

3. 製剤

1) 25%乳剤の製剤毒性試験

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.TF-01)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検 体： プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体； 25%
有機溶剤、界面活性剤等； 75%

試験動物： Wisatr (Slc： Wistar/KY) 系ラット (6週齢)、1群雌雄各 10匹
体重範囲 雄 149~172g、雌 116~134g

試験期間： 14日間観察

方 法： 59農蚕第4200号のガイドラインに準拠
検体を精製水に懸濁し、約17時間絶食させた動物に10mL/kgの液量で1回強制経口投与した。対照群には精製水を同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前、投与後3、7、10、14日及び死亡発見時に測定し、Studentのt検定で溶媒対照群との差を解析した。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、804、965、1157、1389、1667、2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1474 (1344~1625)	1308 (1189~1445)
死亡開始時間 及び終了時間	24時間後に発現 3日後に終了	24時間後に発現 4日後に終了
症状発現時期 及び消失時期	10分後に発現 4日後に消失	10分後に発現 消失せず
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	965	804

中毒症状としては、雌雄とも流涎、自発運動の低下、鎮静、失調性歩行、腹臥または横臥、下痢及び被毛の汚れが認められた。なお、1389mg/kg投与群の雌1匹で投与後9日から観察終了日まで尾端部の欠損が認められた。

体重推移では、投与前値に比べると体重が増加したものの、増加の程度は溶媒対照群と比較して低く、雌雄ともに965mg/kg以上の投与群で有意差が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例で雌雄ともに肺のうっ血または出血、腺胃の出血、胸腺の点状出血または出血及び膀胱の出血がみられた。また、膀胱内の蓄尿が高い頻度で認められた。少数例で胃のびらんも認められた。生存動物では、雌雄ともに異常は認められなかった。

②マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.TF-02)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体： プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体； 25%
有機溶剤、界面活性剤等；75%

試験動物： ICR (Slc : ICR) マウス (7 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
体重範囲 雄 24.5~29.0g、雌 20.2~24.9g

試験期間： 14 日間観察

方 法： 59 農蚕第 4200 号のガイドラインに準拠
検体を精製水に懸濁し、約 17 時間絶食させた動物に 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。対照群には精製水を同様に投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10、14 日及び死亡発見時に測定し、Student の t 検定で溶媒対照群との差を解析した。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、804、965、1157、1389、1667、2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1446 (1269~1694)	1366 (1253~1488)
死亡開始時間 及び終了時間	5 時間後に発現 4 日後に終了	5 時間後に発現 3 日後に終了
症状発現時期 及び消失時期	10 分後に発現 消失せず	10 分後に発現 4 日に消失
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	965	

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動の低下、鎮静、腹ばい歩行、腹臥または横臥及び下痢が認められた。1157mg/kg 及び 1389mg/kg 投与群の雄で投与後 3~11 日に尾端の帯黒色化が認められ、1157mg/kg の雄で投与後 12 日、1389mg/kg 投与群の雄で投与後 9 日から観察終了日まで尾端部の欠損がみられた。

体重推移では、投与前値に比べると体重が増加したものの、増加の程度は溶媒対照群と比較して低く、雄で 1389mg/kg、雌で 1157mg/kg で有意差が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例で雌雄ともに肺のうっ血、胃のびらんまたは腺胃の出血がみられ、雌 1 匹で肺の出血が認められた。膀胱内の蓄尿が高い頻度で認められた。生存例では、雌雄ともに異常は認められなかった。

③ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.TF-03)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検 体: プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体; 25%
有機溶剤、界面活性剤等; 75%

試験動物: Wistar (Slc: Wistar/KY) 系ラット (雄 7 週齢、雌 10 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
体重範囲 雄 211~232g、雌 202~221g

試験期間: 14 日間観察

方 法: 59 農蚕第 4200 号のガイドラインに準拠
蒸留水で湿らせた検体をリント布 (4×5cm) に塗布し、前日に剃毛した背部皮膚に適用して絆創膏で固定した。適用 24 時間後、微温水で洗浄した。対照群には検体の適用を除き、同様に処置した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10 及び 14 日に測定し、Student の t 検定で溶媒対照群との差を解析した。
試験終了時の全生存動物について、投与部位を含む各臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投 与 方 法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし	
毒性徴候が認められなかった 最高用量 (mg/kg)	>2000	
死亡例が認められなかった 最高用量 (mg/kg)	>2000	

