

ウニコナゾールPに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

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 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたウニコナゾールPに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

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。

(案)

農薬評価書

ウニコナゾール P

2007年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

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	4
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 毒性等に関する科学的知見	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) 薬物動態	6
(2) 排泄	6
(3) 体内分布	7
(4) 代謝物同定・定量	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	9
(1) 土壌中運命試験	9
(2) 土壌表面光分解試験	9
(3) 土壌吸着試験及び溶脱性(リーチング)試験	10
4. 水中運命試験	10
(1) 水中加水分解試験	10
(2) 水中光分解試験	10
5. 土壌残留試験	11
6. 作物残留試験	11
7. 後作物残留試験	11
8. 一般薬理試験	12
9. 急性毒性試験	13
(1) 急性毒性試験(原体)	13
(2) 急性毒性試験(原体混在物及び代謝物)	14
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
11. 亜急性毒性試験	14
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	15
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	15
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	15

13.	生殖発生毒性試験	16
(1)	2 世代繁殖試験 (ラット)	16
(2)	発生毒性試験 (ラット)	16
(3)	発生毒性試験 (ウサギ)	16
14.	遺伝毒性試験	16
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	18
(1)	マウスにおける薬物代謝酵素誘導試験	18
(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	19
III.	総合評価	20
・	別紙 1:代謝物/分解物及び原体混在物略称	23
・	別紙 2:検査値等略称	24
・	別紙 3:作物残留試験成績	25
・	別紙 4:後作物残留試験成績	26
・	参照	27

<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）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 12 月 20 日まで)	(2006 年 12 月 21 日から)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	長尾 拓
長尾 拓	野村一正
野村一正	畑江敬子
畑江敬子	廣瀬雅雄**
本間清一	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>

鈴木勝土（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 3 月 31 日まで

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-(1*H*-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-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ol

CAS (No.83657-17-4)

和名：[S-(E)]-β-[4-(4-クロロフェニル)メチレン]-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：[S-(E)]-β-[4-(4-chlorophenyl)methylene]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

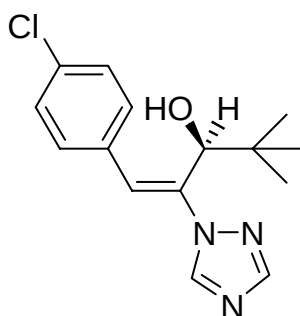
4. 分子式

C₁₅H₁₈ClN₃O

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 ^{14}C で標識したもの（tri- ^{14}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 ^{14}C で標識したもの（phe- ^{14}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- ^{14}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 $T_{\max}$ であり、 $C_{\max}$ （雄：150 $\mu\text{g/mL}$ 、雌：140 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、 $T_{1/2}$ 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 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 8 時間、790 $\mu\text{g/mL}$ 、5 時間及び 4 時間、460 $\mu\text{g/mL}$ 、10 時間であった。（参照 2）

（2）排泄

SD ラットに tri- ^{14}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- ^{14}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- ^{14}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- ^{14}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-¹⁴C-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-¹⁴C-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 CH₂OH-E ((Z)-(S)体投与時には CH₂OH-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 20.2%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-¹⁴C-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 CH₂OH-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-¹⁴C-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、CH₂OH-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 CH₂OH-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-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-ウニコナゾール P を水稻（コシヒカリ）及び小麦（農林 61 号）に、phe-¹⁴C-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、水稻及び小麦の試験では、phe-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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。

水稻では、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稻試料は、0.8mg/L 水溶液の phe-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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稻の地上部、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稻試料は、phe-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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稻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（CH₂OH-E、CH₂OH-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（CH₂OH-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、水稻に tri-¹⁴C-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-¹⁴C-及び tri-¹⁴C-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 CH₂OH-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）、CH₂OH-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）、CH₂OH-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-¹⁴C-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、CH₂OH-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、phe-¹⁴C-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、CH₂OH-E、CH₂OH-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 (CH₂OH-E、CH₂OH-Z) 及びカルボン酸体 (COOH-E、COOH-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

phe-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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、埴壌土 (牛久土壌) 及び壤土 (木之本土壌) に phe-¹⁴C-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)、tri-¹⁴C-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 CO₂ 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、砂壌土 (牛久土壌) に phe-¹⁴C-ウニコナゾール P、同化合物の二種の異性体 ((E)-(R)体、Z 体)、tri-¹⁴C-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こり、生成した CO₂ は 181 日後に phe-¹⁴C-ウニコナゾール P では 4~8 %TAR、tri-¹⁴C-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 CO₂ 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

phe-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-ウニコナゾール P をガラス板上に作成した土壌

