウニコナゾールP複合肥料 (楽-20S)

作物名	使用目的	使用時期	使用量	本剤の使用回数	使用方法	ウニコナゾールPを含む農薬の総使用回数
水稻	節間短縮による倒伏軽減	耕起~ 代かき時	30~40 kg/10a	1回	全面施用 土壌混和	2回以内 (種子浸漬は1回以内、本田では1回以内)
		田植え時			側条施用	



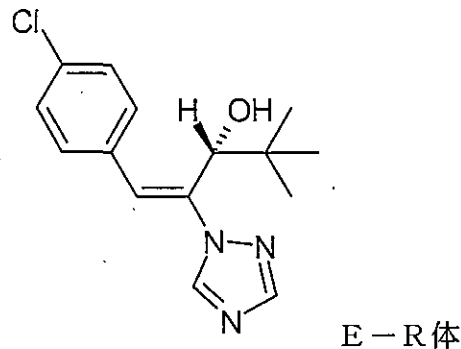
## 6. 作物残留試験結果

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

ユニコナゾールP

(*E*) - (*R*) - 1 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチル-2- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ペンタ-1-エン-3-オール (*E*-*R*体)



#### ② 分析法の概要

(水稻等)

試料を含水メタノールで抽出し、ジクロロメタンで転溶した後、アセトニトリル分配を行い、アセトニトリル層を濃縮する。濃縮後、残渣をフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフで定量する。

(レタス、たまねぎ等)

試料をアセトンで抽出し、ヘキサンで転用した後、フロリジルカラム及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフで定量する。

なお、分析値はユニコナゾールP及びE-R体の和として示されている。

検出限界 0.005~0.01ppm

### (2) 作物残留試験結果

#### ① 水稻

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、0.04%粒剤を4, 3kg/10aで1回湛水散布したところ、散布後75, 55日の最大残留量は<0.005, <0.005 ppmであった。ただし、4kg/10aで散布された試験は、適用範囲内で行われていない。

水稻(稲わら)を用いた作物残留試験(2例)において、0.04%粒剤を4, 3kg/10aで1回湛水散布したところ、散布後75, 55日の最大残留量は0.02, 0.012 ppmであった。ただし、4kg/10aで散布された試験は、適用範囲内で行われていない。

水稻(玄米)を用いた作物残留試験(2例)において、0.025%液剤の167~250倍希釈液を籾と粟液の容量比を1:1で24時間種子浸漬したところ、使用后175, 178日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の167～250倍希釈液を籾と薬液の容量比を1:1で24時間種子浸漬したところ、使用後175, 178日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

水稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の250倍希釈液を籾と薬液の容量比を1:2又は1:1.5で24時間種子浸漬し、0.04%粒剤を3kg/10aで1回湛水散布したところ、散布後59, 48日の最大残留量は<0.005, <0.005 ppmであった。

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の250倍希釈液を籾と薬液の容量比を1:2又は1:1.5で24時間種子浸漬し、0.04%粒剤を3kg/10aで1回湛水散布したところ、散布後59, 48日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。

水稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の250～300倍希釈液を籾と薬液の容量比を1:2又は1:4で24時間種子浸漬し、0.003%粒剤を40kg/10aで1回代かき前湛水散布したところ、散布後129, 124日の最大残留量は<0.005, <0.005 ppmであった。

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の250～300倍希釈液を籾と薬液の容量比を1:2又は1:4で24時間種子浸漬し、0.003%粒剤を40kg/10aで1回代かき前湛水散布したところ、散布後129, 124日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。

## ②いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の20倍希釈液を20mL/株で1回種子浸漬したところ、使用後127～146, 121日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われていない。

## ③てんさい

てんさい（根部）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の10倍希釈液を50mL/冊で1回茎葉散布したところ、散布後173, 193日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。

## ④キャベツ

キャベツ（葉球）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の100倍希釈液を5mL/株で1回茎葉散布したところ、散布後65, 104日の最大残留量は<0.01, <0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われていない。

## ⑤レタス

レタス（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、0.025%液剤の250倍希

积液を 100mL/トレイで 1 回茎葉散布したところ、散布後 52, 54 日の最大残留量は  $<0.01$ ,  $<0.01$  ppm であった。

#### ⑥ たまねぎ

たまねぎ（鱗茎）を用いた作物残留試験（2 例）において、0.025%液剤の 100 倍希积液を 500mL/トレイで定植 30 日前と 1 日前の計 2 回土壌灌注したところ、処理後 151, 198 日の最大残留量は  $<0.01$ ,  $<0.01$  ppm であった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われていない。

これらの試験結果の概要については、別紙 1-1 を参照。

また、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙 1-2 を参照。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

### 7. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904006 号及び同法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223004 号により食品安全委員会あて意見を求めたウニコナゾール P に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.64 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類/期間） 慢性毒性/発がん性試験/2 年間

安全係数：100

ADI : 0.016 mg/kg 体重/day

### 8. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいて、アボカド及びけしの種子に基準値が設定されている。

## 9. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ウニコナゾールP及びE-R体の総和

本剤の活性成分はウニコナゾールPであるが、原体の成分組成としてE-R体が17%以上含有していること、及び分析法においてウニコナゾールPとE-R体が区別できないことから、E-R体についても規制対象として含めた。

なお、食品安全委員会によって作成された農薬評価書においては、暴露評価対象物質としてウニコナゾールPを設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のウニコナゾールPが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	2.7
幼小児 (1~6歳)	4.9
妊婦	2.1
高齢者 (65歳以上)	2.6

注) TMDI試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## ウニコナゾールP作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	2	0.04%粒剤	4,3 kg/10a 湛水散布	1回	75日 55日	圃場A:<0.005 (1回、75日) (#) 圃場B:<0.005 (1回、55日)
水稲 (稲わら)	2	0.04%粒剤	4,3 kg/10a 湛水散布	1回	75日 55日	圃場A:0.02 (1回、75日) (#) 圃場B:0.012 (1回、55日)
水稲 (玄米)	2	0.025%液剤	167~250倍種子浸漬(24時間) (籾:薬液=1:1)	1回	175日 178日	圃場A:<0.01 (1回、175日) (#) 圃場B:<0.01 (1回、178日) (#)
水稲 (稲わら)	2	0.025%液剤	167~250倍種子浸漬(24時間) (籾:薬液=1:1)	1回	175日 178日	圃場A:<0.01 (1回、175日) (#) 圃場B:<0.01 (1回、178日) (#)
水稲 (玄米)	2	0.025%液剤 +0.04%粒剤	250倍種子浸漬(24時間) (籾:薬液=1:2又は1:1.5) +3kg/10a 湛水散布	1+1回	59日 48日	圃場A:<0.005 (1回、59日) 圃場B:<0.005
水稲 (稲わら)	2	0.025%液剤 +0.04%粒剤	250倍種子浸漬(24時間) (籾:薬液=1:2又は1:1.5) +3kg/10a 湛水散布	1+1回	59日 48日	圃場A:<0.01 (1回、59日) 圃場B:<0.01
水稲 (玄米)	2	0.025%液剤 +0.003%粒剤	250~300倍種子浸漬 (24時間) (籾:薬液=1:2又は1:4) +40kg/10a 湛水散布	1+1回	129日 124日	圃場A:<0.005 (1回、129日) 圃場B:<0.005
水稲 (稲わら)	2	0.025%液剤 +0.003%粒剤	250~300倍種子浸漬 (24時間) (籾:薬液=1:2又は1:4) +40kg/10a 湛水散布	1+1回	129日 124日	圃場A:<0.01 (1回、129日) 圃場B:<0.01
いちご (果実)	2	0.025%液剤	20倍種子浸漬 20mL/株	1回	127, 146日 121日	圃場A:<0.01 (1回、127日) (#) 圃場B:<0.01 (1回、121日) (#)
てんさい (根部)	2	0.025%液剤	10倍散布 50mL/冊	1回	173日 193日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
キャベツ (葉球)	2	0.025%液剤	100倍散布 5mL/株	1回	65日 104日	圃場A:<0.01 (1回、65日) (#) 圃場B:<0.01 (1回、104日) (#)
レタス (茎葉)	2	0.025%液剤	250倍散布 100mL/トレイ	1回	52日 54日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01 (1回、54日)
たまねぎ (鱗茎)	2	0.025%液剤	100倍土壌灌注 500mL/トレイ	2回	151日 198日	圃場A:<0.01 (2回、151日) (#) 圃場B:<0.01 (2回、198日) (#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
 最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。  
 なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「ウニコナゾールP」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

