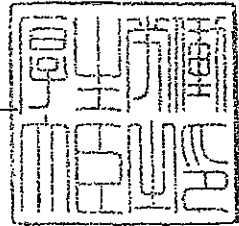


厚生労働省発食安第1206009号
平成 1 9 年 1 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 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

メトコナゾール

平成 20 年 1 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 井上 達

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 12 月 6 日厚生労働省発食安第 1206009 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 項の規定に基づくメトコナゾールに係る食品規格（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。

メトコナゾール

1. 品目名：メトコナゾール (Metconazole)

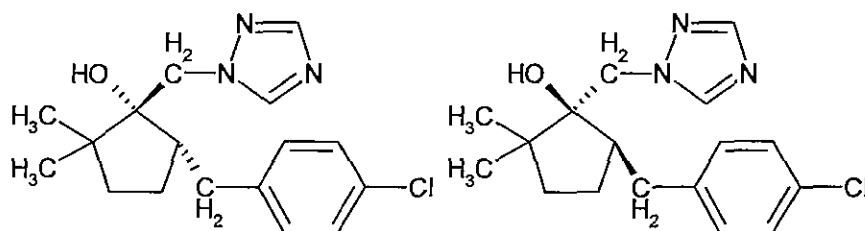
2. 用途：殺菌剤

トリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成経路中の14位の炭素原子の脱メチル化を阻害する作用により、殺菌効果をもたらすものと考えられている。cis体及びtrans体の幾何異性体が存在するが、cis体の方が活性が高い。

3. 化学名

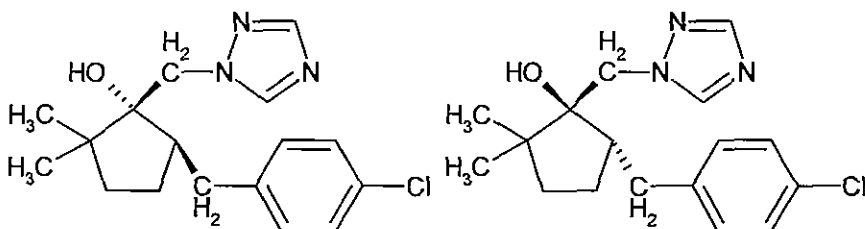
和名：(1*RS*, 5*RS*; 1*RS*, 5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

4. 構造式及び物性



(+)-メトコナゾール-cis
(1*R*, 5*S*)

(-)-メトコナゾール-cis
(1*S*, 5*R*)



(+)-メトコナゾール-trans
(1*R*, 5*R*)

(-)-メトコナゾール-trans
(1*S*, 5*S*)

cis:trans≒84:13

cis体及びtrans体それぞれ、2種光学異性体のラセミ体

分子式	$C_{17}H_{22}ClN_3O$
分子量	319.8
水溶解度	cis体 16.4 mg/L、trans体 11.9 mg/L (20°C)
分配係数	cis体 $\log_{10}Pow = 3.89$ 、trans体 $\log_{10}Pow = 3.93$ (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。

また、申請者から、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」（平成 16 年 2 月 5 日付け食安発第 0205001 号）に基づき、バナナに係る残留基準の設定が要請されている。

(1) 国内での使用方法

①9%メトコナゾール乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトコナゾールを含む農薬の総使用回数
小麦	うどんこ病 赤さび病 赤かび病	1,000～ 1,500 倍	100～ 150L/10a	収穫 14 日前まで	2 回以内	散布	2 回以内
麦類 (小麦を除く。)							

②0.7%メトコナゾール粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトコナゾールを含む農薬の総使用回数
麦類	赤かび病	3kg/10a	収穫 14 日前まで	2 回以内	散布	2 回以内

③5%メトコナゾール・35%チオファネートメチル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトコナゾールを含む農薬の総使用回数	チオファネートメチルを含む農薬の総使用回数
みかん	貯蔵病害 (緑かび病) (青かび病) (軸腐病)	1,000 倍	200～ 700L/10a	収穫前日まで	2 回以内	散布	2 回以内	8 回以内 (塗布は 3 回以内、散布、 空中散布及び 無人ヘリ散布 は 5 回以内)
	開花期							

③5%メトコナゾール・35%チオファネートメチル顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトコナゾールを含む農薬の総使用回数	チオファネートメチルを含む農薬の総使用回数
かんきつ (みかんを除く)	貯蔵病害 (緑かび病) (青かび病) (軸腐病)	1,000倍	200~ 700L/10a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内	8回以内 (塗布は3回以内、 散布は5回以内)
	灰色かび病 (開花期)							

