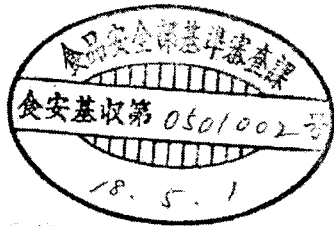


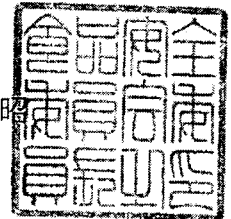


府食第 337 号
平成 18 年 4 月 27 日



厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 16 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213007 号をもって貴省から当委員会に対して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

2006年4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	- 3 -
要約	- 4 -
I. 評価対象農薬の概要	- 5 -
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. 試験結果概要	- 6 -
1. ラットにおける動物体内運命試験	- 6 -
(1) 吸収・排泄	- 6 -
(2) 胆管挿管ラットにおける吸収・排泄	- 6 -
(3) 血漿中濃度推移・体内分布	- 6 -
(4) 代謝物同定・定量	- 7 -
2. 植物体内運命試験	- 8 -
(1) コムギにおける植物体内運命試験①	- 8 -
(2) コムギにおける植物体内運命試験②	- 9 -
(3) ミカンにおける植物体内運命予備試験	- 9 -
(4) ミカンにおける植物体内運命試験	- 9 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 好氣的土壌中運命試験①	- 10 -
(2) 好氣的土壌中運命試験②	- 10 -
(3) 土壌吸着試験	- 11 -
4. 水中運命試験	- 11 -
(1) 加水分解試験（予備試験）	- 11 -
(2) 水中光分解運命試験	- 11 -
5. 土壌残留試験	- 11 -
6. 作物残留試験	- 12 -
7. 一般薬理試験	- 13 -
8. 急性毒性試験	- 14 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	- 14 -
10. 亜急性毒性試験	- 14 -

(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	- 14 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 15 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 16 -
(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	- 17 -
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 17 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 17 -
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)	- 17 -
(3) 91週間発がん性試験(マウス)	- 18 -
(4) 24ヶ月間発がん性試験(ラット)	- 19 -
1 2. 生殖発生毒性試験	- 20 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 20 -
(2) 発生毒性試験(ラット)	- 21 -
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	- 21 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②	- 22 -
(5) 発生毒性試験(ウサギ)③	- 22 -
(6) 発生毒性試験(ウサギ)④	- 22 -
(7) 発生毒性試験(ウサギ)⑤	- 23 -
1 3. 遺伝毒性試験	- 23 -
1 4. その他の毒性試験	- 24 -
(1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)	- 24 -
(2) 13週間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)	- 24 -
(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	- 24 -
(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)	- 25 -
(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]	- 25 -
(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]	- 26 -
Ⅲ. 総合評価	- 27 -
・別紙1: 試験で使用了した標識体及び原体一覧	- 31 -
・別紙2: 代謝物/分解物略称	- 32 -
・別紙3: 各種略称	- 33 -
・別紙4: 作物残留試験成績	- 34 -
・参照	- 35 -

<審議の経緯>

- 2003年 6月 12日 農薬登録申請（新規）
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（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 追加資料提出（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 追加資料提出（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 追加資料提出（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）
2006年 3月 9日より 2006年 4月 5日 国民からの意見聴取
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

<食品安全委員会委員名簿>

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿*>

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

*：2006年 2月 1日現在

**：2005年 10月 1日～

要 約

トリアゾール系の殺菌剤である「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、動物代謝(ラット)、植物代謝(コムギ、ミカン)、土壌中運命、水中光分解、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性(ラット、イヌ)、発がん性(ラット、マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等であった。

試験結果から、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスに肝細胞腫瘍が認められたが、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/日をメトコナゾールの一日許容摂取量 (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.248583-16-1)

