

農薬評価書

メトコナゾール

(第2版)

2007年10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	4
・ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 試験結果概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 薬物動態	8
(2) 排泄	8
(3) 胆汁排泄	8
(4) 体内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	9
2. 植物体内運命試験	10
(1) コムギにおける植物体内運命試験①	10
(2) コムギにおける植物体内運命試験②	11
(3) ミカンにおける植物体内運命試験（予備試験）	11
(4) ミカンにおける植物体内運命試験	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 好氣的土壌中運命試験①	12
(2) 好氣的土壌中運命試験②	12
(3) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験（予備試験）	13
(2) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	14
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	15
8. 急性毒性試験	16
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17

10. 亜急性毒性試験	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	20
(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	21
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	23
(4) 21カ月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	26
(2) 発生毒性試験(ラット)	27
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	27
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②	27
(5) 発生毒性試験(ウサギ)③	28
(6) 発生毒性試験(ウサギ)④	28
(7) 発生毒性試験(ウサギ)⑤	28
13. 遺伝毒性試験	29
14. その他の毒性試験	30
(1) 急性毒性試験(ラット・異性体間比較)	30
(2) 90日間亜急性眼毒性試験(カニクイザル)	30
(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	30
(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)	31
(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]	31
(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]	31
III. 総合評価	32
・別紙1: 標識体及び原体一覧	36
・別紙2: 代謝物/分解物略称	37
・別紙3: 検査値等略称	38
・別紙4: 作物残留試験成績	40
・参照	41

<審議の経緯>

第1版関係

- 2004年 1月 16日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：小麦、かんきつ類）
- 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（厚生労働省発食安第0213007号）、同接受（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 追加資料受理（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 追加資料受理（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 追加資料受理（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）（参照80）
- 2006年 3月 9日 より2006年 4月 5日 国民からの御意見・情報の募集
- 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
- 2006年 4月 20日 食品安全委員会第140回会合（報告）（参照81）
- 2006年 4月 27日 食品安全委員会第141回会合（報告）（参照82）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照83）
- 2006年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照84）
- 2006年 11月 29日 初回農薬登録

第2版関係

- 2007年 7月 30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：大麦、麦類（小麦を除く））
- 2007年 8月 6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0806013号）、同接受（参照85～87）
- 2007年 8月 9日 食品安全委員会第202回会合（要請事項説明）（参照88）
- 2007年 10月 3日 農薬専門調査会幹事会第28回会合（参照89）
- 2007年 10月 9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
- 2007年 10月 11日 食品安全委員会第210回会合（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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
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>

(2006年3月31日まで)

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

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 縁
若栗 忍
* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月1日から

要 約

トリアゾール系殺菌剤である「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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(コムギ及びミカン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、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、メトコナゾール投与による影響は、主に血液及び肝臓に認められた。生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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/日を一日摂取許容量(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.125116-23-6)

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-ylmethyl)cyclopentanol

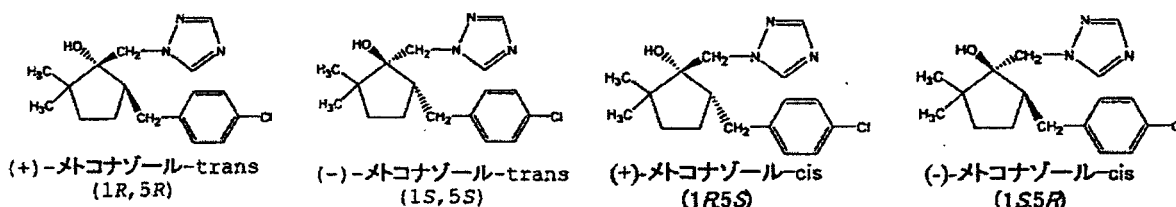
4. 分子式

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年に呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発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。メトコナゾール分子内のシクロペンチル環1位及び5位に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2006年に小麦、かんきつ類を対象に登録がなされている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（大麦等）がなされている。

II. 試験結果概要

メトコナゾールには *cis* 体と *trans* 体が存在し、それぞれ光学異性体が存在するが、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。

各種運命試験（II. 1~4）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）を用いて実施された。標識体及び原体一覧（*cis/trans* 比）は別紙 1 に示されている。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/分解物略称及び検査値等略称は別紙 2 及び 3 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

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 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 4 時間後に 16.6~16.7 $\mu\text{g/g}$ であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）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。（参照 4~6）