(2) 国外での使用方法

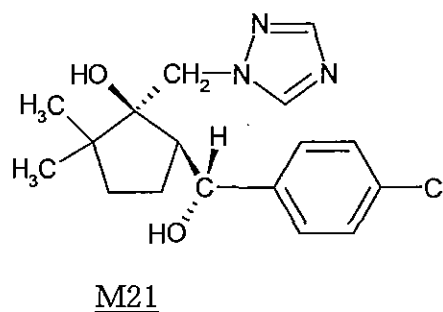
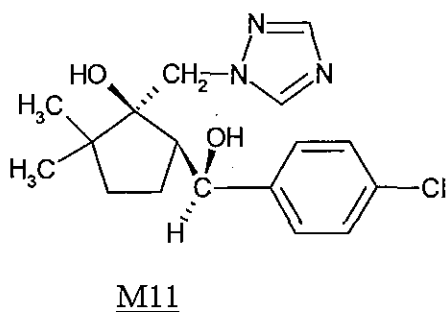
作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	使用方法	本剤の使用回数
バナナ	Black sigatoka (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>)	100g/ha	収穫当日まで	散布	7回以内

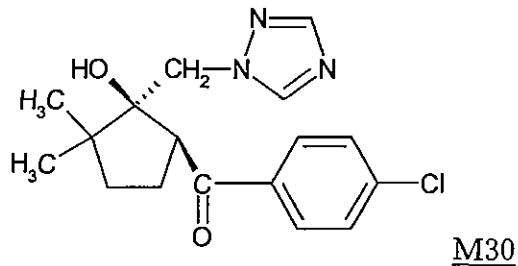
6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ メトコナゾール
- ・ (1*RS*, 5*SR*) -5- [(1*RS*) - (4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル] -2, 2-ジメチル-1- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペンタノール (代謝物M11; 小麦)
- ・ (1*RS*, 5*SR*) -5- [(1*SR*) - (4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル] -2, 2-ジメチル-1- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペンタノール (代謝物M21; 小麦)
- ・ (1*RS*, 5*RS*) -5- (4-クロロベンゾイル) -2, 2-ジメチル-1- (1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) シクロペンタノール (代謝物M30; かんきつ類)





② 分析法の概要

麦類

試料をアセトンまたは含水アセトンで抽出し、酢酸エチル／ヘキサンに転溶後、ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム（またはフロリジルカラム）で精製し、ガスクロマトグラフ（MSD^注）により定量する。

注）MSD: Mass Spectrometric Detector(質量分析検出器)

かんきつ類

試料をアセトンで抽出後、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム、グラファイトカーボンカラムで精製する。メタノール／アセトンで cis 体を溶出させ、その後アセトンで trans 体を溶出させて、それぞれをガスクロマトグラフ（MSD）により定量を行うか、アセトンで抽出し、cis 体及び trans 体をガスクロマトグラフ（MSD）で定量する。

定量限界 0.005～0.03ppm。

(2) 作物残留試験結果

①小麦

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（150 L/10a）したところ、散布後13^{注2)}～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、0.03 ppm

M11 及びM21：<0.02、<0.02 ppm

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、0.7%粉剤を計3回散布（3kg/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.02、<0.02 ppm

M11 及びM21：未実施

小麦（玄麦）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.06、0.02 ppm

M11 及びM21：未実施

②大麦

大麦（脱穀種子）を用いた作物残留試験（2例）において、9%乳剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：1.34、0.35 ppm

M11及びM21：未実施

大麦（脱穀種子）を用いた作物残留試験（2例）において、0.7%粉剤を計3回散布（3kg/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

メトコナゾール：0.35、0.05 ppm

M11及びM21：未実施

③みかん

みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、<0.02 ppm

M30：<0.01、<0.01 ppm

みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.66、1.08 ppm

M30：<0.02、<0.02 ppm

④夏みかん

夏みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500-600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：<0.02、<0.02 ppm

M30：<0.01、<0.01 ppm

夏みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を2回散布（500-600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.05、0.12 ppm

M30：<0.02、<0.02 ppm

夏みかん（果実全体^{注3)}）を用いた作物残留試験（2例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を2回散布（500-600L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.03、0.05 ppm

M30：未実施

④かぼす

かぼす（全果実）を用いた作物残留試験（1例）において、5%顆粒水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（640L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.07 ppm

M30：<0.02 ppm

⑤すだち

すだち（全果実）を用いた作物残留試験（1例）において、5%顆粒水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後14～28日の最大残留量は以下のとおりであった。

メトコナゾール：0.05 ppm

M30：<0.02 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1-1、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1)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」）

注2)経過日数13日の試験については、本来最大使用条件下として定められた14日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を暴露評価の対象としている。

注3)夏みかんの果実全体は果肉、果皮の重量比から算出されている。

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1項第1号の規定に基づき、平成19年8月6日付厚生労働省発食安第0806013号により食品安全委員会あて意見を求めたメトコナゾール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：4 mg/kg 体重/day

（動物種） ウサギ

（投与方法） 強制経口投与

（試験の種類） 発生毒性試験

（期間） 13日間

安全係数：100

ADI：0.04 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における使用状況

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、米国においてバナナ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

メトコナゾール（cis 体と trans 体の総和）。

作物残留試験においてM11、M21、M30 の分析が行われているが、いずれの試験においても代謝物M11、M21、M30 は定量限界未満であることから、規制対象物質としては含めないこととする。

