

農薬評価書

プロチオコナゾール (第2版)

2013年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 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	4
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
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	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット(i)	8
(2) ラット(ii)	12
(3) ラット(代謝物 M17)	12
(4) ヤギ([phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール)	15
(5) ヤギ([tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール)	16
(6) ヤギ(代謝物 M17)	18
2. 植物体内運命試験	20
(1) 小麦①	20
(2) 小麦②	21
(3) 小麦③	22
(4) らっかせい①	23
(5) らっかせい②	24
(6) てんさい①	25
(7) てんさい②	26
3. 土壌中運命試験	26
(1) 好氣的土壌中運命試験①	26
(2) 好氣的土壌中運命試験②	27
4. 水中運命試験	28
(1) 加水分解試験	28
(2) 水中光分解試験	28

5. 土壤残留試験	29
6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 畜産物残留試験	29
7. 原体を用いた毒性試験	30
(1) 一般薬理試験	30
(2) 急性毒性試験	30
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
(4) 亜急性毒性試験	31
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(6) 生殖発生毒性試験	37
(7) 遺伝毒性試験	40
9. 代謝物 M17 を用いた毒性試験	41
(1) 急性毒性試験	41
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
(3) 亜急性毒性試験	42
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(5) 生殖発生毒性試験	47
(6) 遺伝毒性試験	53
10. 代謝物 M07 のカリウム塩を用いた毒性試験	54
(1) 急性毒性試験	54
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	54
(3) 発生毒性試験 (ラット)	55
(4) 遺伝毒性試験	55
11. その他の代謝物	55
(1) 急性毒性試験	55
(2) 変異原性試験	56
III. 食品健康影響評価	57
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	62
・別紙 2 : 検査値等略称	66
・別紙 3 : 作物残留試験	68
・別紙 4 : 畜産物残留試験	84
・参照	86

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2008年 5月 28日 インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
2008年 6月 2日 厚生労働大臣から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0602004号）
2008年 6月 3日 関係書類の接受（参照1～86）
2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会（報告）
2009年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年 7月 22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
2009年 7月 23日 第295回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照87）
2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照88）

－第2版関係－

- 2013年 2月 15日 インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）
2013年 6月 11日 厚生労働大臣から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0611第9号）（参照89）
2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照90、91）
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 8月 5日 第484回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年7月1日から)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
本間清一	村田容常	村田容常

*：2009年7月9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)	代田真理子	細川正清
林 真 (座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三***	平塚 明	
佐々木有	藤本成明	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「プロチオコナゾール」(CAS No. 178928-70-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(とうもろこし及びばれいしょ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦、らっかせい等)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロチオコナゾール投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(慢性腎症増悪化等)及び甲状腺(T_4 低下)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物M17投与による影響は主に肝臓に認められ、次世代への影響がプロチオコナゾールよりも明らかに認められた。

農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロチオコナゾール及び代謝物M17とした。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、代謝物M17のラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.1 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0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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：プロチオコナゾール

英名：prothioconazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：(RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione

CAS (No.178928-70-6)

和名：2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン

英名：2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

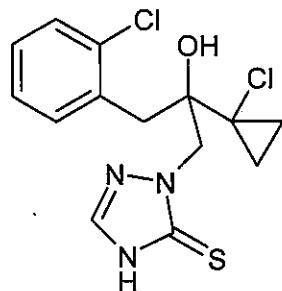
4. 分子式

$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$

5. 分子量

344.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロチオコナゾールは、バイエルクロップサイエンス社が開発したトリアゾール系殺菌剤である。麦類の赤かび病及びその赤かび病の産生するかび毒抑制に、種子処理あるいは散布処理で効果を示す。病原菌に対する作用機構は、他のトリアゾール系殺菌剤と同様にエルゴステロールの生合成の過程において2,4-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害する。

プロチオコナゾールは、2004年にヨーロッパ諸国、2005年に豪州、2007年に米国及びカナダで登録されている。我が国においてはプロチオコナゾールの登録申請はされていないが、米国において、日本の輸入依存率の高い麦類、だいで、なたね等の作物に登録されている。

今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、ばれいしょ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、プロチオコナゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]プロチオコナゾール)、トリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([tri- ^{14}C]プロチオコナゾール) 又は主要代謝物 M17 のフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]M17) 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比放射能 (質量放射能) からプロチオコナゾールに換算した値 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(i)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[tri- ^{14}C]プロチオコナゾールを 2 mg/kg 体重 (以下[1. (1)]において「低用量」という。) 又は 150 mg/kg 体重 (以下[1. (1)]において「高用量」という。) で単回経口投与、低用量の非標識体を 14 日間 (雄) 又は 15 日間 (雌) 反復経口投与した後、[phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを単回経口投与並びに雄ラット (5 匹) に [phe- ^{14}C]プロチオコナゾールを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与後の血漿中放射能濃度の経時変化は投与用量、投与回数によらず類似していた。いずれの試験群でも血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 1 時間以内に C_{\max} に達し、その後 1~2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。この血漿中放射能濃度の挙動は雌でより顕著であった。放射能の消失は速やかで、 β 相の $T_{1/2}$ は 8~19 時間であった。

(参照 2)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[tri- ^{14}C]プロチオコナゾール				[phe- ^{14}C]プロチオコナゾール		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.43	0.52	0.71	0.63	0.18	0.21	0.38
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.43	0.92	69.8	45.0	0.65	0.47	0.35
$T_{1/2}$ [α 相] (hr)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
$T_{1/2}$ [β 相] (hr)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	6.31	8.43	358	249	5.84	1.77	1.67

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1) ④b.]の胆汁及び尿中排泄率並びに動物体内（約1% TAR）の放射能の合計から得られた吸収率は少なくとも93%であった。

（参照2）

② 分布

血中濃度推移検討試験[1. (1) ①a.]で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

と殺時の動物体における放射能の残留量は、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール投与168時間後で0.1~1.5% TAR、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール投与48時間後で1~6% TARと少なかった。大部分の臓器及び組織における残留放射能濃度は低かったが、肝臓では比較的高濃度が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球で高かった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は雌に比べて雄で高かったが、高用量投与群及び反復投与群の雌の甲状腺における濃度は雄より高かった。低用量単回投与群の雌雄、高用量投与群の雄及び反復投与群の雄では、甲状腺の残留放射能濃度は検出限界未満であった。（参照2）