## ユニコナゾールP 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
アボカド (果実全体)	1	水和剤 (50 g ai/L)	100倍散布 2975L/ha	<u>1</u> 回	<u>14</u> , 21, 28日	圃場A:0.16
アボカド (果実全体)	1	水和剤 (50 g ai/L)	50倍散布 2975L/ha	1回	14, 21, 28日	圃場A:0.37 (#)
アボカド (果実全体)	1	水和剤 (50 g ai/L)	100倍散布 1275L/ha	<u>1</u> 回	<u>14</u> , 21, 28日	圃場A:0.19
アボカド (果実全体)	1	水和剤 (50 g ai/L)	50倍散布 1015L/ha	1回	14, 21, 28日	圃場A:0.63 (#)
アボカド (果実全体)	1	水和剤 (50 g ai/L)	100倍散布 231L/ha	<u>1</u> 回	<u>14</u> , 21, 28日	圃場A:0.09

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現 行 ppm	登録 有 無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう)	0.1	0.1	○			<0.005(#), <0.005(#), <0.01(#), <0.01(#), <0.005, <0.005, <0.005, <0.005
てんさい	0.1	0.1	○			<0.01, <0.01
はくさい		0.1				
キャベツ	0.1	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
芽キャベツ	0.1	0.1				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む)	0.05		申			<0.01, <0.01
たまねぎ	0.05		申			<0.01(#), <0.01(#)
あんず(アプリコットを含む)		0.1				
すもも(プルーンを含む)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む)		0.1				
いちご	0.1	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハックルベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
アボカド	0.5	0.02			0.5	オーストラリア
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
その他のスパイス		0.1			0.01	オーストラリア

(#)で示した作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
【 】で示した結果等については、海外で実施された作物残留試験成績を示した。

(別紙3)

ウニコナゾールP 推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI
米(玄米)	0.1	18.5	18.9	14.0	9.8
てんさい	0.1	0.5	0.4	0.3	0.4
キャベツ	0.1	2.3	2.0	2.3	1.0
芽キャベツ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	0.05	0.3	0.2	0.3	0.1
たまねぎ	0.05	1.5	1.1	1.7	0.9
いちご	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
計		23.2	22.7	18.6	12.3
ADI比(%)		2.7	2.6	2.1	4.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)



(参考)

これまでの経緯

平成 3年	4月	1日	初回農薬登録
平成17年	11月	29日	残留基準値の告示
平成18年	3月	17日	農薬登録申請（レタス、たまねぎに係る適用拡大申請）
平成18年	9月	4日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年	9月	7日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年	11月	13日	第1回農薬専門調査会確認評価第三部会
平成18年	12月	6日	第8回農薬専門調査会幹事会
平成19年	2月	23日	厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年	3月	8日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	3月	14日	第13回農薬専門調査会幹事会
平成18年	4月	12日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年	5月	21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年	5月	25日	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
平成19年	5月	31日	食品安全委員会（報告）
平成19年	5月	31日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●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

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申 (案)

ウニコナゾールP

食品名	残留基準値 ppm
レタス	0.05
たまねぎ	0.05
アボカド	0.5

ウニコナゾール P に係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に  
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬ウニコナゾール P の残留基準設定）」に関する意見の募集に  
対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 7 月 24 日～平成 19 年 8 月 22 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）  
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 7 月 30 日～平成 19 年 9 月 27 日

2. 現在までに寄せられた意見数

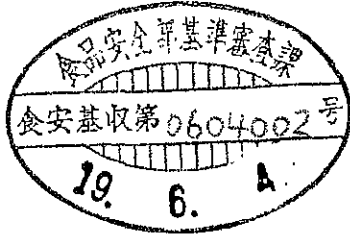
なし





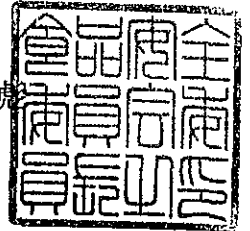
資料4-3-3

府食第545号  
平成19年5月31日



厚生労働大臣  
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904006号及び平成19年2月23日付け厚生労働省発食安第0223004号をもって貴省から当委員会に対して求められたウニコナゾールP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

ウニコナゾールPの一日摂取許容量を0.016 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

ウニコナゾール P

2007年5月

食品安全委員会

## 目次

・ 目次	1
・ 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	
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 毒性等に関する科学的知見	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	8
(4) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	10
(1) 土壌中運命試験	10
(2) 土壌表面光分解試験	10
(3) 土壌吸着試験及び溶脱性(リーチング)試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 水中加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 後作物残留試験	12
8. 一般薬理試験	13
9. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験(原体)	14
(2) 急性毒性試験(原体混在物及び代謝物)	15
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	15
11. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16



(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	16
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	16
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	17
13. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	17
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	17
14. 遺伝毒性試験	18
15. その他の試験ーウニコナゾールPの発がん性メカニズムに関する検討	20
(1) マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験	20
(2) ウニコナゾールPの雄マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験	20
III. 総合評価	21
・ 別紙1:代謝物/分解物及び原体混在物略称	24
・ 別紙2:検査値等略称	25
・ 別紙3:作物残留試験成績	26
・ 別紙4:後作物残留試験成績	27
・ 参照	28

<審議の経緯>

- 1991年 4月 1日 初回農薬登録  
2005年11月29日 残留農薬基準告示(参照1)  
2006年 3月17日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定  
依頼(適用拡大:レタス、たまねぎ)  
2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定(暫定基準)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0904006号)、同接受(参照4)  
2006年 9月 7日 食品安全委員会第158回会合(要請事項説明)(参照5)  
2006年11月13日 農薬専門調査会確認評価第三部会第1回会合(参照6)  
2006年12月 6日 農薬専門調査会幹事会第8回会合(参照7)  
2007年 2月23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0223004号)  
2007年 2月27日 同接受(参照8)  
2007年 3月 8日 食品安全委員会第181回会合(要請事項説明)  
2007年 3月14日 農薬専門調査会幹事会第13回会合(参照9)  
2007年 4月12日 食品安全委員会第186回会合  
2007年 4月12日より5月11日 国民からの意見聴取  
2007年 5月29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 5月31日 食品安全委員会第192回会合(報告)  
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭(委員長)  
見上 彪(委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006年12月21日から)

