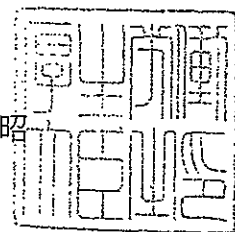




厚生労働省発食安0115第5号
平成22年1月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

プロチオコナゾール

平成 22 年 5 月 28 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 22 年 1 月 15 日付け厚生労働省発食安 0115 第 5 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロチオコナゾールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

2

3

プロチオコナゾール

(別添)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づく残留基準の新規の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プロチオコナゾール [Prothioconazole (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

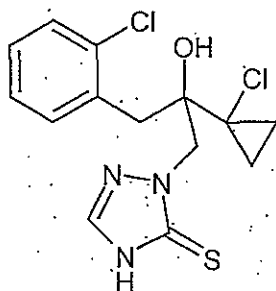
トリアゾリンチオン構造を有する殺菌剤である。他のトリアゾール系殺菌剤と同様に脂質生合成経路中の2,4-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{15}Cl_2N_3OS$
分子量	344.3
水溶解度	0.005 g/L (pH 4, 20°C) 0.3 g/L (pH 8, 20°C) 2.0 g/L (pH 9, 20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.05$ (非緩衝液, 20°C) $\log_{10}Pow = 4.16$ (pH 4, 20°C) $\log_{10}Pow = 3.82$ (pH 7, 20°C) $\log_{10}Pow = 2.00$ (pH 9, 20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

本剤については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」(平成16年2月5日付け食安発第0205001号)に基づき、小麦、大麦、大豆、らっかせい、小豆類、えんどう、その他の豆類、てんさい、なたね、乳、牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、牛の食用部分、豚の肝臓、豚の腎臓、豚の食用部分、山羊の筋肉、山羊の脂肪、山羊の肝臓、山羊の腎臓、山羊の食用部分、羊の筋肉、羊の脂肪、羊の肝臓、羊の腎臓、羊の食用部分、馬の筋肉、馬の脂肪、馬の肝臓、馬の腎臓、馬の食用部分、家きんの肝臓に係る残留基準の設定が要請されている。

海外での使用方法(米国)

480 g/L プロチオコナゾールフロアブル

作物	適用病害名	1回あたりの使用量	栽培期間中総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
小麦	<i>Puccinia recondita</i> <i>Pyrenophora tritici-repentis</i> <i>Septoria tritici</i> <i>Fusarium</i> spp.	0.31~0.42 L/ha	0.68 L/ha	収穫30日前まで	1回以内	散布
大麦	<i>Cochliobolus sativus</i> <i>Pyrenophora teres</i> <i>Rhynchosporium secalis</i>	0.20~0.31 L/ha	0.68 L/ha	収穫32日前まで	2回以内	
	<i>Fusarium</i> spp.	0.31~0.42 L/ha				
だいず	アジアさび病 うどんこ病	0.18~0.22 L/ha	0.66 L/ha	収穫21日前まで	3回以内	
豆類(乾燥子実、だいずを除く)	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>					
レンズマメ ヒヨコマメ	<i>Ascochyta rabiei</i> <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> <i>Ascochyta</i> LIB. spp.	0.31~0.42 L/ha	1.2 L/ha	収穫7日前まで	3回以内	

480 g/L プロチオコナゾールフロアブル (つづき)

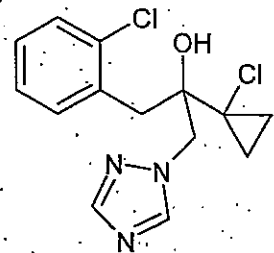
作物	適用病害名	1回あたりの使用量	栽培期間中総使用量	使用時期	使用回数	使用方法
らっかせい	<i>Leptosphaeria avenaria</i> f. sp. <i>Leptosphaerulina crassiasca</i> <i>Mycosphaerella arachidis</i> <i>Mycosphaerella berkeleyi</i> <i>Puccinia arachidis</i> <i>Calonectria crotalariae</i> <i>Rhizoctonia</i> DI. spp. <i>Sclerotium rolfsii</i> SACC.	0.37~0.42 L/ha	1.7 L/ha	収穫14日前まで	4回以内	散布
てんさい	うどんこ病 褐斑病 根腐病	0.31~0.42 L/ha	1.2 L/ha	収穫7日前まで	3回以内	
なたね	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0.31~0.42 L/ha	0.83 L/ha	収穫36日前まで	2回以内	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