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メトコナゾール（cis 体と trans 体の総和）を設定している。

(2) 基準値案

別添 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について、本薬が基準値案の上限の量まで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 (%) ^{注)}
国民平均	2.3
幼小児（1～6歳）	3.7
妊婦	1.5
高齢者（65歳以上）	1.7

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

メトコナゾール国内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) [メトコナゾール/M11/M21]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤	1000倍散布 150L/10a	2回	13, 21日 <u>14, 21日</u>	圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (2回、13日) 圃場B:0.03/<0.02/<0.02
小麦 (玄麦)	2	9%乳剤	1000倍散布 150L/10a	3回	14, 21日	圃場A:0.06/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.02/-/- (3回、14日) (#)
小麦 (玄麦)	2	0.7%粉剤	3kg/10a 散布	3回	14, 21日	圃場A:0.02/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:<0.02/-/- (3回、14日) (#)
大麦 (脱穀種子)	2	9%乳剤	1000倍散布 150L/10a	3回	14, 21日	圃場A:1.34/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.35/-/- (3回、14日) (#)
大麦 (脱穀種子)	2	0.7%粉剤	3kg/10a 散布	3回	14, 21日	圃場A:0.35/-/- (3回、14日) (#) 圃場B:0.05/-/- (3回、14日) (#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) [メトコナゾール/M30]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
みかん (果肉)	2	5% 顆粒水和剤	1000倍散布 500L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.02/<0.01 圃場B:<0.02/<0.01
みかん (果皮)	2	5% 顆粒水和剤	1000倍散布 500L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:0.66/<0.02 圃場B:1.06/<0.02
夏みかん (果肉)	2	5% 顆粒水和剤	1000倍散布 500, 600L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A:<0.02/<0.01 圃場B:<0.02/<0.01
夏みかん (果皮)	2	5% 顆粒水和剤	1,000倍散布 500, 600L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.12/<0.02 (2回、28日)
夏みかん※ (果実全体)	2	5% 顆粒水和剤	1000倍散布 500, 600L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A:0.03/- 圃場B:0.05/- (2回、28日)
かぼす (果実全体)	1	5% 顆粒水和剤	1000倍散布 640L/10a	2回	14, 28, 42日	圃場A:0.07/<0.02
すだち (果実全体)	1	5% 顆粒水和剤	1,000倍散布 500L/10a	2回	14, 28, 42日	圃場A:0.05/<0.02

※印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。

(#) 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「メトコナゾール」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。

メトコナゾール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) [メトコナゾール]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
バナナ (果実全体) (有袋)	12	200g/L乳剤	0.13-0.24kg ai/ha 散布	7回	0日	圃場A:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場B:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場C:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場D:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場E:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場F:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場G:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場H:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場I:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場J:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場K:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場L:<0.10 (7回、0日) (#)
バナナ (果実全体) (無袋)	12	200g/L乳剤	0.13-0.24kg ai/ha 散布	7回	0日	圃場A:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場B:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場C:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場D:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場E:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場F:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場G:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場H:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場I:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場J:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場K:<0.10 (7回、0日) (#) 圃場L:<0.10 (7回、0日) (#)

(#) これらの作物残留試験は、使用方法の範囲内で試験が行われていない。

農薬名

メコナゾール

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
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.2	0.2	○				<0.02, 0.03(\$), 0.02(#), <0.02(#), 0.06(#), 0.02(#)
大麦	3		申				1.34(#), 0.35(#), 0.35(#), 0.05(#)
ライ麦	3		申				
その他の穀類	3		申				
みかん	0.1	0.1	○				<0.02, <0.02
なつみかんの果実全体	0.2	0.2	○				0.03, 0.05
レモン	0.3	0.3	○				
オレンジ	0.3	0.3	○				
グレープフルーツ	0.3	0.3	○				
ライム	0.3	0.3	○				
その他のかんきつ類果実	0.3	0.3	○				0.07, 0.05
バナナ	0.1					0.1 アメリカ	【<0.10(#)(n=12)×有 袋)、 <0.10(#)(n=12)×無 袋)】
みかんの果皮	3	3	○				0.66, 1.06(\$)
その他のスパイス(みかんの果皮を除く。)	3						

(\$)で示した小麦、大麦及びみかんの果皮は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。
 (#)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。

(別紙3)

メトコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.2	23.4	16.5	24.7	16.7
大麦	3	17.7	0.3	0.9	10.8
ライ麦	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他の穀類	3	0.9	0.6	1.5	0.9
みかん	0.1	4.2	3.5	4.6	4.3
なつみかんの果実全体	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1
オレンジ	0.3	0.1	0.2	0.2	0.1
グレープフルーツ	0.3	0.4	0.1	0.6	0.2
ライム	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.3	0.1	0.0	0.0	0.2
バナナ	0.1	1.3	1.1	0.9	1.8
みかんの果皮	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のスパイス	3	0.3	0.3	0.3	0.3
計		49.0	23.4	34.5	35.9
ADI比 (%)		2.3	3.7	1.5	1.7