薄層プレートに約 0.12 mg/cm³ (12 g ai/ha) の割合で塗布し、土壌表面光分解試験が実施された。土壌は埴壤土（札幌土壌）及び砂質埴壤土（千葉土壌）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。土壌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）土壌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-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-ウニコナゾール P）の土壌吸脱着試験が 10 種類の国内土壌（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 $K_{ads}=0.2\sim48.6$ 、有機炭素吸着係数 $K_{oc'ads}=200\sim1060$ であった。また脱着係数は武庫土壌以外について計算され、 $K_{des}=1.3\sim51.9$ 、有機炭素脱着係数は $K_{oc'des}=239\sim1133$ であった。

また、4 種の国内土壌（牛久、久喜、木之本、武庫）を用いてリーチング試験（4 週間）が実施された。有機物を 2 %以上含む牛久、久喜、木之本土壌では放射性成分は処理部分及び処理部分から 0～5 cm の土壌層に 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-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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-¹⁴C-ウニコナゾール P 及び tri-¹⁴C-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 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 CO₂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

火山灰埴壌土（茨城、熊本及び栃木）、沖積埴壌土（滋賀）、沖積軽埴土（福岡）及び火山灰埴土（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	火山灰埴壌土	90 日
			沖積埴土	1 年以上
	畑地	0.5mg/kg	火山灰埴土	1 年以上
		0.76mg/kg	沖積埴土	1 年以上
圃場試験	水田	20 ^G ai/ha	火山灰埴壌土	5 日
			沖積埴土	13 日
		0.01 ^L mgai/L 種子浸漬 +12 ^G ai/ha	火山灰埴壌土	15 日
			沖積軽埴土	90 日
	畑地	6 ^{EC} ai/ha	火山灰埴壌土	22 日
			沖積埴土	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

水稻、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、1H-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以下であった。（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以下であった。（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・心房拍動数増 加、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: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:弛緩 作用

		ウサギ	雌 2	10 ⁻⁸ ～ 10 ⁻⁴ g/ml (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	自動収縮抑制作用、 Ach またはババリン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	雌 1～3	0.1,1,5, 10,50 (静脈内)	50	—	投与による影響なし
	摘出輸精管	モルモット	雄 3	10 ⁻⁸ ～ 10 ⁻⁴ g/ml (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	電気刺激条件下の筋緊張度低下収縮の抑制、ババ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 ⁻⁸ ～ 10 ⁻⁵ g/ml (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ 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 4	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 ₅₀ (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、剖検所見では胃底粘膜出血、肝臓の小葉構造崩壊、眼房水の白濁、肝臓黄白色網状域、肝重量増加、肝細胞空泡形成、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

				降下、立毛、尾部先端の黒色化及び脱落 剖検所見では胃底粘膜剥離及び小腸粘膜に充・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 ₅₀ (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-4Cl 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 ₅₀ (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、正方向反射消失、呼吸不規則
	CYC-4Cl		>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）

11. 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

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）停滯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滯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見られた。胸腺、腎臓、副腎、脳及び脾臓の重量については 20 mg/kg 体重/日投与群雌雄で変動が認められた。

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）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 40～50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、200 及び 1000ppm）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。

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、また同群雄で肝腫瘍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 25 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、F₁：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 25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

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。

胎児動物では、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
in vitro	DNA 修復試験 (参照 47)	Bacillus subtilis H17、M45 株	100～5000 μg/ディスク (+/- S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 48)	S. typhimurium TA98,TA100,TA1535,TA 1537,TA1538 株 E. coli WP2 uvrA 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 (参照 49)	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 1)
	染色体異常試験② (参照 50)	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 1)
	HGPRT 遺伝子突 然変異試験 (参照 51)	チャイニーズハムスター 肺由来 (V79) 細胞	5×10 ⁻⁵ ～3×10 ⁻⁴ μg/mL (-S9) 5×10 ⁻⁵ ～5×10 ⁻⁴ μg/mL (+S9)	陰性
	姉妹染色分体交換 試験 (参照 52)	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
in vivo	小核試験 (参照 53、54)	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	陰性 2)

			(72 時間) 単回腹腔内投与	
<i>in vitro</i> <i>/in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験 (参照 55)	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 (参照 56、57)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA153 5,TA1537,TA1538 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株	Z 体 (原体混在物) : 47~1500 µg/7° レート (+/- S9)
			CYC-4Cl (代謝物) : 50~2000 µg/7° レート (+/- S9)
	染色体異常試験 (参照 58)	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、24 時間処理)

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 (CCl₄、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 CCl₄ 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み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 CCl₄ 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、CH₂OH-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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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	0.016mg/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）	1.64mg/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) ¹⁾	
			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	0, 10, 40, 200, 1000ppm	雄：1.64 ²⁾ 雌：2.17 ²⁾	雄：1.86 ²⁾ 雌：2.36 ²⁾
		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	親動物及び児動物
		P 雄：0,1.13,11.1,112 雌：0,1.43,14.2,135 F ₁ 雄：0,1.10,11.2,120 雌：0,1.27,12.7,133	P 雄：11.1 雌：14.2 F ₁ 雄：11.2 雌：12.7	150ppm (15mg/kg 体重/日)
	発生毒性試験	0,1,5,25,50	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 なし)	親：肝重量増加等 児：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響 なし)
			母動物：5 胎児：5	5
マウス	2 年間発がん性試験	0, 10, 40, 200, 1500ppm	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
		雄：0,1.37,5.44,27.4,208 雌：0,1.71,6.75,35.0,256	雄：27.4 雌：35.0 肝腫大、肝細胞肥大等 雄でごく弱い肝発がん性	雄：28.5 雌：37.5 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。

