

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成19年5月11日まで募集

(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>

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

\*2007年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-(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

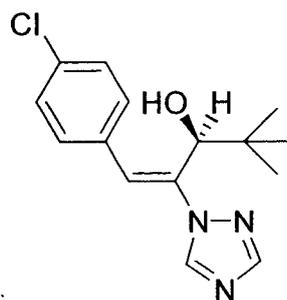
### 4. 分子式

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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (tri- $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (phe- $^{14}\text{C}$ -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- $^{14}\text{C}$ -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- $^{14}\text{C}$ -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- $^{14}\text{C}$ -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- $^{14}\text{C}$ -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- $^{14}\text{C}$ -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 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-<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、 $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH-Z}$  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 ( $\text{CH}_2\text{OH-E}$ 、 $\text{CH}_2\text{OH-Z}$ ) 及びカルボン酸体 ( $\text{COOH-E}$ 、 $\text{COOH-Z}$ )、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. 土壤中運命試験

#### (1) 土壤中運命試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -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壤中運命試験が実施された。

水田条件では、埴壌土 (牛久土壤) 及び壤土 (木之本土壤) 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。半減期は牛久土壤ではいずれの化合物も 66~111 日であったが、木之本土壤では 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。土壤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、土壤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 (牛久土壤) に達した。

畑条件では、砂壌土 (牛久土壤) 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。土壤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)体では土壤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  $\text{CO}_2$  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、土壤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) 土壤表面光分解試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -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 mg/cm<sup>3</sup> (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-<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）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  $K_{ads}=0.2\sim 48.6$ 、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壌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-<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-<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 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 0.76mg/kg	火山灰埴壤土	1 年以上
			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、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 <sup>-7</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> g/ml ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/ml	10 <sup>-4</sup> 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 <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	10 <sup>-5</sup> 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 <sup>-4</sup> g/ml:弛緩作用

		ウサギ	雌 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	自動収縮抑制作用、 Ach またはバカリムによる 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	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 <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、アドレナリンによる筋 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 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 <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部出血、肝臓の小葉構造明瞭か、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