表2 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

標識体	投与条件	性別	投与168時間後
[tri- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.248)、腎臓(0.020)、胃腸管(0.013)、赤血球(0.013)、肺(0.009)、脾臓(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、大腿骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、血漿(0.002)
		雌	腎臓(0.020)、肺(0.017)、肝臓(0.013)、赤血球(0.007)、胃腸管(0.007)、脾臓(0.005)、心臓(0.004)、カーカス(0.003)、血漿(0.003)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.017)、赤血球(0.005)、腎臓(0.004)、肺(0.002)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、胃腸管(0.002)、血漿(0.001)
		雌	甲状腺(0.057)、副腎(0.008)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、肝臓(0.004)、肺(0.004)、腎臓(0.003)、子宮(0.003)、胃腸管(0.002)、赤血球(0.002)、カーカス(0.002)、脾臓(0.002)、骨格筋(0.002)、血漿(0.0004)
標識体	投与量	性別	投与48時間後
[phe- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.596)、胃腸管(0.425)、腎臓(0.050)、甲状腺(0.025)、赤血球(0.012)、肺(0.012)、副腎(0.008)、血漿(0.007)
	5 mg/kg 体重 (反復)	雄	肝臓(0.605)、胃腸管(0.076)、腎臓(0.048)、肺(0.015)、赤血球(0.014)、脾臓(0.006)、血漿(0.005)
		雌	甲状腺(0.057)、胃腸管(0.043)、肝臓(0.030)、腎臓(0.018)、副腎(0.007)、肺(0.006)、腎周囲脂肪(0.005)、卵巣(0.004)、赤血球(0.004)、子宮(0.004)、カーカス(0.004)、脾臓(0.003)、心臓(0.002)、血漿(0.002)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

③ 代謝物同定・定量

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表3に示されている。

代謝物の組成には標識位置の違いによる明確な差異は認められなかった。尿、糞及び胆汁から未変化のプロチオコナゾールを含む18成分が同定され、未変化のプロチオコナゾール、代謝物M03又はM04及びM17が10%TARを超える量で認められた。

尿中では10%TARを超える代謝物は認められず、少量の代謝物として雌では主にM03又はM04が、雄ではM34及びM35が検出された。糞中における主要成分は未変化のプロチオコナゾール及びM17であった。胆汁中における主要成分はグルクロン酸抱合された代謝物M03及びM04であったが、糞中では抱合化された代謝物はほとんど検出されなかった。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合によるM03又はM04の生成、②脱イオウによるM17の生成、③M17のフェニル基の酸化的水酸化によるM20、M21、M26又はM30、M31の生成とその後のグルクロン酸との抱合化によるM27、M32の生成と考えられた。(参照2)

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	性別	試料	プロチオコナゾール	代謝物
[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M40(2.3)、M34(0.8)、M35(0.8)
			糞	1.4	M21(5.3)、M30(5.0)、M31(3.6)、M17(3.5)、M20(1.4)、M02(1.3)、M09(0.4)、M08(0.3)、
		雌	尿	0.5	M03 又は M04(4.5)、M34(1.4)、M40(0.8)、M35(0.2)、M17(0.1)
			糞	21.1	M17(13.2)、M02(4.4)、M21(2.6)、M06(1.6)、M09(1.5)、M31(1.2)、M30(1.1)M20(1.1)、M08(0.6)
	150 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.04	M40(0.9)、M34(0.3)、M35(0.2)、M03 又は M04(0.1)、M17(0.02)
			糞	22.3	M17(13.5)、M02(7.7)、M09(2.6)、M21(2.4)、M20(1.8)、M30(1.2)、M31(0.8)、M08(0.7)、M06(0.4)
		雌	尿	1.0	M03 又は M04(7.7)、M34(0.6)
			糞	19.4	M17(17.7)、M02(8.2)、M09(2.7)、M21(2.0)、M20(1.8)、M31(1.2)、M30(0.9)
[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	M34(0.7)、M35(0.5)
			糞	10.6	M17(6.7)、M30(2.9)、M21(2.3)、M02(2.0)、M31(2.0)、M20(1.1)、M06(0.7)、M09(0.7)、M08(0.4)

	5 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	—	M34(0.5)、M35(0.2)
			糞	13.1	M21(5.5)、M30(5.1)、M17(3.7)、M02(3.0)、 M31(2.7)、M20(2.2)、M06(1.0)、M09(1.0)、 M08(0.5)
		雌	尿	0.9	M03 又は M04(3.9)、M34(1.0)
			糞	9.9	M17(15.5)、M02(3.0)、M08(0.6)、M09(1.0)、 M20(1.4)、M21(3.6)、M30(4.5)、M31(1.8)、
[tri- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	4.6	M03 又は M04(45.5)、M27+M32+M38(9.5)、 M02(1.9)、M17(0.4)
[phe- ¹⁴ C] プロチオ コナゾール	2 mg/kg 体重 (単回)	雄	胆汁	3.4	M03 又は M04(46.6)、M27+M32+M38(7.9)、 M02(2.2)、M17(0.5)

—：検出されなかった

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

血中濃度推移検討試験[1. (1)①a.]で得られた尿、糞及び呼気を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

性別、投与量及び投与回数によらず、放射能の回収は90～108%TARであった。総排泄量は90～100%TARであり、投与放射能は定量的に糞尿中に排泄されることが示された。主要排泄経路は糞中であり、尿中排泄量は雌の方が雄より僅かに多かった。呼気への排泄はほとんど認められなかった(投与後48時間で0.06%TAR)。(参照2)

表4 尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後168時間)				[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後48時間)		
	2 mg/kg 体重 (単回)		150 mg/kg 体重 (単回)		2 mg/kg 体重 (単回)	5 mg/kg 体重 (反復)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
尿	10.5	16.0	3.7	11.8	4.6	5.1	10.2
糞	84.5	78.4	95.9	87.8	85.4	93.2	86.8
総排泄量	95.0	94.4	99.6	99.6	90.0	98.3	97.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入したWistarラット(雄8匹)に[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回十二指腸内投与又は胆管カニユーレを挿入したWistarラット(雄20匹)に[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

投与放射能の80～90%TARが胆汁から回収され、排泄試験[1. (1)②]にお

ける糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表 5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[tri- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 48 時間)	[phe- ¹⁴ C]プロチオコナゾール (投与後 6 時間)
胆汁	90.2	82.2
尿	2.0	1.2
糞	1.3	1.5
総排泄量	93.5	84.9