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-yl)cyclopentanol

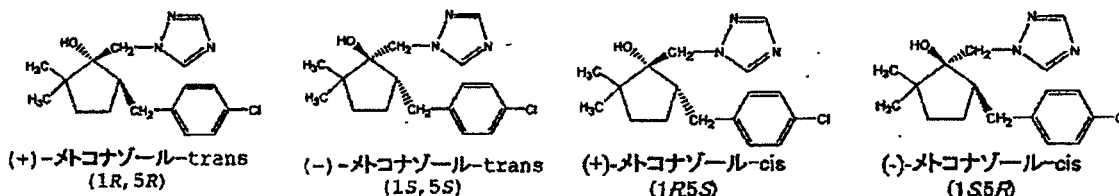
4. 分子式

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年呉羽化学工業(株)により発見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。メトコナゾールは隣り合う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2003年6月に呉羽化学工業(株)(以下「申請者」という。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされている。(参照1)

II. 試験結果概要

メトコナゾールは *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、以下単に「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。

各試験に用いた原体の *cis/trans* 比は別紙 1 のとおり。なお、各種代謝試験に使用した標識体は、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) である。

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/分解物及び各種略称は別紙 2 及び 3 に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 吸収・排泄

単回投与群では 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) の用量で経口投与し、反復投与群では非標識体のメトコナゾール (*cis/trans*:100/0) を 2mg/kg 体重の用量で 14 回反復経口投与後、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、Fischer ラット (1 群雌雄各 5 匹) を用いた動物体内運命試験 (吸収・排泄) が実施された。

低用量単回投与群では投与後 72 時間で、尿中に投与量の 14.8~25.9%、糞中に 67.1~80.3%が、高用量単回投与群では投与後 120 時間で、尿中に投与量の 13.6~28.4%、糞中に 65.5~81.3%が排出された。

反復投与群では投与後 96 時間で、尿中に投与量の 14.8~29.9%、糞中に 65.4~82.2%が排出された。(参照 2)

(2) 胆管挿管ラットにおける吸収・排泄

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、胆管挿管した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (吸収・排泄) が実施された。

投与後 48 時間で、消化管吸収率 (胆汁、尿、ケージ洗液及びカーカスの合量) は 86.8~96.7%であり、胆汁中へは投与量の 78.7~83.3%が排泄された。(参照 3)

(3) 血漿中濃度推移・体内分布

Cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重 (低用量) 及び 200mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与し、Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (血漿中濃度推移) 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。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。

Cyc- ^{14}C -メトコナゾール③の単回投与群及び反復投与群 (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) の Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) を用いた動物体内運命試験 (体内分布) の主な組織の残留放射能は表 1 のとおりであった。(参照 4~6)

表 1 主な組織の残留放射能 ($\mu\text{g/g}$ 臓器)

投与条件		血漿中最高濃度到達時*		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：投与 0.5 時間後 (T_{max} 付近)、高用量：投与 4 時間後 (T_{max})

※※高用量は投与 120 時間後

別途、Cyc- ^{14}C -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を実施したが、Cyc- ^{14}C -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。

(4) 代謝物同定・定量

単回投与群では Tri- ^{14}C -メトコナゾール⑧を 200mg/kg 体重 (高用量)、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール⑦を 2mg/kg 体重 (低用量) 及び⑥を 164mg/kg 体重 (高用量) で経口投与し、反復投与群では Cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を 2mg/kg 体重/日 (低用量) で 14 日間反復経口投与後、Cyc- ^{14}C -メトコナゾール③を同用量で単回経口投与し、Fischer ラットを用いた動物体内運命試験 (代謝物同定・定量) が実施された。本試験に使用した試験設計の概要及び排泄物中の代謝物の割合は表 2 の通りであり、尿中から M12、M20 が、糞中からメトコナゾール、M1、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

表 2 代謝物同定・定量試験の試験設計概要及び排泄物中の代謝物の割合

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: <i>cis</i> 100) +1 回 (標識体)
用量	高用量	高用量	低用量	低用量
投与量	200mg/kg 体重	164mg/kg 体重	2mg/kg 体重	2mg/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