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2月1日から

\*\* :2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	上路雅子	大谷 浩
廣瀬雅雄(座長代理)	臼井健二	小澤正吾
赤池昭紀	江馬 眞	小林裕子
石井康雄	大澤貫寿	三枝順三
泉 啓介	太田敏博	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  
中澤憲一

納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男  
根岸友惠  
林 真  
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  
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  
根岸友惠

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

## 要 約

トリアゾール系の植物成長調整剤である「ユニコナゾール P」(IUPAC: *(E)*-*(S)*-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール) について、各種評価書等（農薬抄録、豪州 NRA 評価書）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、トマト、りんご及び小麦）、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、催奇形性、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。マウスでごく弱い肝発がん性が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.64mg/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0.016mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ウニコナゾール P

英名：uniconazole P (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(E)・(S)・1-(4-クロロフェニル)・4,4-ジメチル・2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタ-1-エン-3-オール

英名：(E)・(S)・1-(4-chlorophenyl)・4,4-dimethyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ol

CAS (No.83657-17-4)

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

英名：[S-(E)]・β-[(4-chlorophenyl)methylene]・α-(1,1-dimethylethyl)・1H-1,2,4-triazole-1-ethanol

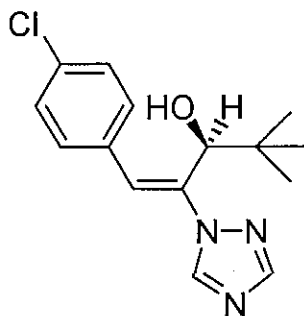
### 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O

### 5. 分子量

291.78

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

1979年住友化学株式会社によって、ジベレリンの生合成阻害により矮化作用を示すウニコナゾールが開発され、1985年に我が国で農薬登録を取得した。その後、この化合物には光学異性体が存在し、矮化作用は一方の光学異性体（*d*体）に由来することが明らかとなったため、*d*体含有量の高い（80%）化合物をウニコナゾール P として開発が行われた。

1991年、日本で初めて農薬登録され、2005年には住友化学株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：レタス、たまねぎ）がなされている。

## II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録（2006年）、豪州 NRA 評価書（2000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、3）

各種運命試験（IIの1～4）は、ウニコナゾール P ((E)-(S)体) のトリアゾール環の3位と5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの (tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P) とその異性体 ((E)-(R)体、(Z)-(S)体及び(Z)-(R)体) 及びフェニル環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの (phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P) とその異性体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ウニコナゾール P 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 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラットにおける薬物動態

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び(E)-(R)体を 1 mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。ウニコナゾール P 投与時には雌雄とも投与後 2～4 時間後が T<sub>max</sub> であり、C<sub>max</sub>（雄：150 µg/mL、雌：140 µg/mL）に達し、T<sub>1/2</sub> は雄で 22 時間、雌で 11 時間であった。(E)-(R)体投与時には雄及び雌の T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 8 時間、790 µg/mL、5 時間及び 4 時間、460 µg/mL、10 時間であった。（参照 2）

#### (2) 排泄

SD ラットに tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P、(E)-(R)体及び(Z)-(S)体を投与し、排泄試験を実施した。ウニコナゾール P、(E)-(R)体及び(Z)-(S)体をそれぞれ 1 mg/kg 体重単回経口投与した試験では、立体構造に関わらず速やかに吸収され、排泄された。3 日目にはいずれの異性体も、雄で尿中に総投与放射能 (TAR) の 20～42 %、糞中に 55～77 %TAR、雌で尿中に 44～65 %TAR、糞中に 35～53 %TAR 排泄された。糞中と尿中の排泄量の比率に若干の性差は見られたものの、いずれの場合も排泄量を合計すると 3 日目には投与された放射能が 94～100 %排泄された。

tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 200 mg/kg 体重を単回経口投与した排泄試験では、1mg/kg 体重で投与した場合に比べ、投与後 24 時間の排泄量が顕著に低下したが、3 日後の総排泄量（尿中、糞中合計）は 96～98 %TAR であった。

tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 1 mg/kg 体重を反復経口投与した場合も、排泄パターンは単回経口投与時とほぼ同じであった。

また胆汁導出雌雄ラットに tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び(E)-(R)体をそれぞれ 1 mg/kg 体重経口投与し、またこのラットから採取した胆汁をさらに別のラットの十二指腸内に投与したところ、経口投与ではいずれの異性体でも 48 時間以内に胆汁中に 61～80 % TAR が排泄された。十二指腸内投与した場合も、48 時間以内の胆汁中排泄量は 55～76 %TAR であった。従って、糞中の排泄はほとんどが胆汁中の排泄によるものと考えられた。（参照 2）

### (3) 体内分布

SD ラットに tri-<sup>14</sup>C-ウニコナゾール P、(E)·(R)体及び(Z)·(S)体を投与し、組織中の放射能濃度を測定した。

ウニコナゾール P を低用量 (1 mg/kg 体重) 及び高用量 (200 mg/kg 体重) 単回経口投与した。低用量群、高用量群とも投与後に副腎、肝臓及び脂肪といった組織で比較的残留量が多く見られたが、いずれも 1~8 時間内に最高値に達し、5~12 時間の半減期で減少した。投与 7 日後に最も高濃度の放射能が検出された組織は体毛であったが、低用量群で 3~5 ng/g、高用量群で 0.7~1.8 µg/g であった。投与 7 日後の他の組織から検出された放射能濃度はほとんど検出限界以下であった。

(E)·(R)体及び(Z)·(S)体 1 mg/kg を単回経口投与した場合、ウニコナゾール P 1 mg/kg 体重を反復経口投与した場合は、いずれも投与 7 日後には全ての組織で検出された放射能濃度が 10 ng/g を超えることはなかった。(参照 2、3)

### (4) 代謝物同定・定量

SD ラットに tri-<sup>14</sup>C-ウニコナゾール P、(E)·(R)体及び(Z)·(S)体を投与し、尿、糞、胆汁及び組織中の代謝物の同定、定量試験が実施された。

ウニコナゾール P、(E)·(R)体及び(Z)·(S)体をそれぞれ 1 mg/kg 体重単回経口投与、ウニコナゾール P 200 mg/kg 体重単回経口投与及びウニコナゾール P 1 mg/kg 体重反復経口投与した群すべてにおいて、尿、糞中の主要代謝物はカルボン酸誘導体 COOH·E ((Z)·(S)体投与時には COOH·Z) であり、投与後 2~3 日で糞中では 9~45 %TAR、尿中では 14~57 %TAR 検出された。もう一つの主要代謝物はヒドロキシメチル誘導体 CH<sub>2</sub>OH·E ((Z)·(S)体投与時には CH<sub>2</sub>OH·Z) であり、糞中で 5~25 %TAR、尿中で 0.1~6.4 %TAR ((Z)·(S)体投与時の雌の尿中では 13.0%TAR) 検出され、糞中への排泄量が尿中より多かった。未変化のウニコナゾール P は糞中に 1~13 %TAR 検出されたが、尿中への排泄はごくわずかであった。その他検出された代謝物は、CC 酸、4·OH·E、トリアゾールであった。代謝物によっては尿中及び糞中の存在比率に性差が見られた。