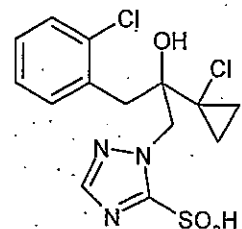
- ・ プロチオコナゾール
- ・ 2-(1-クロロシクロプロピル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール(以下、代謝物M17という。)



【代謝物M17】

② 分析法の概要

均質化した試料にメタノール、30%過酸化水素水及び炭酸水素ナトリウムを加え、65±2℃に加熱し、2時間保つ。この操作により、プロチオコナゾールは代謝物M07及び代謝物M17の混合物に変換される(変換率は一定でない)。溶液を室温まで冷却後、安定同位体(¹³C₂、¹⁵N₃)で標識した代謝物M07及び代謝物M17を含む内部標準溶液を加え、C18カラムに通して得られた溶液を等量の1%酢酸溶液と混合し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計(HPLC-MS/MS)で定量し



【代謝物M07】

た。

分析の過程で、プロチオコナゾールは代謝物M07及び代謝物M17に変換されるため、プロチオコナゾール、プロチオコナゾール由来の代謝物M07及び代謝物M17と、もともと代謝物M07及び代謝物M17として残留しているものが三成分の含量として定量される。

作物残留試験の結果及び定量限界については、定量された代謝物M17含量に換算係数1.1を用いてプロチオコナゾールに換算した。

定量限界：0.02 ppm～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

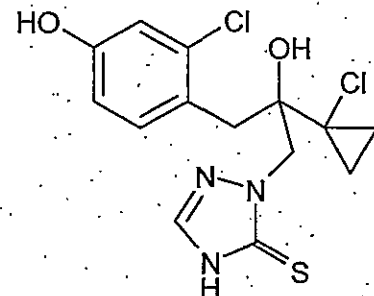
海外で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. 乳牛における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プロチオコナゾール
- ・ 代謝物M17
- ・ 2-[2-(1-クロロシクロプロピル)-3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン
(以下、代謝物M09という。)



【代謝物M09】

② 分析法の概要

試料にL-システイン塩酸塩、水及び塩酸を加えた後、内部標準物質として安定同位体で標識した標準品 ($[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3]$ プロチオコナゾール、 $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物M17及び $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物M09)を加え、得られた溶液を2時間加熱還流して加水分解した。酸加水分解後、ジクロロメタン/アセトン混液 (3/2, v/v) で2回分配した。有機層にL-システイン塩酸塩水溶液を加えた後、水層のみになるまで濃縮後、アセトニトリルと水を加えて定容し、ろ過した後、液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS/MS) で定量した。

定量限界：

(筋肉) プロチオコナゾール、代謝物M09：0.01ppm、代謝物M17：0.002ppm

(脂肪) プロチオコナゾール：0.012ppm、代謝物M09：0.008ppm、

代謝物M17：0.005ppm、

(腎臓) 各成分とも0.003ppm

(肝臓) プロチオコナゾール、代謝物M09：0.001ppm、代謝物M17：0.003ppm

(乳) プロチオコナゾール、代謝物M09:0.003ppm、代謝物M17:0.001ppm

(2) 残留試験の概要と結果

乳牛10頭(処理群各3頭、無処理群は1頭)に対し、飼料中濃度にしてプロチオコナゾール9.9 ppm、29.5 ppm及び98.4 ppm相当を含有するゼラチンカプセルを29日間にわたって摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中のプロチオコナゾール、代謝物M09及び代謝物M17並びにこれらの抱合体を測定した。また、乳については、投与開始後0、4、8、12、16、18、20、22、24、26及び28日目の各日朝夕に搾乳したものを測定した。結果については表1参照。