(2) ラット(ii)

Wistar ラット (雌雄各 9 匹) に [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 4 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雄では投与 1 時間後にほとんどの臓器及び組織で放射能濃度が最大となり、雌では雄より吸収が遅延し、投与 8 時間後に最大となった。最高濃度は肝臓で認められ、次いで腎臓 (腎髄質又は腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪又は腎周囲の脂肪) で高濃度の残留が認められた。甲状腺及び副腎における残留放射能濃度も比較的高かった。いずれの臓器及び組織においても、放射能の消失は速やかであり、ほとんどの臓器及び組織の投与 24 時間後における残留放射能濃度は最高濃度の 1/2 未満まで減少し、投与 168 時間後では定量限界に近く、最高濃度の約 10% 未満まで減少した。(参照 3)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	雄：投与 1 時間後 / 雌：投与 8 時間後	投与 168 時間後
雄	肝臓(1.78)、腎髄質(0.64)、褐色脂肪(0.36)、腎皮質(0.3)、腎周囲脂肪(0.29)、副腎(0.27)、甲状腺(0.23)、膀胱(0.11)、血液(0.11)	肝臓(0.17)、腎髄質(0.02)、腎皮質(0.02)、皮膚(0.01)、血液(0.01)
雌	肝臓(0.86)、膀胱(0.63)、甲状腺(0.29)、褐色脂肪(0.25)、腎髄質(0.21)、副腎(0.14)、腎周囲脂肪(0.13)、血液(0.13)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、腎髄質(0.01)、副腎(0.01)、腎皮質(0.01)、肺(0.01)、皮膚(0.01)、血液(0.01)

(3) ラット (代謝物 M17)

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与後速やかに上昇し、投与 1.49 時間後に C_{max} に達した。その後 2 時間程度その濃度を保ったことから、腸肝循環が示唆された。放射能の消失は速やかで、 $T_{1/2}$ は 44.3 時間であった。(参照 4)

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメーター	[phe- ¹⁴ C]M17
T_{max} (hr)	1.49
C_{max} (μg/mL)	0.052
$T_{1/2}$ (hr)	44.3
AUC (hr · μg/mL)	1.54

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④b.] の胆汁及び尿中排泄率の合計から得られた吸収率は少なくとも 91% であった。(参照 4)

② 分布

排泄試験 [1. (3) ④a.] で得られた臓器・組織を用いて体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット (雄 10 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 48 時間後の動物体における放射能の残留量は約 5% TAR と少なかった。肝臓で最も高濃度の放射能が検出され、次いで胃腸管、腎臓、赤血球、肺であった。それ以外の臓器及び組織における残留放射能濃度は 0.002 ~ 0.009 μg/g と低く、M17 の関連成分が臓器及び組織中に蓄積する可能性は示唆されなかった。(参照 4)

表 8 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与 48 時間後
肝臓(0.68)、胃腸管(0.16)、腎臓(0.06)、赤血球(0.03)、肺(0.01)、血漿(0.01)

③ 代謝物同定・定量

胆汁中排泄試験 [1. (3) ④b.] で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中の代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中に最も多く検出された代謝物は、M34 及び M35 と推定されたが、水酸化の位置は特定されなかった。その他に M27、M38、M51、M52 及び M53 が検出された。

主要代謝経路は、①フェニル基の酸化的水酸化による M26 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M38 の生成、②フェニル基の水酸化による M33 及び M51 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M35 及び M52 の生成と考えられた。(参照 4)

表 9 投与後 48 時間における胆汁中の代謝物 (%TAR)

試料	プロチオコナ ゾール	代謝物
胆汁	-	M34+M35 ^a (14.5)、M53+M38(9.3)、 M51+M52(8.9)、M27(3.8)、M34+M35(3.1)

- : 検出されなかった a : M34 と M35 の異性体

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験及び呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 10 に示されている。

排泄は速やかで、投与後 48 時間で投与放射能の大部分が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中で、呼気中排泄はほとんど認められなかった。(参照 4)

表 10 投与後 48 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	排泄試験	呼気排泄試験
呼気		0.2
尿	11.2	9.8
糞	67.9	74.4
総排泄率	79.1	84.4

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 5 匹) に、[phe-¹⁴C]M17 を 5 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間で 85%TAR が胆汁から回収され、排泄試験 [1. (3)④a.] における糞中排泄量の大部分が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 4)

表 11 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]M17
胆汁	85.0
尿	5.6
糞	2.0
総排泄率	92.6

(4) ヤギ ([phe-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ (品種 : Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭) に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} (1.70 µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。T_{1/2} は 5.3 時間で、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.1 µg/mL まで減少した。(参照 5)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.042 及び 0.071 µg/mL であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.02 及び 0.026 µg/mL に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 5)

③ 可食部における残留量

と殺時 (最終投与 5 時間後) の可食部 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) では、腎臓 (6.76 µg/g) 及び肝臓 (6.09 µg/g) で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.15~0.17 及び 0.08~0.10 µg/g であった。可食部における残留量は約 1%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 5)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪) を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 12 に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含め 12 成分が同定された。

乳汁中の主要成分は M03 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の分布は比較的類似し、主要成分は未変化のプロチオコナゾール及び M03 であった。その他に肝臓では M09、脂肪では M17 が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M11 の生成、③脱イオウによる M17 の生成、④M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M21 及び M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M22 又は M32 の生成、⑤プロチオコナゾール又は M21 のフェニル基の酸化による M14 又は M34 の生成と推定された。(参照 5)

表 12 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	0.9	M03 ^a (12.0)、M22+M32+M38(3.8)、M17(2.8)、M34(2.4)、M09(2.1)、M18(2.0)、M14(2.0)、M02(1.3)
肝臓	12.9	M09(11.2)、M03 ^a (10.0)、M11(5.1)、M35(5.0)、M02(2.8)、M10(2.4)、M21(1.5)、M32(1.5)、M17(1.2)
筋肉	13.4	M03 ^a (14.8)、M11(5.4)、M09(4.9)、M17(3.0)、M10(2.1)、M02(1.1)
腎臓	18.0	M03 ^a (34.3)、M11(7.4)、M10(4.0)、M09(3.1)、M02(2.6)、M17(1.3)
脂肪	13.3	M17(19.0)、M03 ^a (10.1)、M09(3.6)、M11(3.2)、M10(2.5)、M02(0.8)

a : M20 が <0.7~1.8%含まれると推定された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時(最終投与 5 時間後)までに、66.6% TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 42.4% TAR、糞中排泄率は 24.2% TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.02% TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16~17% TAR (単回投与量の約 50%) が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 5)