胆汁導出ラットに tri-<sup>14</sup>C-ウニコナゾール P 及び(E)·(R)体をそれぞれ 1 mg/kg 体重経口投与し、またこのラットから採取した胆汁をさらに別のラットの十二指腸内に投与し、胆汁中の代謝物の同定、定量を行った。いずれの異性体を経口投与したラットでも、胆汁中の主要代謝物は CH<sub>2</sub>OH·E のグルクロン酸抱合体 (41~54 %TAR) 及び COOH·E (5~17 %TAR) であった。尿中には COOH·E 及びトリアゾールが、糞中には未変化のウニコナゾール P が検出された。

tri-<sup>14</sup>C-ウニコナゾール P 及び(E)·(R)体をそれぞれ 1 mg/kg 体重単回投与し、血液、腎臓、肝臓中の代謝物濃度の変化を投与後 72 時間まで測定した。未変化ウニコナゾール P、CH<sub>2</sub>OH·E、COOH·E 及びトリアゾールが測定した組織全てに検出された。いずれの異性体を投与した場合も、雄雌とも主要代謝物は肝臓で CH<sub>2</sub>OH·E 及び COOH·E、腎臓で COOH·E であった。

以上の結果から、ウニコナゾール P の動物体内での代謝経路は、いずれの異性体も 4-メチル基の酸化によるヒドロキシメチルとカルボキシル酸誘導体の生成が主要な代謝反応と考えられた。(参照 2、3)

## 2. 植物体内運命試験

phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P を水稲（コシヒカリ）及び小麦（農林 61 号）に、phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P をトマト（patio 種）及びリンゴ（Red Rome 種）に使用して、植物体内運命試験が実施された。なお、水稲及び小麦の試験では、phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P それぞれについて、異性体(E)・(R)体、(Z)・(S)体及び(Z)・(R)体を用いた試験も実施された。

水稲では、温室内において湛水散布及び水耕栽培試験を実施した。湛水試験における水稲試料は、0.8mg/L 水溶液の phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P をそれぞれ 20 g ai/ha の処理量で出穂 2 週間前に処理し、9 週間栽培後に収穫した水稲の地上部、根及び穂を用いた。放射能全体として、地上部、根及び穂にそれぞれ 25~43、7~10 及び 6~14 µg/kg の放射能濃度が検出された。水耕試験における水稲試料は、phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P 及び tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P をそれぞれ 80 µg/L 含む水中に出穂一週間前に移植し 3 週間後に収穫した水稲の根部及び地上部を用いた。水中放射能の約 40 % が植物体に吸収され、吸収された植物体中の総残留放射能 (TRR) のうち 66~88 % が未変化体であった。検出された代謝物としては、ケトン体 (7KE、7KZ)、フェノール体 (Phenyl-OH-E、Phenyl-OH-Z)、アルコール体 (CH<sub>2</sub>OH-E、CH<sub>2</sub>OH-Z)、カルボン酸体 (COOH-E、COOH-Z)、Z 体からはメチル基の酸化された代謝物 (CH<sub>2</sub>OH-Z、COOH-Z) の抱合体も検出された。代謝物はいずれも 6 %TRR 以下であった。さらに、水稲に tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P の 4 種の異性体混合物を用量を 4 倍にして湛水散布した試験を実施した。植物体中に確認された化合物は未変化体が最も多く、代謝物としてケトン体、アルコール体の他トリアゾール及びその抱合体が検出された。

小麦試料は、播種 4 ヶ月後の葉表面に phe-<sup>14</sup>C 及び tri-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P を一葉あたり 4µg 塗布した後温室内で栽培し、処理 3,7,14,21,28,60 日後に採取した葉を用いた。植物体中の放射能は 44.3~66.0%TAR が処理葉に分布しており、非処理葉及び穂へ移行した放射能濃度はそれぞれ 1 %TAR 以下であった。ウニコナゾール P 処理葉中には未変化体 (8.6~9.5 %TAR)、代謝物として CH<sub>2</sub>OH-E 抱合体 (4.5~5.7 %TAR)、Phenyl-OH-E 抱合体 (3.7~5.2 %TAR)、(Z)・(S)体 (3.5~3.7 %TAR)、CYC-4Cl (1.7 %TAR)、Phenyl-OH-E (1.0~1.2 %TAR)、7KE、7KZ (0.4~0.7%TAR)、CH<sub>2</sub>OH-E (0.4 %TAR) が検出された。(Z)・(S)体を処理した葉では(Z)・(S)体(0.7~3.7%TAR)のほか、ウニコナゾール P (1.1~5.3%TAR)、Phenyl-OH-Z 抱合体 (10.6~11.9%TAR)、CH<sub>2</sub>OH-Z 抱合体 (3.7~7.9%TAR) が検出された。

トマト試料は、直径 1cm の実が生長したトマトに 140 g ai/ha の処理量で 14 日おきに 2 回 phe-<sup>14</sup>C・ウニコナゾール P を噴霧した後温室内で栽培し、処理 49 日後に収穫した葉、茎及び可食部（トマト果実）を用いた。植物体中の放射能は 4.42 mg/kg (87.5 %TRR) が葉に存在し、茎及び果実中にはそれぞれ 0.27 mg/kg (11.1%TRR) 及び 0.053 mg/kg (1.4 %TRR) であった。葉及び茎中ではウニコナゾール P が 1.50 mg/kg (38.1%TRR) の他に Z 体が 0.37 mg/kg (9.3%TRR)、CYC-4Cl が 0.25 mg/kg(6.3 %TRR)に加え、7KE、7KZ、CH<sub>2</sub>OH-E や、これらの化合物の抱合体が検出された。果実中ではウニコナゾール P が 0.020 mg/kg (37.9 %TRR) の他に代謝物として Z 体が 0.0044 mg/kg (8.3 %TRR)、CYC-4Cl が 0.0039 mg/kg(7.4 %TRR)に加え、7KE、7KZ や、これらの化合物の抱合体が



検出された。

リンゴ試料は、木の幹に穴を開け、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P 25mg を注入した後、86 日後に採取した成熟果実を用いた。枝から検出された放射能は 14.6 mg/kg (85.2 %TRR) であり、葉及び果実から検出された放射能はそれぞれ 9.88 mg/kg (14.5 %TRR) 及び 0.023 mg/kg (0.3 %TRR) であった。主要な放射性残留物は茎葉、果実ともウニコナゾール P であった。代謝物としてウニコナゾール P の幾何異性体 (Z 体)、CYC-4Cl、 $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{E}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{Z}$  及びこれらの化合物の抱合体が検出されたが、これらの化合物は葉及び枝、果実中いずれも 3%TRR を超えなかった。

ウニコナゾール P の植物における代謝経路は植物種によって大きな相違はなく、代謝物として E/Z 幾何異性体、水酸基の酸化されたケトン体 (7KE、7KZ)、メチル基が酸化されたアルコール体 ( $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{E}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}\cdot\text{Z}$ ) 及びカルボン酸体 ( $\text{COOH}\cdot\text{E}$ 、 $\text{COOH}\cdot\text{Z}$ )、フェニル基が酸化された Phenyl-OH-E、Phenyl-OH-Z、イソキノリン誘導体への環化反応を受けた環化体 (CYC-4Cl) ならびに各代謝物の抱合体が検出された。なお、E/Z 異性化及び環化反応は光反応によるものと推定された。(参照 2、3)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P 及び  $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P を用いた水田条件及び畑条件下における土壌中運命試験が実施された。