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15年	6月12日	農薬登録申請
平成16年	1月16日	農林水産省から農薬適用拡大申請に係る連絡（小麦、かんきつに係る適用拡大申請）
平成16年	2月13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16年	2月19日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年	4月28日	第10回食品安全委員会農薬専門調査会
平成16年	9月22日	第17回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年	3月16日	第27回食品安全委員会農薬専門調査会
平成18年	2月1日	第41回食品安全委員会農薬専門調査会
平成18年	3月9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18年	4月19日	食品安全委員会（報告）
平成18年	4月19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
平成18年	5月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年	5月30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18年	9月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成18年	11月24日	薬事・食品衛生審議会から答申
平成18年	11月29日	残留基準値の告示
平成19年	7月30日	農林水産省から農薬適用拡大申請に係る連絡（大麦、麦類（小麦を除く）に係る適用拡大申請）
平成19年	8月6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19年	8月9日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	10月3日	第28回農薬専門調査会幹事会
平成19年	10月11日	食品安全委員会（報告）
平成19年	10月11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
平成19年	12月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成19年	12月12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

●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
鱈淵 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

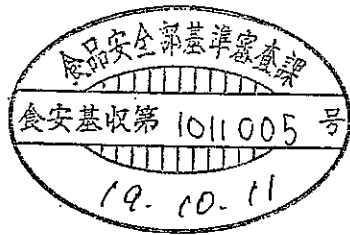
(○：部会長)

答申（案）

メコナゾール

食品名	残留基準値	
	ppm	
大麦		3
ライ麦		3
その他の穀類(注1)		3
バナナ		0.1
その他のスパイス(みかんの果皮を除く。)(注2)		3

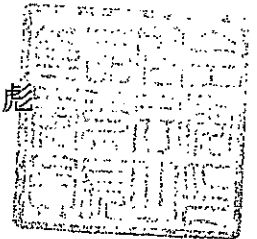
(注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 999 号
平成 19 年 10 月 11 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第号 0806013 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたメトコナゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メトコナゾールの一日摂取許容量を 0.04 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メトコナゾール

(第2版)

2007年10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
・ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 試験結果概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 薬物動態	8
(2) 排泄	8
(3) 胆汁排泄	8
(4) 体内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) コムギにおける植物体内運命試験①	10
(2) コムギにおける植物体内運命試験②	11
(3) ミカンにおける植物体内運命試験（予備試験）	11
(4) ミカンにおける植物体内運命試験	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的土壌中運命試験①	12
(2) 好氣的土壌中運命試験②	12
(3) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験（予備試験）	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	15
8. 急性毒性試験	16
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)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	20
(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	21
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	23
(4) 21カ月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	27
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②	27
(5) 発生毒性試験(ウサギ)③	28
(6) 発生毒性試験(ウサギ)④	28
(7) 発生毒性試験(ウサギ)⑤	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の毒性試験	30
(1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)	30
(2) 90日間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)	30
(3) ラットの妊娠後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の測定	30
(4) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験(マウス)	31
(5) 文献における各種試験[代謝物トリアゾールアラニン(M35)の安全性]	31
(6) 文献における各種試験[代謝物1,2,4-トリアゾール(M20)の安全性]	31
Ⅲ. 総合評価	32
・別紙1: 標識体及び原体一覧	36
・別紙2: 代謝物/分解物略称	37
・別紙3: 検査値等略称	38
・別紙4: 作物残留試験成績	40
・参照	41

<審議の経緯>

第1版関係

- 2004年 1月 16日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：小麦、かんきつ類）
- 2004年 2月 13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0213007号）、同接受（参照1～67、71）
- 2004年 2月 19日 食品安全委員会第33回会合（要請事項説明）（参照72）
- 2004年 4月 28日 農薬専門調査会第10回会合（参照73）
- 2004年 9月 7日 追加資料受理（参照74）
- 2004年 9月 22日 農薬専門調査会第17回会合（参照75）
- 2005年 2月 8日 追加資料受理（参照76）
- 2005年 3月 16日 農薬専門調査会第27回会合（参照77）
- 2006年 1月 14日 追加資料受理（参照78）
- 2006年 2月 1日 農薬専門調査会第41回会合（参照79）
- 2006年 3月 9日 食品安全委員会第134回会合（報告）（参照80）
- 2006年 3月 9日 より2006年4月5日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 4月 19日 農薬専門調査会より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 4月 20日 食品安全委員会第140回会合（報告）（参照81）
- 2006年 4月 27日 食品安全委員会第141回会合（報告）（参照82）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照83）
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照84）
- 2006年 11月 29日 初回農薬登録

第2版関係

- 2007年 7月 30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：大麦、麦類（小麦を除く））
- 2007年 8月 6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0806013号）、同接受（参照85～87）
- 2007年 8月 9日 食品安全委員会第202回会合（要請事項説明）（参照88）
- 2007年 10月 3日 農薬専門調査会幹事会第28回会合（参照89）
- 2007年 10月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 11日 食品安全委員会第210回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|
| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
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
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
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 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