死亡例はなく、中毒症状は観察されなかった。

2000mg/kg 投与群雌で投与後 14 日に有意な体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

④ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.TF-04)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体：プロピコナゾール 25%乳剤
 [組成] プロピコナゾール原体； 25%
 有機溶剤、界面活性剤等；75%

試験動物：SD (Tif: RAIf) 系ラット、1群雌雄各10匹、平均体重 雄 237g、雌 196g

試験期間：4時間暴露後14日間観察

方法：液体の検体をスプレーノズルで噴射させてエアロゾルとし、暴露チャンバーに導入し、4時間にわたり鼻部暴露させた。対照群には、空気のみを吸入させた。

[暴露条件]

平均実測濃度 (mg/m ³)	0、1134、1808
粒子径分布*	
<7μm	80%以上
チャンバー内平均温度 (°C)	24
チャンバー内平均湿度 (%)	58
エアロゾル噴射圧 (気圧)	2
チャンバー内通気量 (L/分)	10
酸素濃度 (%)	20
暴露条件	4時間鼻部暴露

*4ステージのカスケード・インパクターで2回測定した平均値

試験項目：暴露中及び暴露後14日間にわたり、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後7及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
投与量 (mg/m ³)	0、1134、1808	
LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	>1808	
死亡開始時間 及び終了時間	4時間後に発現 24時間後に終了	24時間後に発現 24時間後に終了
症状発現時期 及び消失時期	暴露開始後2時間に発現 5日後に消失	
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/m ³)	なし	1134

中毒症状としては、各検体暴露群の雌雄で呼吸困難、眼球突出、立毛、姿勢異常及び痙攣が認められた。

体重推移では、1808mg/m³暴露群の雌雄で暴露後7日に体重減少がみられたが、観察終了日には回復した。

肉眼的病理検査では、死亡動物の肺に出血がみられた。生存動物では異常はなかった。

⑤ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料No.TF-05)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体： プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体； 25%
有機溶剤、界面活性剤等； 75%

試験動物： ニュージーランドホワイトウサギ、1群雌雄各3匹、体重範囲2～3kg

試験期間： 6日間観察

方法： 米国 EPA ガイドライン準拠 (1978年、§163.81-5)
検体 0.5mL をガーゼ (2.5×2.5cm) に塗布し、剃毛した背部の擦過及び非擦過皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目： 被験物質除去後 0、24、48 及び 72 時間、並びに 6 日後に、適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮及び浮腫) について観察した。

Draize の方法に従って刺激性変化を採点し、皮膚一次刺激指数を算出して刺激性の程度を分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点結果を下表に示した。

処置	観察項目	最高値	適用後時間				
			0 時間	24 時間	48 時間	3 日	6 日
擦過	紅斑、痂皮	4.0	2.0	2.3	2.5	3.3	3.2
	浮腫	4.0	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
	合計	8.0	4.8	5.2	5.3	6.2	6.0
非擦過	紅斑、痂皮	4.0	2.0	2.3	2.5	2.8	3.0
	浮腫	4.0	2.3	2.2	2.2	2.3	2.2
	合計	8.0	4.3	4.5	4.7	5.2	5.2

数値は 6 匹の平均値

適用後 0 時間から、擦過及び非擦過皮膚とも中等度の紅斑及び浮腫が認められ、時間の経過とともに紅斑の程度は増し、非擦過皮膚では 6 日に 1 例で、擦過皮膚では 3 日以降に 3 例で痂皮形成が認められた。浮腫の程度については、時間の経過による大きな変化はなかった。

皮膚一次刺激指数は 4.8 であり、強度の刺激性に分類された。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下において、ウサギの皮膚に強度の刺激性を有すると判断される。

⑥ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料No.TF-06)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体： プロピコナゾール 25%乳剤の 1000 倍希釈液（実使用濃度）
[プロピコナゾール 25%乳剤の組成]
プロピコナゾール原体； 25%
有機溶剤、界面活性剤等；75%