水田条件では、埴壤土 (牛久土壌) 及び壤土 (木之本土壌) に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P、同化合物の三種の異性体 ((E)·(R)体、(Z)·(S)体、(Z)·(R)体)、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P 及び同化合物の異性体 ((E)·(R)体) を乾土あたり 0.5 mg/kg (500g ai/ha) 添加した。半減期は牛久土壌ではいずれの化合物も 66~111 日であったが、木之本土壌では E 体で 295~448 日、Z 体で 172~184 日と、異性体によって差が見られた。土壌中化合物は未変化体が最も多く、分解物としては 7KE、7KZ、7KZ の二重結合の還元化合物 (7SK) 及び  $\text{CO}_2$  への無機化が確認された。また、土壌抽出残渣中の放射能はフミン画分において経時的に増加し、最高で 365 日後に約 52%TAR (牛久土壌) に達した。

畑条件では、砂壤土 (牛久土壌) に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P、同化合物の二種の異性体 ((E)·(R)体、Z 体)、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P 及び同化合物の異性体 ((E)·(R)体) を乾土あたり 0.25 mg/kg (250g ai/ha) 添加した。土壌中の半減期はウニコナゾール P 及び (E)·(R)体で 185~220 日、Z 体で 8 日であった。ウニコナゾール P 及び (E)·(R)体では土壌中には顕著な分解物はなかったが、環の一部無機化が起り、生成した  $\text{CO}_2$  は 181 日後に  $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P では 4~8 %TAR、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P では 0.1~0.4%TAR であった。Z 体では主要分解物として 7SK が生成し、最大で 22 %TAR に達したが、その後減少した。Z 体及びその代謝物の一部は  $\text{CO}_2$  にまで無機化され、発生量は最大 22.8%TAR であった。また、土壌抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、181 日後に約 37~43%TAR に達した。(参照 2)

#### (2) 土壌表面光分解試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P 及び  $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ウニコナゾール P をガラス板上に作成した土

壤薄層プレートに約 0.12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (12 g ai/ha) の割合で塗布し、土壤表面光分解試験が実施された。土壤は埴壤土（札幌土壤）及び砂質埴壤土（千葉土壤）を用いた。

ウニコナゾール P の消失半減期は 8.8~13.6 日であり、試験 28 日後のウニコナゾール P は 24.6~37.5 %TAR であった。主要生成物は Z 体で、照射 2~3 日後に最大 7.2 %TAR 検出されたが、その後は減少した。他に微量分解物として CYC-4Cl、7KE、7KZ、7SA、7SK が存在したほか、フェニル標識体固有の分解物として ClPhCOOH が確認されたが、いずれも 4.3 %TAR 以下であった。土壤抽出残渣中の放射能は最も多いフルボ酸画分において経時的に増加し、28 日後には 8.5~29.6%TAR に達した。暗対照区では試験 28 日後においてもウニコナゾール P は 96.0~89.5%TAR 残存していた。（参照 2）

### （3）土壤吸脱着試験及び溶脱性（リーチング）試験

ウニコナゾール P（phe- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P 及び tri- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P）の土壤吸脱着試験が 10 種類の国内土壤（小平、札幌、牛久、茨城、千葉、岩手、木之本、交野、愛知、武庫）を用いて実施された。吸着係数は  $K_{ads}=0.2\sim 48.6$ 、有機炭素吸着係数  $K_{oc'ads}=200\sim 1060$  であった。また脱着係数は武庫土壤以外について計算され、 $K_{des}=1.3\sim 51.9$ 、有機炭素脱着係数は  $K_{oc'des}=239\sim 1133$  であった。

また、4 種の国内土壤（牛久、久喜、木之本、武庫）を用いてリーチング試験（4 週間エージング）が実施された。有機物を 2 %以上含む牛久、久喜、木之本土壤では放射性成分は処理部分及び処理部分から 0~5 cm の土壤層に 89%TAR 以上存在していた。一方、武庫砂（有機物含量 0.1%）では、放射性成分は 72~91%TAR が溶出液中にまで移行した。従って、ウニコナゾール P は砂土以外の通常農耕地でリーチングを起こす可能性は少ないと考えられた。（参照 2、3）

## 4. 水中運命試験

### （1）水中加水分解試験

phe- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P 及び tri- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P を用い、pH5（酢酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

pH 及び標識位置にかかわらず、試験期間中（30 日まで）常にウニコナゾール P の回収率は 98 %を上回っていて減少は見られず、ウニコナゾール P は本試験条件下で加水分解に対し安定であることが示された。（参照 2）

### （2）水中光分解試験

phe- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P 及び tri- $^{14}\text{C}$ ・ウニコナゾール P を用い、太陽光及びキセノンランプによる光分解試験が実施された。

太陽光照射下においては pH 7.8 のホウ酸緩衝液中でウニコナゾール P の分解は急速に進み、標識位置にかかわらず半減期は 0.17 日であった。分解は E/Z 異性化、イソキノリン誘導体(CYC-4Cl)の生成及びそれに続く脱クロル化(DCCYC)、tert-ブチル基の脱アルキル化(DBCYC-4Cl)、及びイソキノリン環の開裂(ClPhCHO-Trz)であった。これらの分解物は DBCYC-4Cl を除き試験 0.5~10 日後に 16~38 %TAR に達したが、その後は

さらに分解が進み、より極性の高い化合物が生じた。

キセノンランプ照射下においては純水中及び pH 7 のフミン酸水溶液中でウニコナゾール P は速やかに分解し、半減期は純水及びフミン酸水溶液中でそれぞれ 0.47 日及び 0.57 日であった。これは太陽光（東京、春）換算するとそれぞれ 0.94 日及び 1.15 日になったが、太陽光照射の pH7.8 緩衝液中での半減期の約 6～7 倍遅かった。主な生成物及び分解物は Z 異性体、CYC-4Cl、ClPhCHO-Trz であり、Z 体及び CYC-4Cl は試験 48 時間以内に最高 54 %TAR に、ClPhCHO-Trz は試験 8 日に 32～33 %TAR に達したが、その後分解が進み、極性化合物及び CO<sub>2</sub> を生じた。暗条件下ではウニコナゾール P は安定であり、加水分解または異性化は認められなかった。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

火山灰埴壤土（茨城、熊本及び栃木）、沖積埴壤土（滋賀）、沖積軽埴土（福岡）及び火山灰埴壤土（埼玉）を用いて、ウニコナゾール P を分析対象とした土壌残留試験（容器及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 1 に示されている。なお、残留化合物はウニコナゾール P 及び(E)-(R)体を含めて分析した。（参照 2）

表 1 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度	土壌	ウニコナゾール P
容器内試験	水田	0.5mg/kg	火山灰埴壤土	90 日
			沖積埴壤土	1 年以上
	畑地	0.5mg/kg	火山灰埴壤土	1 年以上
		0.76mg/kg	沖積埴壤土	1 年以上
圃場試験	水田	20 <sup>G</sup> g ai/ha	火山灰埴壤土	5 日
			沖積埴壤土	13 日
		0.01 <sup>L</sup> mgai/L 種子浸漬 +12 <sup>G</sup> g ai/ha	火山灰埴壤土	15 日
			沖積軽埴土	90 日
	畑地	6 <sup>EC</sup> g ai/ha	火山灰埴壤土	22 日
			沖積埴壤土	2 日

※容器内試験で純品、圃場試験では G:粒剤、L:液剤、EC:乳剤を使用

## 6. 作物残留試験

水稲、いちご、てんさい、キャベツ、レタス、たまねぎを用いて、ウニコナゾール P、ウニコナゾール P 抱合体、1*H*1,2,4-トリアゾール抱合体及び CYC-4Cl を分析対象とした作物残留試験が実施された。