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

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

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

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

山手丈至
與語靖洋
吉田 縁
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「メトコナゾール」(IUPAC : (1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール) について、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(コムギ及びミカン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、メトコナゾール投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。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、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各試験の無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：メトコナゾール

英名：metconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：(1*RS*,5*RS*;1*RS*,5*SR*) -5-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)cyclopentanol

CAS (No.125116-23-6)

和名：(±) -5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,2-ジメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンタノール

英名：(±) -5-[(4-chlorophenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol

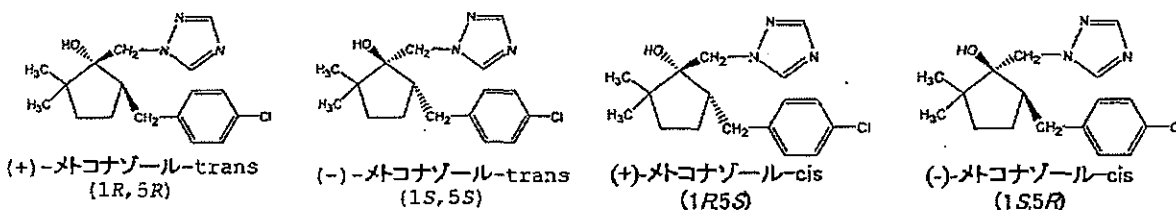
4. 分子式

C₁₇H₂₂ClN₃O

5. 分子量

319.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

メトコナゾールは、1986年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発されたトリアゾール系殺菌剤である。作用機構は菌類のエルゴステロール生合成経路中の14位の炭素原子の脱メチル化阻害である。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環1位及び5位に2個の不斉炭素があり、1*R*, 5*R*体と1*S*, 5*S*体は側鎖が *trans* 体の対掌体、1*R*, 5*S*体と1*S*, 5*R*体は側鎖が *cis* 体の対掌体となっている。メトコナゾール原体は *cis* 体を80~90%、*trans* 体を10~20%含有している。

メトコナゾールはすでに、フランス、イギリス、ドイツなどの欧州諸国や韓国、中南米、アフリカ諸国など30カ国以上で登録され、主に穀類、果実に使用されており、我が国では2006年に小麦、かんきつ類を対象に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦等）がなされている。

II. 試験結果概要

メトコナゾールには *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、単に「メトコナゾール」と表した場合は *cis* 体ラセミ体と *trans* 体ラセミ体の混合物を指す。

各種運命試験 (II. 1~4) は、メトコナゾールのシクロペンチル環 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (cyc- ^{14}C -メトコナゾール) 及びトリアゾール環 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (tri- ^{14}C -メトコナゾール) を用いて実施された。標識体及び原体一覧 (*cis/trans* 比) は別紙 1 に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メト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 2 及び 3 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 3 匹) に cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び 200 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能の最高濃度 (C_{\max}) は、低用量投与群で 0.25 時間後 (T_{\max}) に 0.19~0.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、高用量投与群で 4 時間後に 16.6~16.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。消失半減期 ($T_{1/2}$) は、低用量投与群で 20.0~33.6 時間、高用量投与群で 24.6~34.1 時間であった。(参照 4~6)

(2) 排泄

Fischer ラット (1 群雌雄各 5 匹) に cyc- ^{14}C -メトコナゾール①を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び cyc- ^{14}C -メトコナゾール②を 164 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与、または非標識体のメトコナゾール (*cis/trans*:100/0) を 2 mg/kg 体重の用量で 14 日間反復経口投与後、cyc- ^{14}C -メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

低用量単回投与群では、投与後 72 時間で尿中に総投与放射能 (TAR) の 14.8~25.9%、糞中に 67.1~80.3% TAR が、高用量単回投与群では、投与後 120 時間で尿中に 13.6~28.4% TAR、糞中に 65.5~81.3% TAR が排泄された。

反復投与群では、投与後 96 時間で尿中に 14.8~29.9% TAR、糞中に 65.4~82.2% TAR がされた。(参照 2)

(3) 胆汁排泄

胆管挿管した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に cyc- ^{14}C -メトコナゾール④を 2 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で、胆汁中に 78.7~83.3% TAR が排泄され、消化管吸収率 (胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの含量) は 86.8~96.7% であった。(参照 3)

(4) 体内分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び 200 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与、または cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主な組織中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。(参照 4~6)

表 1 主な組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件		血漿中 T _{max} 付近*		投与 72 時間後***
単 回 投 与	低用量	雄	肝臓(5.31)、副腎(2.11)	消化管を除く全ての 組織で 1.77 以下
		雌	肝臓(4.99)、副腎(3.19)	
	高用量	雄	脂肪(337)、肝臓(138)、副腎(124)	消化管を除く全ての 組織で 5.6 以下
		雌	脂肪(402)、肝臓(192)、副腎(163)	
反 復 投 与	低用量	雄	肝臓(6.96)、副腎(5.25)、腎臓(1.00)	消化管を除く全ての 組織で 2.25 以下
		雌	肝臓(10.5)、副腎(5.00)、腎臓(1.06)	