(5) ヤギ ([tri-¹⁴C]プロチオコナゾール)

泌乳ヤギ(品種: Bunte Deutsche Edelziege 種、1 頭)に、[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

1 回目の投与の 0.25~24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} (2.47 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後は速やかに減少した。血中曲線のカーブフィットによると、 T_{max} は 0.57 時間、 C_{max} は 2.58 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 7.7 時間と算出され、投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.19 $\mu\text{g/mL}$ まで減少した。(参照 6)

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.127 及び 0.242 $\mu\text{g/mL}$ であったが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.080 及び 0.151 $\mu\text{g/mL}$ に減少した。したがって、プロチオコナゾール及び代謝物が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。(参照 6)

③ 可食部における残留量

と殺時(最終投与 5 時間後)の可食部(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)では、肝臓(6.25 $\mu\text{g/g}$)及び腎臓(4.51 $\mu\text{g/g}$)で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.11~0.21 及び 0.12~0.14 $\mu\text{g/g}$ であった。可食部における残留量は約 1% TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。(参照 6)

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部(肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪)を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部の代謝物は表 13 に示されている。

乳汁中からは未変化のプロチオコナゾールを含む 7 成分が同定された。乳汁中の主要成分は M48 であった。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出された。主要成分は未変化のプロチオコナゾール、M03 及び M11 であった。その他に筋肉では M48、脂肪では M17 が多く検出された。

主要代謝経路は、①グルクロン酸抱合による M03 及び M02 の生成、②フェニル基の酸化的水酸化による M09 等のプロチオコナゾールの水酸化体の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M11 の生成、③脱イオウによる M17 の生成、④M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M21 及び M31 の生成とその後のグルクロン酸との抱合化による M22 又は M32 の生成ならびに硫酸抱合体(M54)の生成、⑤トリアゾール環の開裂による M48 の生成と推定された。(参照 6)

表 13 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	プロチオコナゾール	代謝物
乳汁	3.2	M48(41.1)、M03 ^a (4.4)、M01(4.4)、M11(3.6)、M09(3.3)、M17(1.4)
肝臓	16.8	M09(11.0)、M54(6.5)、M03 ^a (6.1)、M11(5.0)、M17(4.9)、M02(4.6)、その他の代謝物の硫酸抱合体(3.9)、M21(2.9)、M48(2.0)、M06(0.6)
筋肉	7.2	M48(29.6)、M03 ^a (13.6)、M11 ^b (8.0)、M02+M09 ^c (5.3)、M17(0.9)
腎臓	19.5	M03 ^a (33.9)、M11 ^b (11.6)、M48(9.0)、M09(3.6)、M02(3.4)、M17(3.0)
脂肪	16.1	M17(15.1)、M48(12.4)、M03 ^a (11.9)、M11(11.2)、M02+M09 ^c (8.3)

a : M20 が少量含まれると推定された。

b : M09 のグルクロニド (M10) 及びその他のプロチオコナゾール-ヒドロキシのグルクロニドと推定された。

c : M02 と M09 の混合画分、両者が明確に分離されなかった。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、58.8%TAR が尿、糞及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 34.5%TAR、糞中排泄率は 24.2%TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.03%TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 16～17%TAR（単回投与量の約 50%）が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。（参照 6）

(6) ヤギ（代謝物 M17）

泌乳ヤギ（品種：Bunte Deutsche Edelziege、1 頭）に、[phe-¹⁴C]M17 を 10 mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、24 時間間隔で 3 回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

1 回目の投与の 0.25～24 時間後に採血し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度は投与 2 時間後に C_{max} (2.0 µg/mL) に達した後、速やかに減少した ($T_{1/2}$: 8.3 時間)。投与 24 時間後には血漿中放射能濃度は 0.144 µg/mL まで減少した。（参照 7）

② 乳汁中濃度推移

1 及び 2 回目投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は、それぞれ 0.270 及び 0.282 µg/mL であつたが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.074 及び 0.084 µg/mL に減少した。したがって、M17 及びその関連成分が乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。（参照 7）

③ 可食部における残留量

と殺時（最終投与 5 時間後）の可食部（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）では、肝臓（18.4 µg/g）及び腎臓（19.0 µg/g）で残留放射能濃度が高かった。脂肪及び筋肉中の残留放射能濃度は低く、それぞれ 0.22~0.24 及び 0.23~0.28 µg/g であった。可食部における残留量は 1.9%TAR と少なかったが、これは未排泄の放射能の大部分が胃腸管に残存していたためと推察された。（参照 7）

④ 乳汁及び可食部中の代謝物同定・定量

乳汁及び可食部（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

乳汁中及び可食部中の代謝物は表 14 に示されている。

乳汁中から未変化の M17 は検出されなかった。乳汁中の主要成分は、M59、M60 と M61 の混合物であった。その他に M55、M56 及び M18 も比較的多く検出された。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の代謝物の定性的分布は比較的類似し、共通の代謝物が検出されたが、定量的分布は異なっていた。各試料中の主要成分は、肝臓では M17、腎臓では M18 及び M55、筋肉中では M55 及び M56、脂肪中では M17、M21 及び M55 であった。（参照 7）

表 14 乳汁及び可食部中の代謝物 (%TRR)

試料	M17	代謝物
乳汁	—	M59+M60+M61(44.0)、M18(6.2)、M56(5.5)、M55(5.4)、M38/M22(5.1)、M32+M57+M58(2.6)、M31(1.6)、M30(1.4)
肝臓	31.2	M21(8.4)、M55 ^c (5.8)、M30 ^a (4.8)、M38/M22(2.8)、M32+M57+M58(2.7)、M31 ^b (2.2)、M56(1.2)、M20(1.0)
腎臓	7.7	M18(24.1)、M55(21.0)、M38/M22(7.3)、M32+M57+M58(4.9)、M21(4.1)、M56(1.6)、M20(1.2)
筋肉	1.8	M55(20.9)、M56(10.8)、M32 ^e (5.9)、M22(5.8)、M38(5.2)、M20(4.8)、M18 ^d (3.6)、M21(3.0)、M30(2.8)、M31 ^e (1.7)
脂肪	13.9	M55(22.9)、M21(14.6)、M31(5.4)、M32+M57+M58(5.3)、M22(4.7)、M56(4.3)、M18/M38(4.2)