表1. 組織中の最大残留 (ppm)

	9.9 ppm 投与群	29.5 ppm 投与群	98.4 ppm 投与群
筋肉		0.004	0.009
脂肪	<0.012	0.019	0.090
肝臓	0.123	0.303	1.005
腎臓	0.079	0.243	1.155
乳		<0.003	0.006

上記の結果に関連して、米国及びカナダにおいては畜牛における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^註) を20 ppmとしている。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB): 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

5. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途、代謝試験が実施されている。

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ プロチオコナゾール
- ・ 代謝物M17

③ 分析法の概要

試料にL-システイン塩酸塩、水及び塩酸を加えた後、内部標準物質として安定同位体で標識した標準品 ($[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3]$ プロチオコナゾール及び $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{C}_3]$ 代謝物M17)を加え、得られた溶液を2時間加熱還流して加水分解した。酸加水分解後、ジクロロメタン/アセトン混液 (3/2, v/v) で2回分配した。有機層にL-システイン塩酸塩水溶液を加えた後、水層のみになるまで濃縮後、アセトニトリルと水を加えて定容し、ろ過した後、高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (HPLC-MS/MS) で定量した。

定量限界: 各成分とも0.01 ppm

(2) 代謝試験の概要と結果

¹⁴Cで標識したプロチオコナゾールを飼料中濃度として171 ppmあるいは163 ppmに相当する量を0.5%トラガカント水溶液に懸濁させ、産卵鶏に対して3日間経口投与し、鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓中に含まれるプロチオコナゾールと関連代謝物を測定した。

プロチオコナゾール及び代謝物M17ならびにこれら両化合物の抱合体の残留濃度は、筋肉で0.018~0.031 ppm、脂肪で0.14~0.29 ppm、肝臓で1.7~1.8 ppmであり、鶏卵では0.014~0.017 ppmであった。

また、上記の結果に関連して、米国ではMTDBを0.455 ppmと評価しており、この値から算出されるプロチオコナゾール及び代謝物M17ならびにこれら両化合物の残留は筋肉、脂肪及び鶏卵には認められないと推測している。MTDBでの肝臓における推定濃度は0.005 ppmであったが、代謝試験濃度が高濃度で実施されていることから、肝臓については両測定化合物の定量限界の和を残留基準値とすることが適切とされている。

6. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年6月2日付け厚生労働省発食安第0602004号により食品安全委員会あて意見を求めたプロチオコナゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている

無毒性量：1.1mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 代謝物M17の慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.011 mg/kg 体重/day

7. 諸外国における状況

2008年にJMPRにおける毒性評価が行われADIが設定されている。国際基準が設定されている。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU、オーストラリアにおいては穀類及び畜産物に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロチオコナゾール及び代謝物M17

(ただし、畜産物においてはこれら2化合物の抱合体を含む)

代謝物M07は親水性が高く毒性が低いこと及び残留量が少量であることから、規制対象物質としては、プロチオコナゾール及び代謝物M17とすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてプロチオコナゾール（親化合物）及び代謝物M17と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までプロチオコナゾールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	6.5
幼小児 (1~6歳)	14.2
妊婦	5.7
高齢者 (65歳以上)	6.1

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。なお、高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