* : 低用量では投与 0.5 時間後 (T_{max} 付近)、高用量では投与 4 時間後 (T_{max})

*** : 高用量では投与 120 時間後

別途、cyc-¹⁴C-メトコナゾール①、⑤を用いて単回投与及び反復投与試験が実施されたが、cyc-¹⁴C-メトコナゾール③を用いた場合と体内分布に大きな差異は認められなかった。

(5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに tri-¹⁴C-メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重 (高用量)、cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重 (高用量) 及び⑦を 2 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回経口投与、または cyc-¹⁴C-メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重/日 (低用量) の用量で 14 日間反復経口投与後、cyc-¹⁴C-メトコナゾール③を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 2 に示されている。

尿中から M12、M20 が、糞中から親化合物、M1、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

メトコナゾールの主要代謝経路は、メチル基の水酸化 (M1) 及びそれに続く酸化 (M12 : カルボン酸) と考えられた。(参照 7~10、76)

表 2 試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	tri- ¹⁴ C- メトコナゾール	cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール		
	⑧	⑥	⑦	③
標識体番号	⑧	⑥	⑦	③
投与回数	単回	単回	単回	14 回 (非標識 : cis100) +1 回 (標識体)

用量	高用量		高用量		低用量		低用量	
投与量	200 mg/kg 体重		164 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重/日	
群構成	雄 6 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 5 匹		雌雄各 5 匹	
排泄物採取 (糞・尿)	168 時間後まで		120 時間後まで		72 時間後まで		96 時間後まで	
投与量に対する割合 (%TAR)								
排泄先	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	—	—	—	2	—	2	—	—
M1	—	14	—	15~21	—	12~13	—	8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	—
M19	—	6	—	8	—	3~9	—	—
M20	5	—	—	—	—	—	—	12
M12/M13	—	3(M13)	—	1(M13、雄)	—	3(M13、雄)	—	16~17

2. 植物体内運命試験

(1) コムギにおける植物体内運命試験①

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑫及びcyc-¹⁴C-メトコナゾール⑨を出穂期のコムギ(品種:農林61号)に135 g ai/haの用量で1回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後に茎葉部を、登熟期(56日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝梗を含む)、籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とした。

散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら、籾殻及び穀粒の総残留放射能(TRR)濃度は、それぞれ2.8~3.0 mg/kg、6.3~8.8 mg/kg、3.0~4.3 mg/kg及び0.017~0.14 mg/kgであった。登熟期のコムギ全体の残留放射能の分布は、麦わら、籾殻及び穀粒で94~95%、5~6%、0.01~0.05%であり、穀粒への残留はわずかであった。散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら及び籾殻中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはそれぞれ95~96%TRR、37~44%TRR、23~26%TRR検出され、その他にM30、M21を含む数種類の遊離代謝物及び5種類以上の抱合体代謝物(<6%TRR)が検出された。穀粒中より抽出された放射性物質から、メトコナゾールはほとんど検出されず、tri-¹⁴C-メトコナゾールに固有な主要代謝物としてM35(トリアゾールアラニン)、M34(トリアゾール酢酸)が、それぞれ64%TRR(0.088 mg/kg)、17%TRR(0.024 mg/kg)検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質について特徴付けを行った結果、cyc-¹⁴C-メトコナゾール処理での残留物はタンパク質、デンプンを主体とする植物体構成成分に取り込まれたものと考えられ、tri-¹⁴C-メトコナゾール処理ではM35、M34が残留していたものの、それらを取り除いた残留物は、cyc-¹⁴C-メトコナゾール同様、植物体構成成分に取り込まれていると考えられた。trans体とcis体の異性体間の変換はないと考えられた。

コムギにおけるメトコナゾールの主要代謝経路は、水酸化によるM1、M2を含む数種類の代謝物の生成とそれに続く糖抱合化及び開裂によるトリアゾール部位を有するM35、M34の生成と考えられた。(参照11)

(2) コムギにおける植物体内運命試験②

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑬及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑩を圃場の小麦(品種:Avalon)にそれぞれ 370 g ai/ha 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

tri-¹⁴C-メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg であり、10%TRR を超える残留物はメトコナゾールのみであった。

cyc-¹⁴C-メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は、0.074 mg/kg と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/kg、そのほか微量の代謝物が多数検出された。(参照 12)

(3) ミカンにおける植物体内運命試験(予備試験)

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑭及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑮の処理液(5%顆粒水和剤の 1000 倍液: 200 g ai/ha に相当)を着色期の温州ミカン(品種:青島)の果実と葉の表面に滴下・塗布し、植物体内運命試験(予備試験)が実施された。