—：検出されず。

a：M18 が含まれることが示唆された。

b：M24 が含まれることが示唆された。

c：脱チオ-4,5-ジヒドロキシ-ジエンのグルクロニドも含まれることが示唆された。

d：M32 及び M57 も含まれることが示唆された。

e：M20 が微量含まれることが示唆された。

⑤ 排泄

投与開始後からと殺時（最終投与 5 時間後）までに、73.9%TAR が尿、糞

及び乳汁中に排泄された。尿中排泄率は 53.1%TAR、糞中排泄率は 20.7%TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。乳汁中への排泄率は極めて少なく、0.05%TAR であつた。1 及び 2 回目の投与後 24 時間以内に約 21～23%TAR が尿中に排泄されたことから、速やかな吸収及び排泄が示唆された。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

春小麦 (品種名 : Kadett) の種子に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールをアセトニトリルに溶解し、7.97 µg/種子 (通常量) 又は 39.9 µg/種子 (5 倍量) の用量で処理し、処理当日に播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 57 日後に青刈り茎葉が、110 日後に飼料用茎葉が、処理 153 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 15 に示されている。

通常量処理区では、いずれの試料においても残留放射能濃度は 0.03 mg/kg 以下と低かつたので詳細な分析は実施されなかつた。5 倍量処理区では、青刈り茎葉、飼料用茎葉及び収穫期の麦わらの残留放射能 (0.07～0.028 mg/kg) の 75～85%が抽出されたが、その約 50%が水相に留まり、有機溶媒に移行した放射性成分のみの同定を行った。青刈り茎葉及び飼料用茎葉の抽出液からそれぞれ 8 成分、麦わらから 10 成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は青刈り茎葉では M20+M21 及び M17、飼料用茎葉では M17、麦わらでは M28 及び M17 であつた。玄麦中の残留放射能量は少なかつたため分析は実施されなかつた。水溶性画分の残留放射能の同定は実施されていないので全体の同定率は 33%以下であつた。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成と推定された。

(参照 8)

表 15 種子処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

処理区	試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
通常量	青刈り茎葉	0.02		
	飼料用茎葉	0.02		
	麦わら	0.03		
	玄麦	0.008		

5 倍量	青刈り茎葉	0.07	0.4	M20+M21(12.0)、M17(10.9)、M05 ^a (2.1)、 M23(1.5)、M24(1.5)、M08(1.3)、M07(0.6)
	飼料用茎葉	0.09	0.8	M17(6.4)、M20+M21(3.8)、M24(2.5)、 M23(1.8)、M05 ^a (1.5)、M47(0.8)、 M07(0.2)、M25(0.2)
	麦わら	0.28	0.6	M28 ^a (10.6)、M17(6.6)、M21(3.8)、 M24(3.3)、M23(2.9)、M20(2.4)、M47(1.4)、 M25(0.8)、M07(0.4)
	玄麦	0.01		

a: 仮同定

(2) 小麦②

春小麦（品種名：Kadett）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（200 g ai/ha）の10%過剰量（220 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の2回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2回目処理6日後に青刈り茎葉が、26日後に飼料用茎葉が、処理48日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表16に示されている。

青刈り茎葉、飼料用茎葉及び麦わらから13成分が、玄麦からは8成分が同定された。いずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物としてM17が、いずれの部位からも10%TRRを越えて検出された。その他にM08、M20、M21、M24又はM28が比較的多く検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。玄麦中の残留放射能の約40%の非抽出残留物をジアスターゼで処理して14.7%が可溶化されたが、ジクロロメタン層には分配されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化によるM07の生成とその後のイオウの脱離によるM17の生成、②M17のフェニル基の酸化的水酸化によるM20又はM21の生成とM28の生成、③M17のクロロベンジルメチレンの水酸化によるM24の生成とその後のアセチル化によるM25の生成、④未変化のプロチオコナゾール又はM17のトリアゾールの脱離によるベンジルプロピルジオールの生成及びM47の生成と推定された。（参照9）

表 16 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
青刈り茎葉	10.5	3.3	M17(35.4)、M28(8.6)、M07(7.1)、M08(6.9)、M24(4.5)、M05(2.5)、M20(2.4)、M21(1.2)、M23(1.1)、M26(0.1)
飼料用茎葉	8.9	2.6	M17(18.5)、M24(9.4)、M20(8.5)、M21(6.7)、M08(5.1)、M25(4.6)、M07(3.3)、M28(2.6)、M23(1.2)、M05(0.9)、M47(0.7)、M26(0.5)
麦わら	26.7	3.7	M17(22.3)、M07(8.4)、M28(7.3)、M08(6.1)、M24(5.8)、M20(2.9)、M21(2.7)、M25 ^a (2.0)、M47(1.8)、M05(1.3)、M23(1.2)、M26(0.7)
玄麦	0.08	1.0	M17(15.9)、M28(8.4)、M24(2.8)、M05(1.3)、M08(1.3)、M20+M21 ^b (1.1)

a : ベンジルプロピオジオールと明確に分離せず、個別の定量ができなかった。

b : M20 と M21 の含量、明確に分離できなかった。

(3) 小麦③

春小麦（品種名：Butte）に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量の 1.4 倍量に相当する量として合計 470 g ai/ha（1 回目：178 g ai/ha、2 回目：292 g ai/ha）の用量で分けつ初期及び開花期の 2 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、2 回目処理 6 日後に青刈り茎葉が、2 回目処理 26 日後に飼料用茎葉が、2 回目処理 64 日後に麦わら及び玄麦が採取された。

散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物は表 17 に示されている。

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理 [2. (2)] と比べて著量の放射能が玄麦から検出された。

青刈り飼料、飼料用茎葉及び麦わらのいずれにおいても未変化のプロチオコナゾールの残留量は少なく、主要代謝物は M17、M41 又は M42 であった。玄麦では未変化のプロチオコナゾール及び M17 は検出されず、主要代謝物として M41 及び M43 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは作物のいずれの部位からも検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後の糖との抱合化による M28 の生成、③M17 のクロロベンジルメチレンの水酸化による M24 の生成とその後のアセチル化による M25 の生成、④プロチオコナゾール又は M17 のトリアゾールの脱離と M41 の生成、⑤M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。（参照 10）