試験動物： 日本白色種ウサギ、雄 6 匹、体重範囲 2.61～2.71 kg、13～14 週齢

試験期間： 72 時間観察

方 法： 59 農蚕第 4200 号に準拠

精製水で 1000 倍希釈し、実使用濃度とした検体 0.5mL をリント布 (2×3cm) に塗布し、
剃毛した背部の健常皮膚に 4 時間閉塞貼付した。

試験項目： 被験物質除去後 1、24、48 及び 72 時間に、適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮及び浮腫）について観察した。

59 農蚕第 4200 号に従って刺激性変化を採点し、評価した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点結果を下表に示した。

処 置	観察項目	最高値	適用後時間				
			0 時間	24 時間	48 時間	3 日	6 日
擦 過	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
非 擦 過	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

数値は 6 匹の平均値

いずれの観察時点でも、全例とも紅斑、浮腫等の異常は認められなかった。

以上の結果から、プロピコナゾール 25%乳剤の 1000 倍希釈液（実使用濃度）は、本試験条件下において、ウサギの皮膚に刺激性がないと判断される。

⑦ウサギにおける眼刺激性試験

(資料No.TF-07)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検 体： プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体； 25%
有機溶剤、界面活性剤等；75%

試験動物： ニューゼーランドホワイトウサギ、体重範囲 2～3 kg、
非洗眼群 雌雄各 3 匹、洗眼群 雄 3 匹

試験期間： 7 日間観察

方 法： 米国 EPA ガイドライン準拠 (1978 年、§ 163.81-4)
検体 0.1mL を 9 匹のウサギの左眼に適用し、うち 3 匹は洗眼した。
無処置の右眼を対照とした。

観 察 項 目： 検体適用後 24、48 及び 72 時間、並びに 4 及び 7 日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。
Draize の方法に従って刺激性変化を採点し、眼一次刺激指数を算出して刺激性の程度を分類した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

非洗眼群では、6 例全例で角膜のほぼ全域に軽度の混濁、虹彩の軽度の充血、結膜に浮腫を伴った血管拡張及び分泌物が認められた。時間の経過とともに角膜の混濁の程度は進行したが、結膜の浮腫、発赤及び分泌物はやや軽減する傾向にあった。

洗眼群では、角膜及び虹彩に刺激性はみられなかったが、3 例中 2 例で結膜に軽度の浮腫、発赤及び分泌物が見られ、1 例で浮腫及び発赤がみられ、時間の経過とともに軽減する傾向にあったが、7 日間の観察期間終了時においても、3 例中 2 例で軽度の浮腫及び発赤がみられた。

眼一次刺激指数は洗眼群 4.3、非洗眼群 40.3 であり、中等度の刺激性に分類された。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下においてウサギの眼に中等度の刺激性があるものと思われるが、洗眼効果が認められた。

項目			最高 評点	適用後時間					
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	
非 洗 眼 群	雄 1	角膜	程度	4	1	1	2	2	1
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4
		虹	彩	2	1	1	1	1	1
		結膜	発赤	3	3	3	3	3	2
			浮腫	4	3	3	3	3	1
			分泌物	3	3	2	2	2	1
	雄 2	角膜	程度	4	1	1	2	3	3
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4
		虹	彩	2	1	1	1	1	1
		結膜	発赤	3	3	3	3	3	3
			浮腫	4	3	3	2	2	2
			分泌物	3	3	3	3	2	2
	雄 3	角膜	程度	4	1	1	2	1	1
		混濁	面積	4	4	4	4	4	3
		虹	彩	2	1	1	1	1	1
		結膜	発赤	3	3	3	3	2	2
			浮腫	4	2	2	2	2	1
			分泌物	3	2	2	1	1	1
	雌 1	角膜	程度	4	1	1	1	1	1
		混濁	面積	4	4	4	4	4	4
		虹	彩	2	1	1	1	1	1
		結膜	発赤	3	3	3	3	3	0
			浮腫	4	2	2	2	2	1
			分泌物	3	2	2	2	2	1
	雌 2	角膜	程度	4	1	1	1	1	0
		混濁	面積	4	4	4	4	4	0
		虹	彩	2	1	1	1	1	0
結膜		発赤	3	3	3	2	2	1	
		浮腫	4	2	2	2	2	1	
		分泌物	3	2	2	2	2	1	
雌 3	角膜	程度	4	1	1	1	1	1	
	混濁	面積	4	4	4	4	4	4	
	虹	彩	2	1	1	1	1	1	
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	2	
		浮腫	4	2	2	2	2	2	
		分泌物	3	2	2	2	2	2	
6 匹の合計*			330	240	238	290	228	212	
6 匹の平均*			110	40	39.6	48.3	38	35.3	
洗 眼 群* (3 匹の平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
	混濁	面積	4	0	0	0	0	0	
	虹	彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.3	1	1	1	1	
		浮腫	4	1	1	0.7	1	1	
		分泌物	3	0.7	0.7	0	0	0	
	合計*			110	6	5.3	3.3	4	2.7