<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
(<i>E</i>)-(<i>R</i>)体*	(<i>E</i>)-(<i>R</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
<i>Z</i> 体*	(<i>Z</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
CH ₂ OH-E	(<i>E</i>)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -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	(<i>E</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -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)	(<i>E</i>)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-yl)ペント-1-エン-3-オール
CH ₂ OH-Z	(<i>Z</i>)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -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	(<i>Z</i>)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1 <i>H</i> -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)	(<i>Z</i>)-1-(クロロ-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オール
7KE*	(<i>E</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペント-1-エン-3-オン
7KZ*	(<i>Z</i>)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1 <i>H</i> -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-(1 <i>H</i> -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-(1 <i>H</i> -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-(1 <i>H</i> -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- <i>a</i>]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- <i>a</i>]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-(4 <i>H</i> -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- <i>a</i>]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-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CCl ₄	四塩化炭素
C _{max}	最高濃度
GSH	グルタチオン
His	ヒスタミン
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	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	総処理放射能
T _{max}	血漿中放射能最高濃度到達時間
T _{1/2}	半減期
TRR	総残留放射能

<別紙 3：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)							
					ユニコナゾールP		ユニコナゾールP 抱合体		1H-1,2,4- トリアゾール抱合体		CYC-4Cl体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1987-1988年	2	12~16 ^G g ai/ha	1	55~75	0.005	0.005*						
水稲 (玄米) 1996年	2	1~1.5 ^L mg ai/L 水溶液に粉浸漬	1	175~ 178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
水稲 (玄米) 2000年	2	1 ^L mg ai/L水溶液に 種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	1	48~59	<0.005	<0.005						
水稲 (玄米) 2000年	2	0.8~1 ^L mg ai/L 水溶液に種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	1	124~129	<0.005	<0.005						
水稲 (玄米) 1989年	2	12 ^G g ai/ha	1	55~59			<0.005	<0.005	<0.09**	<0.09**		
水稲 (稲わら) 1987-1988年	2	12~16 ^G g ai/ha	1	55~75	0.02	0.01						
水稲 (稲わら) 1996年	2	1~1.5 ^L mg ai/L 水溶液に粉浸漬	1	175~ 178	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
水稲 (稲わら) 2000年	2	1 ^L mg ai/L水溶液に 種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	1	48~59	<0.01	<0.01						
水稲 (稲わら) 2000年	2	0.8~1 ^L mg ai/L 水溶液に種子浸漬+ 12 ^G g ai/ha	1	124~129	<0.01	<0.01						
てんさい (露地)(根部) 1994年	2	1.25 ^L mg ai/冊	1	173~193	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
キャベツ (露地)(葉球) 1996年	2	0.0125 ^L mg ai/株	1	65~104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
レタス (露地)(茎葉) 2002年	2	0.1 ^L mg ai/トレイ	1	52~54	<0.01	<0.01						
たまねぎ (露地)(鱗茎) 2003年	2	1.25 ^L mg ai/トレイ	2	151~198	<0.01	<0.01						
いちご (施設)(果実) 2003年	2	0.25 ^L mg ai/株	1	121~146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<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

**：1圃場（PHI=59日）のみのデータ

- ・全データが検出限界以下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。
- ・複数の試験機関で、検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした）。
- ・一部に検出限界以下（例えば<0.01）を含むデータの平均値は検出限界値（例えば0.01）を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・ユニコナゾールPの残留値はは親化合物((E)-(S)体)及び異性体((E)-(R)体)の合計を示す。
- ・ユニコナゾールP抱合体、1H-1,2,4-トリアゾール抱合体、CYC-4Cl体の残留値はユニコナゾールPに換算して記載した。

換算係数は、ユニコナゾールP/ユニコナゾールP抱合体=1.0

ユニコナゾールP/ CYC-4Cl体=1.01

ユニコナゾールP/1H-1,2,4-トリアゾール抱合体=4.22

<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)	
					ユニコナゾールP	
					最高値	平均値
小麦 (露地)(玄麦) 2000年	1	0.01 ^L mg ai/kg 水溶液に種子浸漬 + 12 ^G 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以下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。
 - ・ユニコナゾール P の残留値は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 Ausralia 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-siryou1-1.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-siryou1-3.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）
- 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）
- 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-siryou1-1.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）