

なく、0.03%TAR であった。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)

Bunte Deutsche Edelziege 系統の泌乳ヤギ (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 であったが、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

[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）または 39.9 µg/種子（5 倍量）の用量で、春小麦（品種名：Kadett）の種子に処理し、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。いずれにおいても親化合物の残留量は少なく、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 であった。玄麦中の残留放射能は少なかったため分析は実施されなかった。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 または 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)	親化合物 (%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

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、春小麦 (品種名 : Kadett) の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。いずれにおいても親化合物の残留量は少なく、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 または 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 または 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親化合物または 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)	親化合物 (%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 の合量、明確に分離できなかった。

(3) 小麦③

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、春小麦 (品種名 : Butte) の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親化合物の残留量

は少なく、主要代謝物は M17、M41 または M42 であった。玄麦では親化合物及び 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 または 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親化合物または M17 のトリアゾールの脱離と M41 の生成、⑤M41 の M42 または 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)	親化合物 (%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

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、らっかせい (品種名: Georgia Green) の子房柄が土中に入り始めた時期から最少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。

茎葉部から親化合物を含む 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 または 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)	親化合物 (%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 (ヘキサン 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

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、らっかせい (品種名: Georgia Green) の子房柄が土中に入り始めた時期から最少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。

茎葉部から親化合物を含む 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。子実では親化合物は検出されず、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 または 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親化合物または M17 からのトリアゾールの脱離と M41 の生成、④M41 の M42 または 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)	親化合物 (%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：複数の異性体の合量。

(6) てんさい①

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、てんさい（品種名：Holly Hybrids）の収穫 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。

茎葉部から親化合物を含む 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（合量で 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)	親化合物 (%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

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、てんさい（品種名：Holly Hybrids）の収穫49、35、21及び7日前の計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。

茎葉部から親化合物を含む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。根部からは親化合物は検出されず、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のフェニル基また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)	親化合物 (%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% TAR）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。

親化合物は、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。親化合物は処理 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 も土壤中で徐々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)

土壤	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または[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。

親化合物は、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 は親化合物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 日後にはシルト土壤で 10%TAR 未満、壤質砂土で約 5%TAR 程度まで減少した。M06 はシルト土壤で処理 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	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°C 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 がわずかに増加した (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または [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°C 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. 作物残留試験

小麦、大麦、だいず、豆類 (えんどうまめ、小豆類)、らっかせい、てんさい及びなたねを用い、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、米国及びカナダにおいて実施された。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と代謝物 M17 の合量の最高値は、最終散布 7~8 日後に収穫した小豆類 (乾燥子実) の 0.29 mg/kg であった。(参照 19)

7. 家畜残留試験

(1) 乳牛における残留試験

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 に示されている。(参照 20)

(2) 代謝物 M17 の乳牛における残留試験

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、なら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 に示されている。(参照 21)

8. 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 28 に示されている。(参照 22~24)

表 28 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。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 29 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 29 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 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

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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。

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 30 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 ・ 肝細胞質細胞質好酸性化、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 31 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、時に髄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てした。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 31 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 32 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。神経毒性は認められなかった。（参照 32）

表 32 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 週間後まで）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 33 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 33 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 34 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）

表 34 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 及び Cre 増加 ・肝比重量増加 ・腎結晶様物質沈着（炎症部位）、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来） 肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・肝及び腎比重量増加 ・腎慢性炎症、肝色素沈着（鉄及び胆汁色素由来）肝クッパー細胞内色素沈着（鉄由来）
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・腎慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎結晶様物質沈着（炎症部位）
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 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 2 年間発がん性試験が実施された。750 mg/kg 体重/日投与群については、試験途中で毒性が強くとれたことから、雄では投与 84 週時から 500 mg/kg 体重/日、雌では投与 56 週時から 625 mg/kg 体重/日に用量が下げられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

眼検査において、750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で水晶体水性裂の発生頻度が増加し、雄においても有意差はないものの増加傾向が認められた。この変化は、白内障の前兆と考えられる変化であり、ラットの加齢に伴って発現しやすいことが知られているため、検体による特異的な毒性変化ではなく、同群に生じている全身的な毒性影響の二次的な変化と考えられた。

病理組織学的検査において、750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750/625 mg/kg 体重/日投与群の雌で、膀胱の移行上皮細胞過形成が認められた。この病変には炎症を伴う例が認められ、これは尿沈渣で観察された黄褐色の球状の結晶物に起因した刺激または擦過に関連した変化の可能性が示唆された。

750/500 mg/kg 体重/日投与群の雄では、鼻腔の炎症、肺の誤嚥性炎症、脾臓の血管周囲炎/動脈炎、精巣の精細管萎縮、精巣上体の乏精子症、前立腺萎縮の発生頻度が増加したが、これらは途中死亡例で多くみられており、全身状態の悪化に伴った変化と考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 36）

表 35 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500(雄)、 750/625(雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・蒼白、削瘦、鼻口部血液付着、一般状態悪化 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・ALP 及び T.Bil 増加、BUN 及び Cre 増加、Glu、TP 及び Alb 減少、T.Chol 増加、カルシウム及び無機リン増加 ・尿量及び尿蛋白量増加、尿比重及び尿 pH 減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝比重量増加、腎比重量増加 ・肺退色（全体）、胃退色部、脾臓膨化、膀胱壁肥厚、精巣硬化または脆弱、精囊萎縮、唾液腺浮腫 ・腎のう胞、退色、表面粗造 ・変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・膀胱移行上皮細胞過形成 ・上皮小体び慢性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・蒼白、削瘦、鼻口部血液付着、一般状態悪化、排尿行動増加 ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少、WBC 及び Neu 増加 ・T.Bil 増加、カルシウム増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・尿沈渣内黄褐色球状結晶物 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・腎表面粗造 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う）、変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・慢性腎症増悪化 ・膀胱移行上皮細胞過形成
50 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿行動増加 ・肝退色（全体） ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・慢性腎症増悪化 ・T₄低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺退色部 ・ALP 増加 ・T₄低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日、7 日/週、溶媒：0.5%Tyrose 水溶液）投与による 18 カ月間発がん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 36 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、70 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 37）

表 36 18 カ月間発がん性試験（マウス）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"> ・肝小葉構造明瞭化 ・腎表面粗造及び退色、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・腎退色 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生、被膜下尿細管変性（間質線維化を伴う）
70 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（好酸性化を伴う） ・腎尿細管変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（6）生殖発生毒性試験

① 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（CrI:WI(HAN)BR、一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC+0.4%Tween80 水溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄（P 及び F₁）で肝絶対及び比重量増加または体重増加抑制が、750 mg/kg 体重/日投与群の雌（P 及び F₁）で着床数減少、体重増加抑制等、児動物では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日、児動物は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38）