

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. 土壤残留試験.....	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

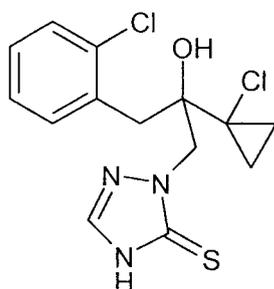
4. 分子式

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、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. (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)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)
		雌	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)	雄	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 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)

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 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 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 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 $\mu\text{g/g}$) 及び肝臓 (6.09 $\mu\text{g/g}$) 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 0.15~0.17 及び 0.08~0.10 $\mu\text{g/g}$ 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 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。

乳汁中からは親化合物を含め 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、主要成分は親化合物及び 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 または M32 の生成、⑤親化合物または M21 のフェニル基の酸化による M14 または 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	親化合物	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)

Bunte Deutsche Edelziege 系統の泌乳ヤギ（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} (2.47µg/mL) に達し、その後は速やかに減少した。T_{max}は 0.57 時間、C_{max}は 2.58 µg/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 µg/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 µg/mL であつたが、各投与の 24 時間後ではそれぞれ 0.080 及び 0.151 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 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。

乳汁中からは親化合物を含む 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。主要成分は親化合物、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 または 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	親化合物	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