*合計値=[角膜評点(混濁程度×混濁範囲)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点(発赤+浮腫+分泌物)×2]

⑧ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No.TF-08)

試験機関:

報告書作成年: 1999年 [GLP 対応]

検体: プロピコナゾール 25%乳剤の 750 倍希釈液 (実使用濃度)

[プロピコナゾール 25%乳剤の組成]

プロピコナゾール原体; 25%

有機溶剤、界面活性剤等; 75%

試験動物: ニュージーランドホワイトウサギ、体重範囲 2.59~3.22kg、12~16 週齢

非洗眼群 雄 6 匹、洗眼群 雄 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方法: 59 農蚕第 4200 号に準拠

検体 0.1mL を 9 匹のウサギの右眼に適用し、うち 3 匹は適用 2 分後に洗眼した。

無処置の左眼を対照とした。

観察項目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

59 農蚕第 4200 号に従って刺激性変化を採点し、Kay and Calandra の方法で刺激性の程度を分類した。

結果: 観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

非洗眼群の 6 例 4 例、洗眼群の 3 例中 1 例で 1 時間後に結膜発赤がみられたが、24 時間後には全て消失した。最大評点は非洗眼群が平均 1.3、洗眼群が平均 0.7 であった。

以上より、プロピコナゾール 25%乳剤の 750 倍希釈液 (実使用濃度) は、本試験条件下においてウサギの眼に刺激性がないと判断される

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	雄 1	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 2	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 3	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 4	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 5	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
雄 6	角膜	程度	4	0	0	0	0	
	混濁	面積	4	0	0	0	0	
	虹	彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
6匹の合計*			330	8	0	0	0	
6匹の平均*			110	1.3	0	0	0	
洗 眼 群* (3匹の平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	
	混濁	面積	4	0	0	0	0	
	虹	彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	合計*			110	0.7	0	0	0

*合計値=[角膜評点(混濁程度×混濁範囲)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点(発赤+浮腫+分泌物)×2]

⑨ウサギにおける眼刺激性試験

(資料No.TF-09)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検 体: プロピコナゾール 25%乳剤の 1000 倍希釈液 (実使用濃度)
[プロピコナゾール 25%乳剤の組成]
プロピコナゾール原体; 25%
有機溶剤、界面活性剤等; 75%

試験動物: 日本白色種ウサギ、体重範囲 2.15~2.82 kg、13~14 週齢
非洗眼群 雄 6 匹、洗眼群 雄 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 59 農蚕第 4200 号に準拠
検体 0.1mL を 9 匹のウサギの右眼に適用し、うち 3 匹は適用 2 分後に洗眼した。
無処置の左眼を対照とした。

観 察 項 目: 検体適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。
59 農蚕第 4200 号に従って刺激性変化を採点し、評価した。

結 果: 観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

非洗眼群の 6 例 4 例、洗眼群の 3 例中 1 例で 1 時間後に結膜発赤がみられたが、24 時間後には全て消失した。

以上の結果から、プロピコナゾール 25%乳剤の 1000 倍希釈液 (実使用濃度) は、本試験条件下においてウサギの眼に刺激性がないと判断される

項目			最高 評点	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	雄 1	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 2	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 3	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 4	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	雄 5	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
雄 6	角膜	程度	4	0	0	0	0	
	混濁	面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
6 匹の合計*			330	8	0	0	0	
6 匹の平均*			110	1.3	0	0	0	
洗 眼 群* (3 匹の平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	
	混濁	面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	合計*			110	0.7	0	0	0