その結果は別紙 3 に示されている。残留値はほとんどが検出限界未満であった。（参照 2）

## 7. 後作物残留試験

はくさい、きゅうり、だいこん、小麦、大豆、ばれいしょを用いて、ウニコナゾールPを分析対象とした後作物残留試験が実施された。その結果は別紙4に示されている。残留値はすべて検出限界未満であった。(参照2)

### 8. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコ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

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	一般状態・ 運動量	マウス	雄 5 200,500, 1000, 2000 (経口)	200	500	体姿勢・四肢位置の 変化、歩行失調、正 向反射の消失、運動 量の増加/抑制、死亡
	ペントバル ビタール睡眠	マウス	雄 10 0.5,1,5,10 (経口)	0.5	1	睡眠延長作用
	急性脳波	ウサギ	雌 4 0.1,1,10, 50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし
	体温	ウサギ	雌 2 200,500, 1000, 2000 (皮下)	2000	—	投与による影響なし
呼吸循環器系	呼吸・血圧	イヌ	雌 1~3 0.05,0.1, 0.5,1,5 (静脈内)	0.05	0.1	血圧低下 呼吸に対する影響 なし
	心電図	ウサギ	雌 2~3 0.1,1,10, 20,50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし
	摘出心房	モルモ ット	雄 2 $10^{-7}$ ~ $10^{-3}$ g/ml ( <i>in vitro</i> )	$10^{-5}$ g/ml	$10^{-4}$ g/ml	振幅・心房拍動数減 少、不整脈、心房の自 動運動停止
自律神経系	摘出回腸	モルモ ット	雌 2 $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$ g/ml ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ g/ml	$10^{-5}$ g/ml	$10^{-5}$ g/mlで軽度の 収縮作用、Ach、 His、セロトニン及びバ リウムによる収縮抑 制作用、 $10^{-4}$ g/ml で弛緩作用

		ウサギ	雌 2	10 <sup>-7</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> g/ml ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/ml	10 <sup>-5</sup> g/ml	自動収縮抑制作用、 Ach またはバカリウムによる収縮抑制作用、停止作用
	腸管輸送能	マウス	雄 8	200,500, 1000, 2000 (皮下)	2000	—	投与による影響なし
	瞬膜	ネコ	雄雌 1~3	0.1,1,5, 10,50 (静脈内)	10	50	10mg/kg 体重以下で瞬膜の収縮に対して影響なし。50mg/kg 体重で死亡
	摘出輸精管	モルモット	雄 1~2	10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> g/ml ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/ml	10 <sup>-5</sup> g/ml	電気刺激条件下の筋緊張度低下/収縮の抑制、アトレリンによる筋収縮に対する抑制
末梢神経系	神経筋接合部	ラット	雄 2~5	10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/ml ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/ml	—	投与による影響なし
	局所麻酔作用	ウサギ	雌 4	1,10 % 液 を 0.2mL (点眼)	10%	—	投与による影響なし
血液	血液凝固作用	ウサギ	雌 4	0.05,0.1, 0.5% ( <i>in vitro</i> )	0.5%	—	投与による影響なし
	溶血作用	ウサギ	雌 3	0.05,0.1, 0.5,1% ( <i>in vitro</i> )	0.05%	0.1%	溶血作用

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (原体)

ウニコナゾール P の SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 3 に示されている。(参照 2、3)

表 3 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	460	430	体重増加抑制、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、流涙、立毛、剖検所見では胃底腺腔隙出血、肝臓の小葉構造明瞭化、眼房水の白濁、肝臓黄白色網状域、肝重量増加、肝

				細胞空胞形成、肝臓線維化
	ICR マウス	3600	4320	筋攣縮、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、軟便、下痢、体温低下、立毛、尾部先端の黒色化及び脱落 剖検所見では胃底腺腔閉塞膜及び小腸粘膜面に充・出血、尾部先端の脱落
経皮	SD ラット	>2000	>2000	症状なし
	ICR マウス	>5000	>5000	症状なし
吸入	SD ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重減少、体重増加抑制、自発運動低下、尿失禁、呼吸不規則、呼吸深大・困難、鼻汁、鼻周囲の汚れ、流涎、眼周囲の暗赤色物付着、歩行失調、立毛 剖検所見では肝臓表面の黄白色病変、肝細胞質空胞形成、壊死性病変、線維化
		>2750	>2750	

## (2) 急性毒性試験（原体混在物及び代謝物）

ウニコナゾールPの原体混在物であるZ体、代謝物であるCYC-4CIについて、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表4に示されている。（参照2）

表4 原体混在物及び代謝物の急性毒性試験結果概要

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	Z体	ICR マウス	>2000	>2000	体重増加抑制及び体重低下、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則
	CYC-4CI		>5000	>5000	自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則

## 10. 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。結果から、ウニコナゾールPには眼に対しごく軽度の刺激性があると判断されたが、皮膚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）の結果から、ウニコナゾールPは皮膚感作性は陰性と判断された。（参照2、3）

## 1 1. 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 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 30, 100, 1000 及び 3000ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1000ppm 以上投与群で雌雄とも体重増加抑制、摂餌量減少、肝腫大、肝重量増加、甲状腺小型濾胞数増加及び細胞質内空胞化が見られた。またこの用量群の雄及び 3000ppm 投与群雌で貧血を示す所見 (赤血球、ヘマトクリット及びヘモグロビン減少) が見られた。100ppm 以上投与群雄では甲状腺細胞質内空胞化が見られた。

本試験の無毒性量は、雄 30ppm (2.25 mg/kg 体重/日)、雌 100ppm (8.36 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制カプセル経口 (原体: 0, 5, 20, 80 及び 320 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

320 mg/kg 体重/日投与群雄一頭が衰弱により死亡した。320 mg/kg 体重/日投与群雄及び 80 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が見られた。BSP (ブロムスルフォレイン) 停滞率試験による肝機能検査を実施したところ、80 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で停滞率の増加が認められた。また同群雌雄で ALP、ALT の増加が見られた。20 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で肝重量の増加傾向が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

## 1 2. 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 6 匹) を用いた強制カプセル経口 (原体: 0, 2, 20 及び 200mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制、ALT の増加、肝の胆汁色素増加、肝細胞肥大が見られた。また同群雌で肝重量の増加及び血小板の増加が見られたが、血小板の増加に関しては毒性学的意義は少ないと考えられた。20 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で ALP の増加、同群雄で肝重量の増加が、同群雌で胸腺の重量減少が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、3)

### (2) 18 ヶ月慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 40~50 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 10, 40, 200 及び 1000ppm) 投与による 18 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。1000ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、肝褪色部増加、肝重量増加、同群雌で血中コレステロールの増加及び肝細胞単細胞壊死が見られた。200ppm 以上投与群雌雄では肝細胞肥大、肝細胞空胞化が見られた。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 40ppm (雄 1.64 mg/kg 体重/日、雌 2.17 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

### (3) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 30~50 匹)を用いた混餌(原体:0、10、40、200 及び 1500ppm)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