(2) 排泄

Fischer ラット（1 群雌雄各 5 匹）に *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）の用量で単回経口投与、または非標識体のメトコナゾール（*cis/trans*:100/0）を 2 mg/kg 体重の用量で 14 日間反復経口投与後、*cyc*- ^{14}C -メトコナゾール⑤を同用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

低用量単回投与群では、投与後 72 時間で尿中に総投与放射能（TAR）の 14.8~25.9%、糞中に 67.1~80.3%TAR が、高用量単回投与群では、投与後 120 時間で尿中に 13.6~28.4%TAR、糞中に 65.5~81.3%TAR が排泄された。

反復投与群では、投与後 96 時間で尿中に 14.8~29.9%TAR、糞中に 65.4~82.2%TAR がされた。（参照 2）

(3) 胆汁排泄

胆管挿管した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *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、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で、胆汁中に 78.7~83.3%TAR が排泄され、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%であった。（参照 3）

(4) 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、または *cyc*- ^{14}C -メトコナゾール③を低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主な組織中の残留放射能濃度は表 1 に示されている。(参照 4~6)

表 1 主な組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件		血漿中 T _{max} 付近*		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)	

* : 低用量では投与 0.5 時間後 (T_{max} 付近)、高用量では投与 4 時間後 (T_{max})

** : 高用量では投与 120 時間後

別途、cyc-¹⁴C-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が実施されたが、cyc-¹⁴C-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。

(5) 代謝物同定・定量

Fischer ラットに tri-¹⁴C-メトコナゾール⑧を 200 mg/kg 体重 (高用量)、cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑥を 164 mg/kg 体重 (高用量) 及び⑦を 2 mg/kg 体重 (低用量) の用量で単回経口投与、または cyc-¹⁴C-メトコナゾール③を 2 mg/kg 体重/日 (低用量) の用量で 14 日間反復経口投与後、cyc-¹⁴C-メトコナゾール③を同用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

本試験の試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合は表 2 に示されている。

尿中から M12、M20 が、糞中から親化合物、M1、M12、M19、M20 及び M13 が検出された。

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 (M12: カルボン酸) と考えられた。(参照 7~10、76)

表 2 試験設計概要及び排泄物中代謝物の割合

標識体	tri- ¹⁴ C-	cyc- ¹⁴ C-メトコナゾール		
	メトコナゾール	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: cis100) +1 回 (標識体)

用量	高用量		高用量		低用量		低用量	
投与量	200 mg/kg 体重		164 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		2 mg/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 (%TAR)								
排泄先	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
メトコナゾール	—	—	—	2	—	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	—	3~9	—	—
M20	5	—	—	—	—	—	—	12
M12/M13	—	3(M13)	—	1(M13、雄)	—	3(M13、雄)	—	16~17

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⑩及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑨を出穂期のコムギ(品種: 農林 61 号)に 135 g ai/ha の用量で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。散布直後に茎葉部を、登熟期(56 日後)には茎葉部を麦わら(葉、枝梗を含む)、籾殻及び穀粒に分割して、それぞれを検体とした。

散布直後の茎葉部、登熟期の麦わら、籾殻及び穀粒の総残留放射能(TRR)濃度は、それぞれ 2.8~3.0 mg/kg、6.3~8.8 mg/kg、3.0~4.3 mg/kg 及び 0.017~0.14 mg/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。散布直後の茎葉部、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、それぞれ 64%TRR(0.088 mg/kg)、17%TRR(0.024 mg/kg)検出された。穀粒の固形残渣に残る放射性物質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体構成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、植物体構成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ないと考えられた。

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

tri-¹⁴C-メトコナゾール⑬及び cyc-¹⁴C-メトコナゾール⑩を圃場の小麦(品種:Avalon)にそれぞれ 370 g ai/ha 及び 360 g ai/ha の用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

tri-¹⁴C-メトコナゾール処理区では、穀粒中の残留放射能濃度は 0.66 mg/kg であり、主要代謝物として、M35 が 0.46 mg/kg、M34 が 0.16 mg/kg 検出された。麦わら中の残留放射能濃度は 6.33 mg/kg であり、10%TRR 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濃度は、0.074 mg/kg と微量であった。麦わら中の残留放射能濃度は 5.88 mg/kg であり、メトコナゾールが 1.9 mg/kg、M11 及び M21 がそれぞれ 0.6 mg/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試験(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⑪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・塗布し、植物体内運命試験(予備試験)が実施された。