*合計値=[角膜評点(混濁程度×混濁範囲)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点(発赤+浮腫+分泌物)×2]

⑩モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料No.TF-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体: プロピコナゾール 25%乳剤
[組成] プロピコナゾール原体; 25%
有機溶剤、界面活性剤等; 75%

試験動物: ハートレー系モルモット (7~10 週齢)、体重範囲 308~400g
検体適用群 1 群雌 20 匹、陽性対照群 1 群雌 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方法: Buehler 法に従って実施した。

[用量設定根拠]

感作; 適用前日に左腹側部を剃毛し、検体 0.5mL を塗布したリント布 (15×35mm) を 6 時間閉塞貼付し、1 週間間隔で計 3 回感作適用した。なお、1 回目の感作適用後に刺激性変化が 7 日間持続したことから、2 及び 3 回目の感作適用では 50%濃度を適用した。陽性対照として、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用いて同様に処理した。

惹起; 最終感作の 2 週間後、右腹側部を剃毛し、検体の 25%精製水懸濁液 0.5mL を塗布したリント布 (15×3mm) を 6 時間閉塞貼付した。
25%濃度で惹起適用した後、検体非感作群で、検体感作群とほぼ同数例に判定部位に軽度~中等度の紅斑が認められ、判定困難と判断した。2 週間後に検体の 10%及び 25%精製水懸濁液を用いて再惹起した。
陽性対照として DNCB を用いて同様に処理した。

試験項目：再惹起の閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察し、感作反応動物数及び反応の程度から感作性の有無を判定した。試験開始時及び観察終了日に体重を測定した。

結果：結果を下表に示す。

	群			感作反応動物数										感作率 (%)		反応の程度*
	感作	惹起	動物数	24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	
				感作反応評点					感作反応評点							
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
検体	1 回目:100% 2、3 回目:50%	1 回目:25%	20	6	14	0	0	14	9	8	2	0	8	70	40	0.7-0.6
	溶媒(精製水)	1 回目:25%	20	7	13	0	0	13	13	7	0	0	7	65	35	0.7-0.4
	1 回目:100% 2、3 回目:50%	再惹起:10%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0.0
		再惹起:25%	20	13	7	0	0	7	13	7	0	0	7	65	65	0.35
	溶媒(精製水)	再惹起:10%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0.0
		再惹起:25%	20	12	8	0	0	8	17	3	0	0	3	70	15	0.15-0.40
陽性 対照	0.25% 溶媒(エタノール)	0.1% 0.1%	10 10	0 6	3 4	7 0	0 0	10 4	0 7	3 3	7 0	0 0	10 3	100 40	100 30	1.7 0.3-0.4

*反応の程度 = Σ 各観察時点での評点/動物数

1 回目の惹起後、検体感作群及び非感作群の両方でほぼ同数例に軽度～中等度の紅斑が認められ、反応の程度も同等であったから、これらは検体による刺激性反応と考えられた。

再惹起後、25%濃度では検体感作群及び非感作群の両方で 24 及び 48 時間に散在性の軽度の発赤が認められ、明瞭な浮腫の形成を伴うものと伴わないものがみられた。1 回目の惹起後と同様に、発現動物数及び反応の程度は感作群と非感作群で同等であったから、検体による刺激性反応と考えられた。10%濃度では、いずれの動物においても適用部位に紅斑、浮腫等は認められなかった。

一方 DNCB の陽性対照群では、10 例中 10 例で感作反応が認められた。

体重変化では、観察終了時に検体感作群及び非感作群ともに同等の体重増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、モルモットに対する皮膚感作性はないと判断される。

2) 14.3%液剤の製剤毒性試験

①ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.TF-01)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤

[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%

有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : SD ラット、1 群 5 匹、開始時体重 ; 雄 204~241 g、雌 175~215 g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 米国 EPA ガイドライン準拠 (1984 年、シリーズ 81-1、上げ下げ法)

検体の原液を投与にあわせて液量を調節し、投与前 16 時間絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。投与液量は 2.28~5.02mL/kg であった。