表 17 散布処理後の小麦における残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
青刈り茎葉	7.96	5.0	M17(18.8)、M41(12.0)、M28 ^a (3.4)、M25(2.9)、M42(2.8)、M39 ^a (2.2)、M26(2.0)M08(2.0)、M32 ^a (1.9)、M43(1.4)、M45(1.0)、M19/M12 の混合画分(0.7)、M42/M43 の混合画分(0.4)
飼料用茎葉	11.2	2.9	M41(24.8)、M17(11.8)、M42(7.6)、M24(6.8)、M28 ^a (6.3)、M43(4.5)、M45(2.0)、M19/M12 の混合画分(2.0)、M42/M43 の混合画分(1.7)、複数成分 ^c (1.7)、M08(1.0)
麦わら	7.94	6.1	M17(8.8)、M42(7.7)、M24(6.2)、M26 ^b (5.5)、M28 ^{a,b} (5.0)、M43(4.6)、M41(4.0)、複数成分 ^c (2.2)、M45(2.1)、M25(2.1)、M44(1.6)、M42/M43 の混合画分(0.7)、M08(0.6)
玄麦	4.97	—	M41(71.1)、M43(19.0)、M42(0.4)

—：検出されず。

a：複数の異性体を含む。

b：酸加水分解抽出液から検出された M26 の量を M28 に加えた。

c：熱水抽出画分に認められ、明確に分離できなかった親化合物、M08、M17、M25、M40、M41 及び M42 の総量。

(4) らっかせい①

らっかせい（品種名：Georgia Green）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量（812 g ai/ha）の 10%過剰量（893 g ai/ha）の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20～22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期（最終処理 21 日後）に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 12 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M37 であり、その他に M15、M16 及び M20 も比較的多く検出された。子実では親化合物は検出されず、約 50%TRR が脂肪酸中に取り込まれた。子実における主要代謝物は M36 及び M37 であった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とその後のイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③ M17 のフェニル基の水酸化及びその後のグルコースとの抱合化による M37 の生成、④M07 のフェニル基の水酸化による M15 の生成及びその後の M16 の生成と推定された。（参照 11）

表 18 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	108	1.8	M17(28.2)、M37(14.1)、M15+M16(7.4)、M20(7.3)、M36(5.2)、M05 ^a (3.2)、M07(2.1)、M21(2.0)、M08(1.6)、M28 ^{a,b} (1.2)
子実 (ヘキサソ 還流抽出)	0.30	—	脂肪酸(42.6)、M37(12.2)、M36(5.4)、M28 ^{a,b} (3.4)、M07(1.5)
子実 (MSPD 法)	0.29	—	脂肪酸(47.8)、M36(9.0)、M37(7.6)、M28(1.0)

— : 検出されず。

a : 仮同定成分。

b : 酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

(5) らっかせい②

らっかせい (品種名 : Georgia Green) に、乳剤に調製した [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量 (812 g ai/ha) の 10% 過剰量 (893 g ai/ha) の用量で、子房柄が土中に入り始めた時期から最初のさやが展開する頃までに、20~22 日間隔で計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期 (最終処理 14 日後) に子実及び茎葉部が採取された。

らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 19 に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 18 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 であり、その他に M20 も比較的多く検出された。子実では未変化のプロチオコナゾールは検出されず、主要代謝物として M41 及び M42 が 10%TRR を越えて検出された。遊離のトリアゾールは茎葉部及び子実からは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化による M07 の生成とイオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の酸化的水酸化による M20 又は M21 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③プロチオコナゾール又は M17 からのトリアゾールの脱離と M41 の生成、④M41 の M42 又は M43 への変換と推定された。(参照 12)

表 19 らっかせいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	47.4	6.6	M17(23.6)、M28 ^{a,b,c} (7.6)、M20(6.6)、M29 ^{a,c} (6.0)、M05 ^a (5.4)、M37(4.2)、M08(3.6)、M21(3.0)、M07(2.7)、M39(1.7)、M15+M16 ^c (1.5)、M45(1.5)、M41(1.2)、M43(0.7)、M42(0.6)、M44 ^a (0.5)
子実 (MSPD 法)	1.40	—	M41(47.8)、M42(24.5)、M17(6.2)、脂肪酸(3.0)、M43(1.2)

—：検出されず。

a：仮同定成分。

b：酸加水分解中に検出された脱チオ-ヒドロキシを含む。

c：複数の異性体の含量。

(6) てんさい①

てんさい (品種名：Holly Hybrids) に、フロアブル剤に調製した [phe-¹⁴C] プロチオコナゾールを推奨使用量 (単回推奨使用量：200 g ai/ha) の 1.44 倍量 (4 回合計で 1,150 g ai/ha) の用量で収穫 49、35、21 及び 7 日目の計 4 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期 (最終処理 7 日後) に茎葉部及び根部を採取した。

てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表 20 示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む 8 成分が同定された。茎葉部の主要代謝物は M17 及び M36 であり、その他に M12 及び M13 が比較的多く (含量で 10%TRR) 検出された。根部からは親化合物は検出されず、2 種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物は M17 (57.3%TRR) であった。

主要代謝経路は、①イオウの脱離による M17 の生成、②M17 のフェニル基の水酸化による M26 の生成とその後のグルコースとの抱合化による M28 の生成、③M26 から M36 への代謝と推定された。(参照 13)

表 20 てんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	4.33	7.5	M17(28.8)、M36 ^a (10.5)、M12 ^a (8.1)、M28 ^a (5.1)、M08(2.0)、M13 ^a (1.9)、M24(1.6)
根部	0.12	—	M17(57.3)、M08(2.5)

—：検出されず。

a：仮同定成分、複数の異性体を含む。

(7) てんさい②

てんさい(品種名: Holly Hybrids)に、フロアブル剤に調製した[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを推奨使用量(単回推奨使用量: 200 g ai/ha)の1.45倍量(4回合計で1,160 g ai/ha)の用量で収穫49、35、21及び7日目の計4回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として成熟期(最終処理7日後)に茎葉部及び根部が採取された。

散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物は表21に示されている。

茎葉部から未変化のプロチオコナゾールを含む13成分が同定された。茎葉部の主要代謝物はM17及びM36であり、その他にM12及びM28が比較的多く検出された。根部からは未変化のプロチオコナゾールは検出されず、4種類の代謝物が検出された。根部の主要代謝物はM17及びM41が10%TRRを越えて検出された。遊離のトリアゾールは検出されなかった。