プロチオコナゾール 海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	
小麦 (玄麦)	17	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.25~0.30 L/ha 2回目: 0.41~0.44 L/ha 散布	2回	36, 40, 46, 50日 圃場A: <0.02 (2回, 36日) (#) (注)
					35, 39, 44, 49日 圃場B: <0.02 (2回, 35日) (#)
					42日 圃場C: <0.02 (#)
					42日 圃場D: <0.02 (#)
					41日 圃場E: <0.02 (#)
					38日 圃場F: <0.02 (#)
					10日 圃場G: <0.02 (#)
					35日 圃場H: <0.02 (#)
					33日 圃場I: <0.02 (#)
					43日 圃場J: <0.02 (#)
					39日 圃場K: <0.02 (#)
					46日 圃場L: <0.02 (#)
					32日 圃場M: <0.02 (#)
					42日 圃場N: <0.02 (#)
					43日 圃場O: <0.02 (#)
					42日 圃場P: <0.02 (#)
					37日 圃場Q: <0.02 (#)
小麦 (玄麦)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.25~0.30 L/ha 2回目: 0.41~0.44 L/ha 散布	2回	42日 圃場A: <0.02 (#)
					42日 圃場B: <0.02 (#)
					57日 圃場C: <0.02 (#)
					30日 圃場D: 0.05 (#)
					47日 圃場E: <0.02 (#)
					49日 圃場F: <0.02 (#)
					55日 圃場G: <0.02 (#)
					48日 圃場H: <0.02 (#)
					53日 圃場I: <0.02 (#)
					43日 圃場J: 0.04 (#)
					57日 圃場K: <0.02 (#)
					38日 圃場L: <0.02 (#)
					43日 圃場M: <0.02 (#)
					31日 圃場N: 0.04 (#)
					35日 圃場P: <0.02 (#)
					30日 圃場Q: 0.05 (#)
					大麦 (玄麦)
42日 圃場B: <0.02					
48日 圃場C: 0.09					
71日 圃場D: 0.07					
33日 圃場E: <0.02					
36日 圃場F: 0.04					
43日 圃場G: <0.02					
43日 圃場H: <0.02					
44日 圃場I: 0.03					
57日 圃場J: <0.02					
大麦 (玄麦)	10	480 g/L フロアブル	設定使用量 1回目: 0.26 L/ha (0.123 kg ai/ha) 2回目: 0.42 L/ha (0.202 kg ai/ha) 実際の使用量 1回目: 0.26~0.29 L/ha 2回目: 0.40~0.44 L/ha 散布	2回	36, 39, 45, 49日 圃場A: 0.04 (2回, 39日)
					36日 圃場B: 0.14
					32日 圃場C: 0.15
					43日 圃場D: 0.06
					65日 圃場E: 0.03
					48日 圃場F: <0.02
					43日 圃場G: <0.02
					34日 圃場H: <0.02
					71日 圃場I: <0.02
					71日 圃場J: <0.02
					52日 圃場K: <0.02
					47日 圃場L: <0.02
					33日 圃場M: <0.02
					30日 圃場N: 0.07 (#)
					36日 圃場O: 0.11

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
だいず (種子)	20	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	21, 28, 35日	圃場A: <0.05
					27, 34日	圃場B: <0.05 (3回, 27日)
					21日	圃場C: <0.05
					20日	圃場D: 0.06 (#)
					21日	圃場E: <0.05
					21日	圃場F: 0.06
					23日	圃場G: 0.07
					19日	圃場H: <0.05 (#)
					19日	圃場I: <0.05 (#)
					21日	圃場J: <0.05
					19日	圃場K: <0.05 (#)
					21日	圃場L: <0.05
					20日	圃場M: 0.12
					19日	圃場N: <0.05 (#)
19日	圃場O: <0.05 (#)					
21日	圃場P: <0.05					
21日	圃場Q: <0.05					
20日	圃場R: <0.05 (#)					
21日	圃場S: <0.05					
21日	圃場T: <0.05					
だいず (種子)	1	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.31 L/ha (0.15 kg ai/ha) 実際の使用量 0.30~0.33 L/ha 散布	3回	20日	圃場A: <0.05 (#)
えんどう豆 (種子)	6	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.34 (3回, 21日)
					7日	圃場B: 0.12
					7日	圃場C: 0.11
					7日	圃場D: <0.05
					7日	圃場E: <0.05
					7日	圃場F: <0.05
えんどう豆 (種子)	7	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 15, 22日	圃場A: <0.05
					7日	圃場B: <0.05
					7日	圃場C: <0.05
					7日	圃場D: <0.05
					7日	圃場E: <0.05
					7日	圃場F: 0.59
					8日	圃場G: 0.66
小豆類 (種子)	8	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.50 L/ha 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.08
					7日	圃場B: <0.05
					8日	圃場C: <0.05
					7日	圃場D: <0.05
					7日	圃場E: <0.05
					7日	圃場F: 0.25
					7日	圃場G: <0.05
					7日	圃場H: <0.05
小豆類 (種子)	2	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.50 L/ha 散布	3回	8日	圃場A: <0.05
					7日	圃場H: 0.13
らっかせい	12	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	4回	14, 21, 28日	圃場A: <0.02
					14日	圃場B: <0.02
					13日	圃場C: <0.02 (#)
					13日	圃場D: <0.02 (#)
					15日	圃場E: <0.02
					14日	圃場F: <0.02
					15日	圃場G: <0.02
					15日	圃場H: <0.02
					14日	圃場I: <0.02
					14日	圃場J: <0.02
14日	圃場K: <0.02					
15日	圃場L: <0.02					