試験項目 : 一般状態及び生死を投与日は最低 3 回、以降 14 日後まで 1 日 1 回観察した。体重を投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時に、肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5050	2500、3500、4000、5050、5500
LD ₅₀ (mg/kg) (信頼限界)	>5050	4340 (3326~5671)
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし	3 時間後に発現 3 日後に終了
症状発現時期及び 消失時期	30 分後に発現 6 時間後に消失	30 分後に発現 5 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5050	2500

中毒症状として、活動性低下、運動失調、流涙および立毛が雌雄で認められ、雌で多尿が認められた。

体重変化では、全例で観察終了日に増加が認められた。

肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料No.TF-02)

試験機関 :
報告書作成年 : 1999 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤
[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : ICR 系マウス (Crj:CD-1) 、1 群雌雄各 5 匹、7 週齢、
開始時体重 ; 雄 28.3~33.6 g , 雌 21.7~27.0 g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 59 農蚕第 4200 号
検体を蒸留水に懸濁し、投与前 3~4 時間絶食させたマウスに 10mg/mL の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目 : 一般症状及び生死を投与日は投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間、その後は 1 日 1 回、計 14 日間観察した。
体重を投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。
死亡動物及び試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、1500、2000、2700、3700、5000	
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	2330 (1850~2971)	2465 (1999~3044)
死亡開始時間 及び終了時間	30 分後に開始 2 日後に終了	2 時間後に開始 1 日後に終了
症状発現時期 及び消失時期	5 分後に発現 2 日後に消失	5 分後に発現 2 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1500	1500

中毒症状として 2000mg/kg 以上の投与群の雌雄で自発運動の減少、腹臥および呼吸数の減少が認められた。1500mg/kg 投与群の雌雄では投与日のみに自発運動の減少及び腹臥がみられた。

体重推移では、観察期間を通じて対照群と検体投与群の間で有意差はなかった。投与後 1 日に 2000mg/kg 以上の投与群の雌雄でわずかな減少が認められたが、その後は増加が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡例で肺の暗赤色化、胃の暗赤色点散在、小腸内の暗赤色液体貯留等が認められたが、生存例では異常は認められなかった。

③ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料No.TF-03)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤
[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : ニュージーランドホワイトウサギ、雌雄各 5 匹、
開始時体重 ; 雄 2.450~2.775 kg、雌 2.500~2.775 kg

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 米国 EPA ガイドライン準拠 (1984 年、シリーズ 81-2)
投与前日に剃毛したウサギの体幹部皮膚(総体表面積の 10%以上)に、未希釈の検体を 2020mg/kg (1.84mL/kg) 塗布し、サージカルガーゼで固定し、24 時間閉塞した。24 時間後ガーゼを除去し、投与部位を室温の水道水で洗浄した。

試験項目 : 一般症状及び生死を投与 30 分後、3 および 6 時間後、以降は 14 日後まで 1 日 1 回観察した。体重を投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察終了時に、全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2020	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2020	>2020
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし	
症状発現時期及び 消失時期	2 日後に発現 5 日後に消失	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2020	2020

雄 2 匹で下痢がみられたが、1 匹は投与後 14 日に初めて発症したことから、検体投与とは無関係と考えられた。

体重変化では、全例で観察終了日に増加が認められた。

肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

④ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.TF-04)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤

[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : ニュージーランドホワイトウサギ、雌雄各 3 匹

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 米国 EPA ガイドライン準拠 (1984 年、シリーズ 81-5)

検体 0.5 mL をガーゼパッチ (2.5×2.5cm) に塗布し、剃毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。4 時間後に投与部位を水道水で洗浄した。

試験項目 : 検体除去 45 分並びに 24、48 および 72 時間後に紅斑および痂皮、浮腫の徴候を観察し、Draize の方法に従って採点し、皮膚一次刺激指数を算出して刺激性の程度を分類した。

結果 : 刺激性の採点結果を下表に示す。

項目	最高評点	投与後時間			
		45 分後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
紅斑/痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表中の数字は 6 匹の平均値を示す。

いずれの観察時点でも刺激性反応はみられず、皮膚一次刺激指数は 0 であった。

以上の結果から、本試験条件下において、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

⑤ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.TF-05)

試験機関 :
報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤
[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : ニュージーランドホワイトウサギ、非洗眼群 ; 雌雄各 3 匹、洗眼群 ; 雌 3 匹

