

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

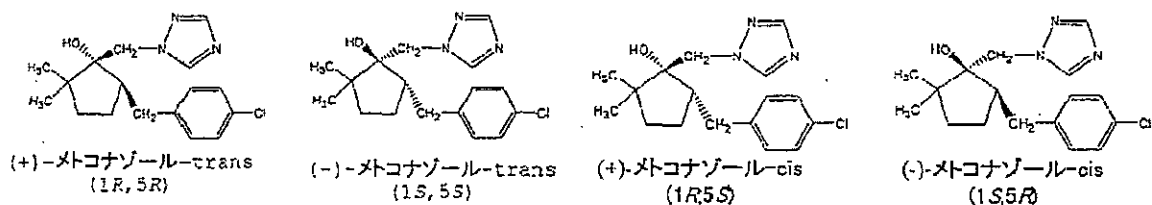
4. 分子式

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*S*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ベンチル環 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含量) 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

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 (%)								
排泄先	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール				2		1~2		
M1		14		15~21		12~13		8~16
M12	3	12	2~7	6~11	1~8	10~14	1~8	
M19		6		8		2~9		
M20	5							12
M12/M13								16~17

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によるカルボン酸 (M12) の生成と考えられた。(参照 7~10、69)

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を出穂期に1回、135g ai/haでコムギ(品種:農林61号)に散布後、施用直後に茎葉部を、登熟期(56日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝こを含む)、籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とし、コムギにおける植物体内運命試験が実施された。

施用直後の茎葉部、登熟期の麦わら、籾殻及び穀粒の総残留放射能(TRR)は2.8~3.0mg/kg、6.3~8.8mg/kg、3.0~4.3mg/kg、0.017~0.14mg/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。施用直後の茎葉部、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、64%TRR(0.088mg/kg)及び17%TRR(0.024mg/kg)検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性残留物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無いと考えられた。

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

小麦（品種：Avalon）を用いた圃場での代謝試験が実施された。Tri-¹⁴C・メトコナゾール⑩及びCyc-¹⁴C・メトコナゾール⑩をそれぞれ370g/ha、360g/ha散布した。Tri-¹⁴C・メトコナゾール処理区では、穀粒中に0.66 mg/kgの残留放射能が検出された。主要残留物はM35が0.46mg/kgとM34が0.16 mg/kgであった。麦わらの総残留放射能(6.33mg/kg)のうち10%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は、0.074mg/kgと微量であった。麦わら中の残留放射能(5.88mg/kg)としてメトコナゾールが1.9mg/kg、M11及びM21がおのおの0.6mg/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させ塗布し、ミカンにおける代謝試験の予備実験が行われた。

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。処理直後の残留放射能は0.26~0.28mg/kg、28日後0.24~0.28mg/kg、49日後0.36~0.39 mg/kgであった。葉では処理直後8.0~12.4mg/kg、28日後8.4~11.8mg/kg、49日後では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、放射能の49~53%TRRは果皮に残留し、果肉には1%TRRが浸透した。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が非抽出であった。果肉では1.1%TRRが抽出され、0.2%TRRが非抽出であった。49日後の果実の主要残留物はメトコナゾールであり、63~64%TRRが検出された。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%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間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)に1回、200g ai/haで温州ミカン(品種：早生温州)に散布し、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、ミカンにおける植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉から回収された放射能の推移は表3のとおりであった。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、散布後56日で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、散布後56日で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、個々の量はいずれも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無いと考えられた。

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による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(果実又は葉中の総残留放射能に対する割合%)

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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

Tri-¹⁴C-メトコナゾール⑩及びCyc-¹⁴C-メトコナゾール⑮を用いて、国内の軽埴土に乾土あたり0.25mg/kgの濃度で添加後、好氣的条件下、25±2℃の暗所で196日間インキュベーションしてメトコナゾールの土壤中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は196日後に総処理放射能(TAR)の49~60%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(Cyc-¹⁴C-メトコナゾール)%TARであった。メトコナゾールは処理後84日までに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相の半減期は14~22日、第2相の半減期は478~711日であり、全体としての土壌中半減期は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(*trans/cis*)は、初期の5~6分の1から196日後3~4分の1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日後でも処理量の90%以上のメトコナゾールが残存していたことから、メトコナゾールの土壌中で分解消失は主に微生物活性によるものと考えられた。(参照15)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壌土に400g ai/ha相当量(385 μg/ポット)のTri-¹⁴C-メトコナゾール⑰を添加し、120日間グロースチャンバー内で試験が行われた。120日後の土壌から240 μg(62.3% TAR)の放射能が抽出された。このうち、142 μg(36.9% TAR)が、メトコナゾールであった。ラジオLC-MSによる分画から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に 2 箇所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二酸化炭素の発生が多い) 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

土壌吸着試験を 4 種類の土壌(2 種類の埴壤土(国内及び米国)、シルト質埴壤土(米国)、砂土(国内))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行われた。

Freundlich の吸着係数を有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{FOC} 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 pH4.0(0.05M クエン酸緩衝液)、pH7.0(0.05M リン酸緩衝液)、pH9.0 (0.05M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に濃度 4mg/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、メトコナゾールの水中加水分解試験 (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% 以上であった。(参照 18)

(2) 水中光分解運命試験

Tri-¹⁴C-メトコナゾール®を pH7.1 の蒸留水及び pH8.1 の自然水に濃度 5mg/L になるように加え、25.2±0.2℃で 14 日間キセノン光照射 [300~800nm の範囲で 43.1W/m² (測定波長: 300~400nm) : 太陽光照射 [東京、春 (4~6 月)] 77.6 日間に相当] し、メトコナゾールの水中光分解試験が行われた。

14 日後の蒸留水及び自然水中に 72~73% TAR のメトコナゾールが残存した。分解物として M20、M39 及び M38 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で 6.7% TAR (14 日後)、2.9% TAR (3 日後) 及び 3.5% TAR (5 日後)、自然水で 3.8% TAR (14 日後)、5.1% TAR (3 日後) 及び 3.3% TAR (5 日後) であった。その他 5 種類の分解物が未同定物質として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、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、洪積埴壤土を用いてメトコナゾール (*cis* 体及び *trans* 体の含量) 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。その結果は表4のとおりであり、メトコナゾールの推定半減期は12~38日であった。なお、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

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験	0.09mg/kg	火山灰壤土	38日
		洪積埴壤土	12日
圃場試験	135g 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

コムギ、ミカン、夏ミカン、カボス、スダチ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 (コムギ) 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、コムギについては、溶媒下粉碎抽出した試料を酢酸エチル/ヘキサンに転溶後、ケイソウ土・シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフィーでcis体及びtrans体を別々に定量し、それらの和をメトコナゾールの残留濃度とした。また、カンキツ類については、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しガスクロマトグラフィーで分析するものであった。

メトコナゾールの最大残留値は、250g ai/ha で2回散布し、最終散布後1日目に収穫したミカンの果皮の1.08mg/kgであったが、7日目、14日目にはそれぞれ0.78mg/kg、0.63mg/kgと減衰した。代謝物M11、M21及びM30はいずれの試料からも検出されなかった。(別紙4) (参照21、22)

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を表5に示した。なお、本推定摂取量の算定は、予想される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、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 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.020	116.8	2.3	82.3	1.6	123.4	2.5	83.4	1.7
ミカンを除くかんきつ	0.07	2.5	0.18	1.5	0.11	3.5	0.25	2.3	0.16
合計			2.48		1.71		2.75		1.86

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