主要代謝経路は、①イオウの酸化によるM07の生成とイオウの脱離によるM17の生成、②M17のフェニル基又はベンジルの水酸化によるM26の生成とその後のグルコースとの抱合化によるM28の生成、③M26からM36への代謝、④M41のM42への変換と推定された。(参照14)

表21 散布処理後のてんさいにおける残留放射能濃度及び代謝物

試料	残留放射能濃度 (mg/kg)	プロチオコナゾール (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉部	5.15	5.1	M17(19.2)、M36 ^{a,b} (9.9)、M28 ^a (6.5)、M12 ^{a,b} (6.1)、M45+M46(5.1)、M07(4.0)、M42(4.0)、M44 ^b (3.8)、M08(2.0)、M41(1.6)、M26(1.2)
根部	0.13	—	M41(29.3)、M17(25.5)、M36 ^{a,b} (5.4)、M08(1.5)

—: 検出されず。

a: 仮同定成分。

b: 複数の異性体を含む。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、砂壤土(ドイツ)及びシルト質埴壤土(米国)に、0.267 mg/kgとなるように添加し、暗条件下、20°Cで最長120日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表22に示されている。

いずれの土壌においても、抽出放射能は経時的に減少した。それに伴い、未抽出残留物及び¹⁴CO₂が増加した。未抽出残留物は処理14日後に最大(約41~45%TRR)となった後、試験終了時には減少したことから、未抽出残留

物も分解を受ける可能性が示唆された。

未変化のプロチオコナゾールは、処理直後の約 82%TAR から速やかに減少し、1 日後には 40%未満まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 であった。M17 は親化合物の減少に伴って速やかに増加し、処理 3 日後には最大約 20~40%TAR まで増加した。未変化のプロチオコナゾールは処理 3 日後以降も減少したが、M17 の量は増加しなかったことから、M17 も土壤中ですべてに分解を受けることが推定された。少量分解物として M06、M07 及び M08 が同定された。これらの分解物も試験期間中のいずれかの時点まで増加後、120 日後には減少した。

プロチオコナゾールの推定半減期は、砂壤土で 1.2 日、シルト質埴壤土で 21 日と算出された。(参照 15)

表 22 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壌	砂壤土		シルト質埴壤土	
	1	120	1	120
処理後日数 (日)				
総抽出放射能	62.0	57.3	64.6	44.9
親化合物	15.2	3.1	38.8	10.5
M06	3.8	1.7	3.4	1.5
M07	—	3.0	—	3.8
M08	<0.1	1.7	0.5	2.4
M17	38.6	42.3	15.0	18.5
M26	—	1.4	—	2.2
¹⁴ CO ₂	0.4	4.1	<0.1	5.5
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.6	35.6	30.7	46.2

—: 検出されず

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は[tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、シルト(ドイツ)及び壤質砂土(米国)に 0.267 mg/kg となるように添加し、暗条件下、20°C で最長 365 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 23 に示されている。

いずれの土壤においても、抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って未抽出残留物及び ¹⁴CO₂ が増加した。¹⁴CO₂ の生成量は、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区の方が[tri-¹⁴C]プロチオコナゾール処理区より多かった。

未変化のプロチオコナゾールは、いずれの土壤でも処理直後の 73~96%TAR から速やかに減少し、1 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満まで、壤質砂土では約 50%TAR まで減少した。好氣的土壤中における主要分解物は M17 及び M06 であった。M17 は未変化のプロチオコナゾールの減少に伴って速やかに増加し、処理 7 日後にはシルト土壤で約 50%TAR、壤質砂土で

約 30%TAR まで増加した。その後は徐々に分解を受け、処理 365 日後にはシルト土壌で 10%TAR 未満、壤質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。M06 はシルト土壌で処理 1 日後 (11~13%TAR)、壤質砂土で処理 7 日後 (14~15%TAR) に最大となったが、処理 365 日後には 10%TAR 未満まで減少した。少量分解物として M07 及び M08 も同定された。

プロチオコナゾールの推定半減期は、シルト土壌で約 0.3 日、壤質砂土で約 1 日と算出された。(参照 16)

表 23 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

土壌 標識体	シルト				壤質砂土			
	[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[phe- ¹⁴ C] プロチオコナゾール		[tri- ¹⁴ C] プロチオコナゾール	
処理後日数 (日)	1	365	1	365	1	365	1	365
総抽出放射能	68.4	25.0	68.7	33.4	74.3	47.9	76.3	54.1
親化合物	7.9	<2.0	9.0	5.9	46.3	2.3	52.1	4.6
M06	11.3	2.8	12.8	3.1	6.6	7.1	6.4	7.6
M07	—	3.1	—	3.3	—	<2.0	—	2.3
M08	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0	—	<2.0
M17	39.8	6.3	38.8	6.1	14.3	21.9	11.7	23.7
M20	<2.0	<2.0	<2.0	—	—	<2.0	—	<2.0
M23	<2.0	2.9	<2.0	2.3	—	<2.0	—	<2.0
M40	/	/	—	—	/	/	—	<2.0
M50	—	<2.0	/	/	—	<2.0	/	/
¹⁴ CO ₂	0.2	17.9	<0.1	5.3	0.1	6.1	<0.1	0.7
揮発性有機物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	28.2	47.3	30.3	56.4	20.6	38.2	22.1	42.8

— : 検出されず

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 4 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25℃で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは 7 日間の試験期間中ほとんど分解せず、いずれの pH でも試験終了時の残存量は 90%TAR 以上であり、加水分解に対して安定であった。pH 4 の酢酸緩衝液では M17 が僅かに増加した (処理 0 日で 2.2%TAR、処理 7 日後で 5.3%TAR)。(参照 17)

(2) 水中光分解試験

pH 7 のリン酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾール又は [tri-¹⁴C]プロチオコナゾールを、4.5 mg/L となるように添加した後、25℃で 18 日間キセノ

ン光（平均光強度：750 W/m²、波長：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロチオコナゾールは人工光照射で比較的速やかに分解し、照射 11 日後には 1% TAR 未満まで減少した。プロチオコナゾールの分解と共に M17 が増加し、照射 11 日後に最大（54～56% TAR）となり、その量は試験終了時までほとんど変わらなかった。M49 も照射 11 日後に最大（10～13% TAR）となり、その後減少した。その他に [tri-¹⁴C] プロチオコナゾールに特有な分解物として、M40 が照射 18 日後に最大 11.9% TAR 検出された。いずれの標識体処理においても、少量の ¹⁴CO₂（0.5～3% TAR）が生成された。