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) (注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		
てんさい	12	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.41~0.44 L/ha 散布	3回	7, 13, 20, 27日	圃場A: 0.16
					6, 14日	圃場B: 0.17 (3回, 6日) (#)
					6, 14日	圃場C: <0.05 (3回, 6日) (#)
					7, 14日	圃場D: <0.05
					6, 14日	圃場E: <0.05 (3回, 6日) (#)
					7, 14日	圃場F: <0.05
					7, 14日	圃場G: <0.05
					7, 14日	圃場H: <0.05
					7, 14日	圃場I: 0.10
					7, 14日	圃場J: 0.07
					7, 14日	圃場K: 0.05
					7, 14日	圃場L: <0.05
なたね (種子)	6	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	50, 54, 59, 64日	圃場A: <0.02 (2回, 50日)
					78日	圃場B: <0.02
					43日	圃場C: <0.02
					36日	圃場D: <0.02
					55日	圃場E: 0.09
					37日	圃場F: <0.02
なたね (種子)	16	480 g/L フロアブル	設定使用量 各回: 0.42 L/ha (0.2 kg ai/ha) 実際の使用量 0.40~0.45 L/ha 散布	2回	41日	圃場A: <0.02
					56日	圃場B: <0.02
					54日	圃場C: <0.02
					55日	圃場D: <0.02
					59日	圃場E: <0.02
					61日	圃場F: <0.02
					63日	圃場G: <0.02
					69日	圃場H: <0.02
					48日	圃場I: <0.02
					56日	圃場J: <0.02
					71日	圃場K: <0.02
					36日	圃場L: 0.04
					83日	圃場M: <0.02
					73日	圃場N: <0.02
57日	圃場O: <0.02					
58日	圃場P: <0.02					

(注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。
(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

(注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.07		IT	0.05	0.07	アメリカ 【<0.02,<0.02(#)(n=17)(米国小麦・玄麦)】 【<0.02-0.05(n=16)(カナダ小麦・玄麦)】
大麦	0.35		IT	0.05	0.35	アメリカ 【<0.02-0.09(n=10)(米国大麦・玄麦)】 【<0.02-0.15(n=10)(カナダ大麦・玄麦)】
ライ麦	0.05			0.05		
その他の穀類	0.05			0.05		オート麦、ライコムギ
大豆	0.15		IT		0.15	アメリカ 【<0.05-0.12(n=20)(米国だいず・種子)】 【<0.05(n=1)(カナダだいず・種子)】
小豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ 【<0.05-0.25(n=8)(米国小豆類・種子)】 【<0.05-0.13(n=2)(カナダ小豆類・種子)】
えんどう	0.9		IT		0.9	アメリカ 【<0.05-0.34(n=6)(米国えんどう豆)】 【<0.05-0.66(n=7)(カナダえんどう豆)】
らつかせい	0.02		IT	0.02	0.02	アメリカ 【<0.02,<0.02(#)(n=12)(米国らつかせい)】
その他の豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ
てんさい	0.25		IT		0.25	アメリカ 【<0.05-0.17(n=12)(米国てんさい)】
なたね	0.15		IT	0.05	0.15	アメリカ 【<0.02-0.09(n=6)(米国なたね・種子)】 【<0.02-0.04(n=16)(カナダなたね・種子)】
牛の筋肉	0.2		IT	0.2	0.02	アメリカ
豚の筋肉	0.2		IT	0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		IT	0.2	0.02	アメリカ
牛の脂肪	0.1		IT	0.01	0.1	アメリカ
豚の脂肪	0.01		IT	0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1		IT	0.01	0.1	アメリカ
牛の肝臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
豚の肝臓	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
牛の腎臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
豚の腎臓	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
牛の食用部分	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
豚の食用部分	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ
乳	0.02		IT	0.004	0.02	アメリカ
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ
その他の家禽の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

プロチオコナゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.07	8.18	5.76	8.64	5.84
大麦	0.35	2.07	0.04	0.11	1.26
ライ麦	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
その他の穀類	0.05	0.02	0.01	0.03	0.02
大豆	0.15	8.42	5.06	6.83	8.82
小豆類	0.9	1.26	0.45	0.09	2.43
えんどう	0.9	0.27	0.09	0.27	0.36
らつかせい	0.02	0.01	0.01	0.00	0.01
その他の豆類	0.9	0.09	0.09	0.09	0.09
てんさい	0.25	1.13	0.93	0.85	1.00
なたね	0.15	1.26	0.75	1.23	0.80
陸棲哺乳類の肉類	0.20	11.50	6.58	12.10	11.50
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.85	3.94	3.66	2.85
家禽の肉類	0.05	1.01	0.93	0.81	1.01
計		38.06	24.62	34.70	35.99
ADI比 (%)		6.49	14.17	5.67	6.04

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成20年	5月28日	インポートトレランス申請(小麦、大麦等)
平成20年	6月2日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年	6月5日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年	8月20日	第18回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成21年	2月24日	第48回農薬専門調査会幹事会
平成21年	5月28日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年	7月23日	食品安全委員会(報告)
平成21年	7月23日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	1月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年	3月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○:部会長)

答申（案）

プロチオコナゾール

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.07
大麦	0.35
ライ麦	0.05
その他の穀類 ^(注1)	0.05
大豆	0.15
小豆類 ^(注2)	0.9
えんどう	0.9
らつかせい	0.02
その他の豆類 ^(注3)	0.9
てんさい	0.25
なたね	0.15
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^(注4) の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 ^(注5)	0.2
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.02
鶏の肝臓	0.02
その他の家きん ^(注6) の肝臓	0.02

※今回残留基準を設定するプロチオコナゾールとは、プロチオコナゾール及び代謝物M17の和をいい、畜産物にあつては、これら2化合物の包合体を含むものをいう。

(注1)その他の穀類とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

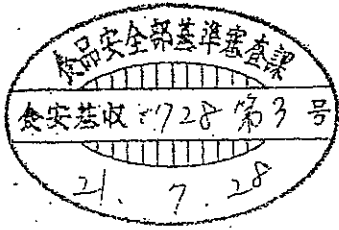
(注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

(注3)その他の豆類とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい及びスパイス以外のものをいう。

(注4)その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注5)食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

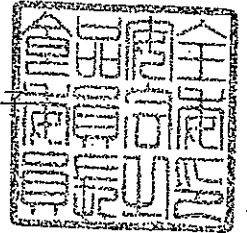
(注6)その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第700号
平成21年7月23日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年6月2日付け厚生労働省発食安第0602004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プロチオ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

プロチオコナゾールの一日摂取許容量を0.011 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロチオコナゾール

2009年7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.....	3
○ 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.....	6
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).....	14
(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.....	19
(1) 小麦①.....	19
(2) 小麦②.....	20
(3) 小麦③.....	21
(4) らっかせい①.....	22
(5) らっかせい②.....	23
(6) てんさい①.....	24
(7) てんさい②.....	25
3. 土壌中運命試験.....	25
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	25
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	26
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 水中光分解試験.....	27