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。果実における総残留放射能濃度は、処理直後で 0.26~0.28 mg/kg、21 日後で 0.24~0.28 mg/kg、49 日後で 0.36~0.39 mg/kg であった。葉における残留放射能は、処理直後で 8.0~12.4 mg/kg、28 日後で 8.4~11.8 mg/kg、49 日後で 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、49~53%TRR は果皮に残留し、1%TRR が果肉に浸透した。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 が抽出されなかった。果肉では 1.1%TRR が抽出され、0.2%TRR が抽出されなかった。49 日後の果実から、主要残留物としてメトコナゾールが 63~64%TRR 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%TRR 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⑪を果実肥大期(収穫約 2 ヶ月前)の温州ミカン(品種:早生温州)に 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。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た。

果実及び葉中の残留放射能の分布推移は表 3 に示されている。

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、56日後で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、56日後で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、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ないと考えられた。

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 (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 (%TRR)

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. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

$tri-^{14}C$ -メトコナゾール⑩及び $cyc-^{14}C$ -メトコナゾール⑪を用いて、軽埴土(福井)に乾土あたり 0.25 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、 $25 \pm 2^{\circ}C$ の暗所で 196 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

抽出可能放射能は、196 日後に 49~60%TAR 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 ($tri-^{14}C$ -メトコナゾール) ~21% TAR ($cyc-^{14}C$ -メトコナゾール) であった。メトコナゾールは 84 日後に 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 相の推定半減期は 14~22 日、第 2 相の推定半減期は 478~711 日であり、全体としての推定半減期は 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 (*cis/trans*) は、初期の 5~6 から 196 日後には 3~4 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 日後でもメトコナゾールが 90%TAR 以上残存していたことから、メトコナゾールの土壌中での分解消失は主に微生物分解によるものと考えられた。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

$tri-^{14}C$ -メトコナゾール⑫を砂壤土(英国)に 400 g ai/ha (385 μ g/ポット) の用量で添加し、120 日間グロースチャンバー内に保持し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

120日後の土壌から62.3% TARの放射能が抽出された。このうち、36.9% TARがメトコナゾールであった。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1位及び5位で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¹⁴CO₂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

4種類の土壌(2種類の埴壤土(栃木及び米国)、シルト質埴壤土(米国)、砂土(宮崎))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実施された。

Freundlichの吸着係数 K^{ads} は *cis* 体で11.5~39.8、*trans* 体で12.6~81.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc 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 pH 4.0 (0.05M クエン酸緩衝液)、pH 7.0 (0.05M リン酸緩衝液)、pH 9.0 (0.05M 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に濃度4 mg/Lになるように加え、50±0.1°Cにおいて、5日間インキュベーションし、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 とともに残存率が90%以上であり、25°Cにおける推定半減期は1年以上であった。(参照18)

(2) 水中光分解試験

tri-¹⁴C-メトコナゾール[®]を pH 7.1の蒸留水及び pH 8.1の自然水(池水)に濃度5 mg/Lになるように加え、25.2±0.2°Cで14日間キセノン光照射(光強度:43.1 W/m²、測定波長:300~400 nm)し、水中光分解試験が実施された。

14日後の蒸留水及び自然水中にメトコナゾールが72~73% TAR 残存した。分解物として M20、M38 及び M39 が検出され、最大量はそれぞれ蒸留水で6.7% TAR(14日後)、3.5% TAR(5日後)及び2.9% TAR(3日後)、自然水で3.8% TAR(14日後)、3.3% TAR(5日後)及び5.1% TAR(3日後)であった。その他5種類の未同定分解物が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、推定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（北海道）、洪積・埴壤土（福井）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。

結果は表 4 に示されている。メトコナゾールの推定半減期は 12～38 日であった。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（推定半減期）

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

麦類、かんきつ類を用いてメトコナゾール（*cis*体及び *trans*体の含量）及び代謝物 M11、M21（小麦）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、溶媒抽出した試料を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。

結果は別紙 4 に示されている。メトコナゾールの最高値は、135 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫した大麦（脱穀種子）の 1.34 mg/kg であった。代謝物 M11、M21 及び M30 は全て定量限界未満であった。（参照 21、22、87）

上記の作物残留試験に基づき、メトコナゾール（*cis*体と *trans*体の含量）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が表 5 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された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、今回申請された大麦、麦類（小麦を除く）を含む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	0.02	116.8	2.34	82.3	1.65	123.4	2.47	83.4	1.67
大麦	0.77	5.9	4.54	0.1	0.08	0.3	0.23	3.6	2.77
その他の 麦類	0.77	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
夏ミカンの 皮	0.06	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006
夏ミカンの	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004