果実と葉を処理直後、21 日後(収穫適期)、49 日後に収穫して残留放射能の分析を行った。果実と葉の表面をメタノールで洗浄し、果実は果皮と果肉に分けて分析した。果実における総残留放射能濃度は、処理直後で 0.26~0.28 mg/kg、21 日後で 0.24~0.28 mg/kg、49 日後で 0.36~0.39 mg/kg であった。葉における残留放射能は、処理直後で 8.0~12.4 mg/kg、28 日後で 8.4~11.8 mg/kg、49 日後で 6.4~7.4 mg/kg とやや減少した。

表面洗浄により、処理 49 日後の果実から 46~49%TRR が回収され、49~53%TRR は果皮に残留し、1%TRR が果肉に浸透した。葉では 59~67%TRR が洗浄液に回収された。このことから、メトコナゾールの果実及び葉での浸透移行は緩やかであると考えられた。

処理 49 日後の果皮から 45~49% TRR が抽出され、4.3~4.6%TRR が抽出されなかった。果肉では 1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が抽出されなかった。49 日後の果実から、主要残留物としてメトコナゾールが 63~64%TRR 検出された。そのほか、代謝物として M11、M21、M30 が 2%TRR 以下検出された。49 日後の葉では、メトコナゾールが 40~46%TRR 検出された。代謝物として M11、M21、M30 が約 2%TRR 検出された。ミカンの果実及び葉における代謝運命に関し、cyc-¹⁴C-メトコナゾールと tri-¹⁴C-メトコナゾールの間で差は認められず、残留していたメトコナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった。(参照 13)

(4) ミカンにおける植物体内運命試験

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑭及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑮を果実肥大期(収穫約 2 ヶ月前)の温州ミカン(品種:早生温州)に 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後、28 日後、56 日後(果実成熟期)に果実及び葉を採取して、それぞれを検体とした。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表 3 に示されている。

ミカン果実表面に散布されたメトコナゾールはミカン果実組織中に速やかに浸透するが、大部分は果皮に存在し、果肉にはほとんど移行しないと考えられた。

果実の表面洗浄液中の放射性物質のうち、大部分がメトコナゾールであり、散布直後で77~78%TRR、56日後で6~8%TRR 検出された。果皮から抽出された放射性物質のうち、メトコナゾールが散布直後で14~17%TRR、56日後で39~43%TRR 検出され、その他、高極性の M1、M2 を含む糖抱合体、M21 といった数種類の代謝物も検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、葉に特有の代謝物は検出されなかった。*trans* 体と *cis* 体の異性体間の変換はないと考えられた。

ミカンにおけるメトコナゾールの主要代謝経路は、水酸化 (M1、M2 を含む数種類の代謝物の生成) 及びそれに続く糖抱合化と考えられた。(参照 14)

表 3 果実及び葉中の残留放射能の分布推移 (%TRR)

試料		散布直後	散布 56 日後
果実	表面洗浄液	82~84	12~15
	果皮	16~18	82~87
	果肉	0.01~0.31	1.6~3.1
葉	表面洗浄液	80~82	39~46
	葉	18~20	54~61

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑩及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑪を用いて、軽埴土 (福井) に乾土あたり 0.25 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、25±2°C の暗所で 196 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は、196 日後に 49~60%TAR に減少し、抽出不能残渣は 21~40%TAR に達した。二酸化炭素の 196 日間の累積発生量は 2.1 (tri-¹⁴C-メトコナゾール) ~21% TAR (cyc-¹⁴C-メトコナゾール) であった。メトコナゾールは 84 日後に 43~47%TAR まで減少したが、その後の減衰は緩やかであり、196 日後で 38~41%TAR であった。メトコナゾールの分解は 2 相性を示し、第 1 相の推定半減期は 14~22 日、第 2 相の推定半減期は 478~711 日であり、全体としての推定半減期は 49~74 日であった。分解物として M20、M30 が検出された。異性体比 (*cis/trans*) は、初期の 5~6 から 196 日後には 3~4 へと経時的に *trans* 体の比率が増大した。このことは *trans* 体に比較して *cis* 体の分解が速いためと考えられた。滅菌土壌では、196 日後でもメトコナゾールが 90%TAR 以上残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は主に微生物分解によるものと考えられた。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑫を砂壤土 (英国) に 400 g ai/ha (385 μg/ポット) の用量で添加し、120 日間グロースチャンバー内に保持し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

120日後の土壌から62.3%TARの放射能が抽出された。このうち、36.9%TARがメトコナゾールであった。メトコナゾールは分子内の3ヶ所で水酸化を受け、さらにケトン体やカルボン酸体に酸化され、多くの分解物が検出された。同定された分解物としてカルボン酸体M12/13が2.4%、ベンジル基ケトン体M30(2.1%)、クロロベンジル基が水酸化したM21(0.2%)が検出された。このほか、シクロペンタノン誘導体と思われる分解物(約5%)が検出された。