プロチオコナゾールの水中光分解における推定半減期は 47 時間と算出された。（参照 18）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、穀類等を用いて、プロチオコナゾール及び代謝物 M17 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、プロチオコナゾールを代謝物 M17（脱チオ）に変換した後に分析しており、残留値を両成分の合量で示した。

結果は別紙 3 に示されている。プロチオコナゾール及び代謝物 M17 の合量の最大残留値は、最終散布 8 日後に収穫したえんどうまめ（種子）の 0.68 mg/kg であった。（参照 19、90、91）

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛①

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に、プロチオコナゾールを飼料中濃度 9.9、29.5 及び 99.8 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、4、8、12、16、18、20、22、24、26 及び 28 日後に乳汁を、と殺時に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、プロチオコナゾール、代謝物 M09 及び M17 を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4（1）に示されている。（参照 20）

② 乳牛②

乳牛 10 頭（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に代謝物 M17 を飼料中濃度 4、

25 及び 100 ppm に相当する用量で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、投与開始 3、5、7、10、12、14、17、19、21、24、26、27 及び 28 日後に乳汁を採取し、最終投与 15～17 時間後にと殺して、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、残留試験が実施された。泌乳ヤギを用いた代謝試験の結果を考慮し、M17、M20 及び M21、並びにそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体を分析対象化合物とした。

乳汁中残留放射能濃度の推移及び臓器・組織における残留値は別紙 4 (2) に示されている。(参照 21)

7. 原体を用いた毒性試験

(1) 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

プロチオコナゾール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 22～24)

表 24 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	下痢、活動性低下 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	皮膚発赤、痂皮 (雌) 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		粗毛、立毛、呼吸緩徐、負荷呼吸、 鼻汁、活動性低下 死亡例なし
		>4.99	>4.99	

*：溶媒として 2% Cremophor EL 水溶液を用いた。

② 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、200、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5% MC+0.4% Tween80 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

一般状態及び機能観察総合検査 (FOB) において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄において、軟便とそれに関連したと思われる肛門周囲の汚れが認められた。また、750 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌において、自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。

死亡率、体重変化、剖検及び病理組織学的検査（神経組織）においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で軟便及び肛門周囲の汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 25）

（3）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Himalayan ウサギ（一群雄 3 匹）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 26、27）

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 28）

（4）亜急性毒性試験

① 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間を設定した。また、各群雌雄各 5 匹を衛星群とし、投与開始 4 週後に免疫学的検査に供された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

肝薬物代謝酵素の測定において、ALD が雄の全投与群で、ECOD 及び EH が雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、毒性学的意義は不明であった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大等、雌で肝絶対及び比重量²増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・T.Chol 増加 ・尿中蛋白濃度増加 ・EH、ECOD 及び UDP-GT 増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大 ・腎好塩基性尿細管（増悪化） 	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・T.Chol 増加、TG 減少 ・尿中蛋白濃度増加 ・EH 増加 ・肝絶対及び比重量増加
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

② 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

肝薬物代謝酵素測定において、雌では 25 mg/kg 体重/日投与群においても、ECOD、EROD、ALD 及び GST の増加が認められたが、肝臓の病理組織学的検査で形態学的な変化を伴っていないことから、その毒性学的意義は不明であった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大、肝細胞細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Alb 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝小葉構造明瞭化、肝腫大 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ GST 及び UDP-GT 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞限局性壊死、門脈周囲性肝細胞脂肪化
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ECOD、EROD 及び EH 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ECOD、EROD 及び GST 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、肝細胞肥大
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100、及び 300 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 300 mg/kg 体重/日投与群はさらに雌雄各 4 匹を回復群とし、90 日間投与した後、8 週間の休薬期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

肝臓及び腎臓中の薬物代謝酵素測定において、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓中の ALD 活性、同群の雌で腎臓中の EH 活性の減少が認められたが、毒性学的意義は不明であった。

病理組織検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群及び回復群に認められた腎臓の病変は、腎皮質、時に髓質にかけて限局性から多発性の間質の線維化を伴う慢性的な炎症像を示した。多くの病巣には炎症性細胞浸潤がみられ、隣接する尿細管に時として代償性と考えられる過形成様の変化を呈した。

被膜に隣接する病巣は肉眼的にはのう胞として観察された。

回復群においては、主群で認められたほとんどの変化は回復したが、腎臓の形態学的変化については回復が認められなかった（腎のう胞：雄1例、慢性間質性腎炎：雄2例、雌1例）。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で間質性腎炎（急性及び慢性）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 及び GGT 増加、T₄減少 ・肝及び腎比重量増加 ・腎のう胞（主群 1 例、回復群 2 例） ・腎のう胞（皮質）、腎尿細管上皮変性（上皮細胞肥大及び核濃縮を伴う融解） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、ALP 及び GGT 増加、T₄減少 ・肝、腎及び胸腺比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝 EH 増加 ・間質性腎炎（急性及び慢性）
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で着色尿、自発運動量及び移動運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 32）

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・口腔周囲着色	・口腔周囲着色
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿、腹部表面汚れ ・体重増加抑制 ・自発運動量及び移動運動量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿、腹部表面汚れ ・自発運動量及び移動運動量減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

⑤ 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮〔原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週（投与 3 週間まで）及び 7 日

／週（投与第4週）] 投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された
 いずれの検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。
 本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重
 /日であると考えられた。（参照33）

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各20匹）を用いた強制経口（原体：0、5、50
 及び750 mg/kg 体重/日、7日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による1
 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表29に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、肝細胞
 細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg 体重/日
 であると考えられた。（参照34）

表29 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加、流涎 ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量増加 ・ Hb 減少 ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及び Cre 増加、TP 及び Alb 減少、T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿比重、尿中蛋白濃度及び尿 pH 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿行動増加、流涎 ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量増加 ・ ALP、T.Bil、T.Chol、BUN、及び Cre 増加、Glu 及び T₄ 減少 ・ 尿量増加、尿 pH 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 盲腸拡張、胃漿膜肥厚、腸間膜リンパ節のう胞、腎表面粗造 ・ 肝細胞細胞質好酸性化、慢性腎症増悪化、膀胱上皮過形成、限局性膀胱炎
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

② 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、5、40 及び
 125 mg/kg 体重/日、5日/週、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与
 による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、腎慢性炎
 症等、雌で腎結晶様物質沈着が認められたので、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35）