1500ppm 投与群雌雄で肝腫大、肝重量の増加、びまん性肝細胞肥大、びまん性肝細胞空胞化、肝細胞単細胞壊死が認められ、また同群雄で肝腫瘤及び褪色部の発生頻度の増加及び明/好酸性変異肝細胞巢の増加が認められた。同群雄では肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、生存率が対照群に比べ有意に増加していること及び腫瘍のほとんどが試験の最終時に認められたことから、程度は非常に弱いものの検体投与に起因する肝発がん性が疑われた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 200ppm (雄 27.4 mg/kg 体重/日、雌 35.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。ウニコナゾールP はマウスに対しごく弱い肝発がん性があると考えられた。(参照 2)

## 1.3. 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 30 匹)を用いた混餌(原体:0、15、150 及び 1500ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験の無毒性量は、親動物では 1500ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓腫大、肝臓重量増加、肝細胞肥大、空胞化、壊死が認められ、児動物では 1500ppm 投与群で生存率低下、体重増加抑制が認められたので、一般毒性の無毒性量は親動物及び児動物に対して 150ppm (P:雄 11.1 mg/kg 体重/日、雌 14.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>:雄 11.2 mg/kg 体重/日、雌 12.7 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 2)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)を用い、妊娠 6~15 日に検体を強制経口(原体:0、1、5、25 及び 50 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 50 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で 14 肋骨の発生頻度増加が、50 mg/kg 体重/日投与群で頸肋出現頻度増加等骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は母動物、胎児とも 5 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 7~19 日に検体を強制経口(原体:0、1、3、10 及び 20 mg/kg 体重)投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。



胎児では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 20mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

#### 1 4. 遺伝毒性試験

ウニコナゾールPの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来 (CHO-K1) 細胞及びチャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来 (CHO-K1) 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスの骨髄を用いた小核試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。結果は表 5 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞を用いた染色体異常試験において弱い染色体異常誘発性が見られたが、他の試験では結果は全て陰性であったので、生体において問題になる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 2、3）

表 5 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45 株	100~5000 µg/7°イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA 1537,TA1538 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	①50~2000 µg/7°レート (-S9) ②100~5000 µg/7°レート (+S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	5.84~58.4 µg/mL (-S9、24~48 時間処理) 14.6~87.5 µg/mL (+S9、6 時間処理)	弱陽性 <sup>1)</sup>
	染色体異常試験②	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL/IU) 細胞	80~120 µg/mL (-S9、6 時間処理) 120~135 µg/mL (+S9、6 時間処理) 30~90 µg/mL (-S9、24 時間処理)	陰性 <sup>1)</sup>
	HGPRT 遺伝子突 然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (V79) 細胞	14.6~87.5µg/mL (+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	14.6~87.5 µg/mL (+/-S9) 29.2~87.5 µg/mL (+S9)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 6 匹)	①0,400mg/kg 体重 (24~72 時間) ②0,100,200,400 mg/kg 体重 (72 時間) 単回腹腔内投与	陰性 <sup>2)</sup>
<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	SD ラット (一群雄 3 匹)	0,300mg/kg 体重 (12~48 時間) 単回強制経口投与	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

- 1) 染色体異常試験①は検体純度 75.4%、1987 年実施。②は検体純度 98.8%、2006 年実施
- 2) 400mg/kg 投与の 72 時間処理において有意な小核の増加が認められたが、同投与群において動物の死亡が認められたことなどから、ウニコナゾール P の直接的な作用にはよらない可能性が高いと考えられた。

ウニコナゾール P の原体混在物 (Z 体) 及び代謝物 (CYC-4Cl) の細菌を用いた復帰突然変異試験、及び代謝物 (COOH-E) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 6 に示されている。代謝物 (COOH-E) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で染色体構造異常の出現頻度がわずかに増加した。(参照 2)

表 6 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

試験	対象	処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA153 5,TA1537,TA1538 株	Z 体 (原体混在物) : 47~1500 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	CYC-4Cl (代謝物) : 50~2000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞	COOH-E (代謝物) : 213~1700 µg/mL (-S9、24 時間処理) 200~1600 µg/mL (-S9、48 時間処理) 580~2320 µg/mL (+/-S9、6 時間処理)	陽性 <sup>※</sup>

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

※ : 代謝活性化系存在下では陰性

## 15. その他の試験－ウニコナゾール P の発がん性メカニズムに関する検討

### (1) マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス（一群雄各 5 匹）を用い、ウニコナゾール P を 2～4 週間混餌 [ 原体：0、40、200 及び 1500ppm（2 週間投与群：5.04、22.9 及び 167mg/kg 体重/日、4 週間投与群 4.74、21.9 及び 156 mg/kg 体重/日に相当） ] 投与し、薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

高用量群では投与期間に関わらず肝重量の増加、肝ミクロソームタンパク量の増加、肝臓におけるびまん性肝細胞空胞化、小葉中心性肝細胞肥大、単細胞壊死、巣状壊死が認められた。また中用量群以上で投与期間にかかわらずチトクローム P-450 量の増加が認められたが、ウェスタンブロッティング法で分子種を検討したところ、誘導される分子種のパターンがマウス肝発がんに対してプロモーション作用を示すフェノバルビタール (PB) における分子種のパターンと類似することが明らかとなった。

本試験において、ウニコナゾール P の酵素誘導に対する無影響量は 4.74mg/kg 体重/日であった。（参照 2）

### (2) ウニコナゾール P の雄マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験

ICR マウス（一群雄各 6 匹）を用い、ウニコナゾール P を 2～4 週間混餌 [ 原体：0、40、200 及び 1500ppm（2 週間投与群：6.0、28.8 及び 223 mg/kg 体重/日、4 週間投与群：5.9、28.7 及び 217 mg/kg 体重/日に相当） ] 投与し、また発がん性を有する物質として、PB (75.2～76.1 mg/kg 体重/日)、チオアセタミド (TA、0.04～0.05 mg/kg 体重/日) を混餌投与、四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>、600～1200 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して、マウスにおける肝臓発がんメカニズム検討試験が実施された。

肝臓重量の測定、肉眼的病理検査、病理組織学的検査、BrdU の免疫染色による細胞増殖の評価、過酸化脂質及び還元型 GSH の測定による酸化ストレスの測定、肝臓中アポトーシスの測定、DNA チップを用いた肝臓の遺伝子発現解析を実施した。試験期間にかかわらず、TA 及び CCl<sub>4</sub> 投与群では肝細胞変性・壊死、細胞増殖亢進、還元型 GSH 増加が見られたのに対し、ウニコナゾール P 高用量及び PB 投与群では共通して見られたのは肝細胞肥大であり、また還元型 GSH 増加は見られなかった。また細胞増殖亢進及びアポトーシス誘導作用も TA 及び CCl<sub>4</sub> 投与群より弱いなど、異なる結果を示した。ウニコナゾール P 高用量投与群では肝細胞空胞化、壊死も見られたがいずれも限局性的変化であった。さらに DNA チップ解析の結果、ウニコナゾール P と PB は類似した遺伝子発現変動パターンを示すことが明らかになった。発現上昇の著しい遺伝子は、ウニコナゾール P 及び PB ともに薬物代謝酵素であり、その分子種は CYP2B あるいは CYP2C であった。従って、ウニコナゾール P 投与により見られたマウス肝発がんは PB と同様に酵素誘導を介した結果生じた可能性が推察された。酵素誘導作用を有する薬剤のプロモーション作用には閾値設定が可能であることから、ウニコナゾール P の作用に対しても閾値が設定できると考えられた。本試験において 2 週間投与群で 200ppm 以上投与群において肝細胞肥大が観察されたことから、無影響量は 40ppm (6.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。（参照 2）