5. 土壌残留試験	28
6. 作物残留試験	28
7. 家畜残留試験	28
(1) 乳牛における残留試験	28
(2) 代謝物 M17 の乳牛における残留試験	28
8. 原体を用いた毒性試験	29
(1) 一般薬理試験	29
(2) 急性毒性試験	29
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
(4) 亜急性毒性試験	30
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(6) 生殖発生毒性試験	36
(7) 遺伝毒性試験	39
9. 代謝物 M17 を用いた毒性試験	40
(1) 急性毒性試験	40
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	41
(3) 亜急性毒性試験	41
(4) 慢性毒性試験及び発がん性試験	44
(5) 生殖発生毒性試験	46
(6) 遺伝毒性試験	52
10. 代謝物 M07 のカリウム塩を用いた毒性試験	53
(1) 急性毒性試験	53
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	53
(3) 発生毒性試験 (ラット)	54
(4) 遺伝毒性試験	54
11. その他の代謝物	54
(1) 急性毒性試験	54
(2) 変異原性試験	55
Ⅲ. 食品健康影響評価	56
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	61
・別紙 2 : 検査値等略称	65
・別紙 3 : 作物残留試験	66
・別紙 4 : 家畜残留試験	80
・参照	82

<審議の経緯>

- 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）（参照87）
2008年 8月 20日 第18回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照88）
2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会（参照89）
2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会（報告）
2009年 5月 28日より6月26日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 7月 22日 農薬専門調査会座長より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）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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）	代田眞理子	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
小林裕子
三枝順三***
佐々木有

根岸友恵
根本信雄
平塚 明
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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (小麦、らっかせい及びてんさい)、土壌中運命、水中運命、作物残留、急性毒性 (ラット)、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)、遺伝毒性試験等である。

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、腎臓及び甲状腺に認められた。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。

代謝物 M17 はプロチオコナゾール (親化合物) に比べて毒性が強く、作物への残留も多いと考えられたこと等から、食品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/日であったので、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

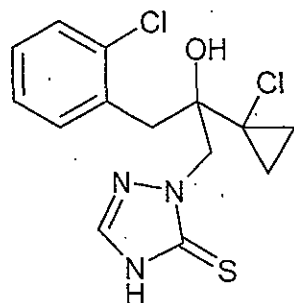
4. 分子式

C₁₄H₁₅Cl₂N₃OS

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。日本においてはプロチオコナゾールの登録申請は計画されていないが、米国において、日本の輸入依存率の高い麦類、だいでず、なたね等の作物に登録されている。

今回、バイエルクロップサイエンス社から、インポートトレランス申請（小麦、大麦等）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) または、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プロチオコナゾールに換算した。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。) または 150 mg/kg 体重 (以下[1. (i)]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) または 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、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。

血漿中放射能濃度推移は表 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 時間以内に最高濃度 (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 相の消失半減期 ($T_{1/2}$) は 8~19 時間であった。(参照 2)

表 1 血漿中放射能濃度推移

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} (時間)	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] (時間)	0.926	0.499	0.404	0.350	0.446	0.597	0.424
$T_{1/2}$ [β 相] (時間)	16.8	18.7	9.83	9.16	8.08	11.9	8.91

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]の胆汁及び尿中排泄率ならびに動物体内(約1%TAR)の放射能の合計から得られた吸収率は約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 (µg/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)
		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)
	5 mg/kg体重 (反復)	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、糞及び胆汁から親化合物を含む18成分が同定され、親化合物、代謝物M03または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または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親化合物及び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または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または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	親化合物	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または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 または 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 または 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 または 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 または 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 または 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、放射能の回収は総投与放射能 (TAR) の 90~108%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わずかに多かった。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

胆管カニューレを挿入した 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、または胆管カニューレを挿入した 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 (腎髄質または腎皮質) 及び脂肪 (褐色脂肪または腎周囲の脂肪) 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。

血漿中放射能濃度推移は表 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 血漿中放射能濃度推移

パラメーター	[phe- ¹⁴ C]M17
T _{max} (時間)	1.49
C _{max} (μg/mL)	0.052
T _{1/2} (時間)	44.3

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約 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	親化合物	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1mg/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5mg/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）

Bunte Deutsche Edelziege 系統の泌乳ヤギ（1頭）に、[phe-¹⁴C]プロチオコナゾールを10mg/kg体重/日の用量で1日1回、24時間間隔で3回経口