以上のことから、メトコナゾールはシクロペンチル環1位及び5位で光学異性体を生じる構造を持ち、多数の立体構造異性体を生じる可能性があり、複数の水酸化物の生成やシクロペンチル環の開裂(cyc-¹⁴C-メトコナゾールでは¹⁴CO₂の発生が多い)が起こり、多様な分解物を生成して無機化されると考えられた。(参照16)

(3) 土壌吸着試験

4種類の土壌(2種類の埴壤土(栃木及び米国)、シルト質埴壤土(米国)、砂土(宮崎))を用いて、メトコナゾールの*cis*体及び*trans*体の土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は*cis*体で11.5~39.8、*trans*体で12.6~81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は*cis*体で362~1200、*trans*体で736~1310であった。(参照17)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(予備試験)

メトコナゾールの*cis*体及び*trans*体をpH 4.0(0.05Mクエン酸緩衝液)、pH 7.0(0.05Mリン酸緩衝液)、pH 9.0(0.05M塩化カリウム/ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に濃度4 mg/Lになるように加え、50±0.1℃において、5日間インキュベーションし、加水分解試験(予備試験)が実施された。

本試験条件下で、メトコナゾール*cis*体及び*trans*体は、各pHともに残存率が90%以上であり、25℃における推定半減期は1年以上であった。(参照18)

(2) 水中光分解試験

tri-¹⁴C-メトコナゾール[®]をpH 7.1の蒸留水及びpH 8.1の自然水(池水)に濃度5 mg/Lになるように加え、25.2±0.2℃で14日間キセノン光照射(光強度:43.1 W/m²、測定波長:300~400 nm)し、水中光分解試験が実施された。

14日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが72~73%TAR残存した。分解物としてM20、M38及びM39が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で6.7%TAR(14日後)、3.5%TAR(5日後)及び2.9%TAR(3日後)、自然水で3.8%TAR(14日後)、3.3%TAR(5日後)及び5.1%TAR(3日後)であった。その他5種類の未同定分解物がわずかに検出された(それぞれ7.0%TAR以下)。¹⁴CO₂と他の揮発性物質はほとんど検出されなかった(<0.1%TAR)。

メトコナゾールは光分解され、推定半減期は蒸留水及び自然水ともに29日であり、春期における東京(北緯35°)の太陽光換算では159日であった。(参照19)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（北海道）、洪積・埴壤土（福井）を用いてメトコナゾール（*cis*体及び *trans*体の合量）及び分解物（M12、M13 及び M30）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 4 に示されている。メトコナゾールの推定半減期は 12～38 日であった。分解物 M12、M13 及び M30 は検出されなかった。（参照 20）

表 4 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	0.09 mg/kg	火山・灰壤土	38 日
		洪積・埴壤土	12 日
圃場試験	135 g ai/ha	火山・灰壤土	25 日
		洪積・埴壤土	29 日

※容器内試験では純品（*cis* 82.7%、*trans* 14.5 %）、圃場試験では液剤を使用

6. 作物残留試験

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール（*cis*体及び *trans*体の合量）及び代謝物 M11、M21（小麦）及び M30（ミカン、夏ミカン、カボス、スダチ）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、溶媒抽出した試料をカラムで精製しガスクロマトグラフィーで分析するものであった。

結果は別紙 4 に示されている。メトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 1.34 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であった。（参照 21、22、87）

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis*体と *trans*体の合量）を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 5 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメトコナゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された大麦、麦類（小麦を除く）を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 5 食品中より摂取されるメトコナゾールの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
小麦	0.02	116.8	2.34	82.3	1.65	123.4	2.47	83.4	1.67
大麦	0.77	5.9	4.54	0.1	0.08	0.3	0.23	3.6	2.77
その他の 麦類	0.77	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
夏ミカンの 皮	0.06	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006
夏ミカンの	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004

果実全体									
ミカンの皮	0.72	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他のかんきつ	0.07	2.4	0.17	1.4	0.10	3.4	0.24	2.0	0.14
合計			7.21		1.98		3.10		4.74

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 4)。

・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 68～70)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたメトコナゾールの推定摂取量(μ g/人/日)

・その他の麦類からの推定摂取量は、ライ麦の摂取量及び大麦の残留値を用いて算出した。

・ミカン(果肉)及び夏ミカン(果肉)は全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

・その他のかんきつからの推定摂取量は、ミカン、夏ミカンを除くかんきつ(カボス、スタチを含む)の摂取量及び残留値の高かったスタチの 0.07 mg/kg を用いて算出した。

7. 一般薬理試験

マウス及びラット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 23)

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)	概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 雌 3 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	警戒性、受動性及び 正向反射の低下、 歩行失調等
		SD ラット	雄 5 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	正向反射の低下、 警戒性、受動性の 低下、歩行失調等
体温	SD ラット	雄 5*	0、128、 320、800、 2000 (経口)	320	800	体温の低下
ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、0.3、1、 3、10 (経口)	1	3	睡眠延長
循環器系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5 0、128、 320、800、 2000 (経口)	128	320	血圧及び心拍数と もに低下