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ウニコナゾールP」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、ウニコナゾールPは動物体内で速やかに代謝、排泄された。主要な代謝物はCOOH-E、CH<sub>2</sub>OH-E、4-OH-E、CC酸及びトリアゾールであった。植物体内運命試験の結果における主要な代謝物は未変化体が大部分であり、その他E/Z異性体及び水酸基、フェニル基、メチル基の酸化された代謝物が確認された。

ウニコナゾールP及びウニコナゾールP抱合体、1*H*-1,2,4トリアゾール抱合体、CYC-4Cl体を分析対象とした作物残留試験を実施したところ、全ての化合物について、残留値は検出限界以下か検出されてもごく少量であった。

各種毒性試験結果から、催奇形性、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。発がん性試験において、マウスの雄に肝細胞腺腫の発生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ウニコナゾールP（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7に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットにおける2年間慢性毒性/発がん性試験の1.64mg/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0.016mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2年間慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.64 mg/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7 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	豪州
ラット	90日間亜急性毒性試験	0,30,100,1000,3000ppm	雄：2.25 雌：8.36	雄：2.25 雌：2.42
		雄：0,2.25,7.48,73.0,228 雌：0,2.42,8.36,79.4,229	雄：甲状腺細胞質内空胞化 雌：体重増加抑制等	甲状腺組織病理学的変化
	2年間慢性毒性／発がん性併合試験 <sup>3)</sup>	0, 10, 40, 200, 1000ppm	雄：1.64 <sup>2)</sup> 雌：2.17 <sup>2)</sup>	雄：1.86 <sup>2)</sup> 雌：2.36 <sup>2)</sup>
		雄：0,0.42,1.64,8.29,43.1 雌：0,0.53,2.17,10.9,56.7	肝細胞肥大、肝細胞空胞化 (発がん性は認められない)	肝病理組織学的変化 (発がん性は認められない)
2世代繁殖試験	0,15,150,1500ppm	親動物及び児動物 P雄：11.1 雌：14.2 F <sub>1</sub> 雄：11.2 雌：12.7	親動物及び児動物 150ppm (15mg/kg 体重/日)	
	P雄：0,1.13,11.1,112 雌：0,1.43,14.2,135 F <sub>1</sub> 雄：0,1.10,11.2,120 雌：0,1.27,12.7,133	親：体重増加抑制、肝腫大、 肝重量増加等 児：体重増加抑制、生存率 低下 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親：肝重量増加等 児：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	
	発生毒性試験	0,1,5,25,50	母動物：5 胎児：5	5
			母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異発現頻度増加 (催奇形性は認められない)	母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異発現頻度増加
マウス	18ヶ月間発がん性試験 <sup>3)</sup>	0, 10, 40, 200, 1500ppm	雄：27.4 雌：35.0	雄：28.5 雌：37.5
		雄：0,1.37,5.44,27.4,208 雌：0,1.71,6.75,35.0,256	肝腫大、肝細胞肥大等 雄でごく弱い肝発がん性	雄で弱い肝発がん性
ウサギ	発生毒性試験	0,1,3,10,20	母動物：10 胎児：20	10
			母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし	母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし

			(催奇形性は認められない)	
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雌雄：0,5,20,80,320	雌雄：5 肝重量増加	雄雌：5 肝重量増加等
	1年間慢性毒性試験	雌雄：0,2,20,200	雌雄：2 ALP増加等	雄雌：2 ALP増加等
ADI			NOAEL：1.64 SF：100 ADI：0.016	NOAEL：1.86 SF：100 ADI：0.02
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

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

- 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。
- 2)無毒性量の違いは、検体摂取量の計算方法の違いによる。
- 3)当該試験では、主群の他に中間と殺群が設けられており、それぞれについて検体摂取量が算出されていたため、ここでは投与量として各用量ごとに主群、中間と殺群のうち低い値を示した。

<別紙1：代謝物/分解物及び原体混在物略称>

名称 (略称)	化学名
(E)-(R)体*	(E)-(R)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
Z体*	(Z)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
CH <sub>2</sub> OH-E	(E)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン-1,3-ジオール
COOH-E	(E)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン酸
Phenyl-OH-E (4-OH-E)	(E)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-yl)ペント-1-エン-3-オール
CH <sub>2</sub> OH-Z	(Z)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン-1,3-ジオール
COOH-Z	(Z)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-4-エン酸
Phenyl-OH-Z (4-OH-Z)	(Z)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
7KE*	(E)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オン
7KZ*	(Z)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オン
7SK	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オン
7SA	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1H-1,2,4- トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オール
CC酸	3-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アクリル酸
トリアゾール	トリアゾール
CYC-4Cl	1-(9-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[5,1-a]イソキノリン-5-イル)-2,2- ジメチルプロパン-1-オール
DCCYC	2,2-ジメチル-1-[1,2,4]トリアゾロ[5,1-a]イソキノリン-5- イルプロパン-1-オール
ClPhCOOH	4-クロロ安息香酸
ClPhCHO-Trz	4-クロロ-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンズアルデヒド
DBCYC-4Cl	(9-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[5,1-a]イソキノリン-5-イル)メタノール

\*：代謝物及び原体混在物として存在する

<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
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) )
BrdU	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
CCl <sub>4</sub>	四塩化炭素
C <sub>max</sub>	最高濃度
GSH	グルタチオン
His	ヒスタミン
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死量
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
TA	チオアセタミド
TAR	総処理 (投与) 放射能
T <sub>max</sub>	血漿中放射能最高濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	半減期
TRR	総残留放射能





<別紙 4 : 後作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ウニコナゾールP	
					最高値	平均値
小麦 (露地)(玄麦) 2000年	1	0.01 <sup>L</sup> mg ai/kg 水溶液に種子浸漬 + 12 <sup>G</sup> g ai/ha	2	395	<0.01	<0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 2000年	1		2	510	<0.01	<0.01
ばれいしょ (露地)(塊茎) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
だいこん (露地)(根部) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
だいこん (露地)(葉部) 2000年	1		2	403	<0.01	<0.01
はくさい (露地)(茎葉) 2000年	1		2	221	<0.01	<0.01
きゅうり (露地)(果実) 2000年	1		2	446	<0.01	<0.01

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫間隔までの日数 L : 液剤、G : 粒剤  
 ・全データが検出限界未満の平均値を算出する場合は検出限界値を平均し、<を付した。  
 ・ウニコナゾールPの残留値は親化合物及び異性体((E)-(R)体)の合計を示す。

<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 農薬抄録ウニコナゾールP（植物成長調整剤）：住友化学株式会社（2006）
- 3 Australia NRA：Evaluation of the new active UNICONAZOLE-P（2000）
- 4 食品健康影響評価について：食品安全委員会第158回会合資料1-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/dai158kai-siryoul-1.pdf>）
- 5 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158回会合資料1-3（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/dai158kai-siryoul-3.pdf>）
- 6 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第1回会合（URL：[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3\\_dai1/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai1/index.html)）
- 7 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第8回会合（URL：[http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku\\_annai\\_kanjikai\\_8.html](http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_8.html)）
- 8 食品健康影響評価について：食品安全委員会第181回会合資料1-1（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryoul-1.pdf>）
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第13回会合（URL：[http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku\\_annai\\_kanjikai\\_13.html](http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_13.html)）