試験期間 : 10 日間観察

試験方法 : 米国 EPA ガイドライン準拠 (1984 年、シリーズ 81-4)
検体 0.1 mL を 9 匹の右眼に投与し、3 匹は 30 秒後に脱イオン水で洗浄した。無処置の左眼を対照とした。

試験項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間、並びに 4、7 および 10 日後に、角膜、虹彩および結膜の刺激性反応を観察した。Draize の方法に従って刺激性変化を採点し、最大合計点の平均値に基づいて刺激性の程度を分類した。

結果 :

項目			最高 評点	投与後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日間	7日間	10日間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁	4	0.0	1.0	1.3	0.2	0.2	0.2	0.0
		範囲	4	0.0	1.3	1.2	0.5	0.2	0.2	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	1.3	1.3	1.0	0.2	0.0
		浮腫	4	1.7	1.2	0.8	1.2	0.7	0.2	0.0
		分泌物	3	3.0	2.7	1.5	0.8	0.5	0.2	0.0
	合計*		110	13.3	17.7	14.8	8.3	5.2	1.8	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0
		範囲	4	0.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	1.0	1.0	0.3	0.3	0.0
		浮腫	4	1.7	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0	0.0
		分泌物	3	3.0	1.3	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0
	合計*		110	13.3	13.0	12.7	10.3	3.0	0.7	0.0

* 合計 = 角膜混濁度 × 傷害の範囲 × 5 + 虹彩 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

合計点の最大値が非洗眼群では平均 17.7(24 時間後)、洗眼群では平均 13.3 (1 時間後)であった。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下においてウサギの眼に中等度の刺激性があるものと思われるが、洗眼効果が認められた。

⑥モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料No.TF-06)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年 [GLP 対応]

検 体 : プロピコナゾール 14.3%液剤
[組成] プロピコナゾール原体 ; 14.3%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 85.7%

試験動物 : ハートレー系アルビノモルモット、感作群及び非感作群 ; 各群雌雄各 5 匹
開始時体重 ; 雄 : 260~305 g、雌 : 280~335 g

試験期間 : 48 時間観察

試験方法 : Buehler 法に従って実施した。
[用量設定根拠]

感作処置 ;

モルモットの剃毛した左腹側部に、検体の 100%濃度液 0.5mL を塗布したパッチを 6 時間閉塞貼付した。この処置を週 1 回の割合で計 3 回行った。

惹起処置 ;

最終感作の 14 日後に、モルモットの右腹側部を剃毛し、検体の 100%濃度液 0.5mL を塗布したパッチを 6 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 惹起貼付除去後 24 および 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を観察し、点数化した。平均評点及び感作反応動物数を感作群と非感作群で比較し、かつ非感作群の刺激反応の程度を考慮に入れて、感作性の有無を判定した。
体重を感作開始日(0 日目)及び惹起前日(28 日目)に測定した。

結果 : 結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

	群 ^{a)}			感作反応動物数											感作率 (%)			
	感作	惹起	動物数	24 時間後						48 時間後					24 時間	48 時間		
				感作反応評点						感作反応評点								
				0	0.5	1	2	3	計	0	0.5	1	2	3			計	
検体	100%	100%	10	9 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	9 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	0
	未処置	100%	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

a)：陽性対照群（1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン）は、本試験（1991年10月9日開始）とは別に実施した（1991年9月11日開始）。1回目の感作処置後の平均評点が0.1であったのに対し、惹起処置後の平均評点は1.4であったから、本系統のモルモットには感受性があることが確認された。

b)：感作群の雌1匹が2回目の感作前（試験開始後12日目）に死亡した。肉眼的病理検査では鼻汁がみられ、消化管内に餌の残留が全くなかったほかは異常所見がなく、死因は不明であった。

感作群及び非感作群ともに、いずれの観察時点でも皮膚反応は認められず、平均評点は0であり、陽性率は0%であった。

体重推移では、全例で28日後に増加がみられた。

以上より、本試験条件下において、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 参考資料

(資料 No.TR-01)

以上の結果より、

無毒性量は母動物及び胎児動物

ともに 100mg/kg/日であった。

また、最高投与量の 300mg/kg/日においても催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(資料 No.TR-02)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果より、

無毒性量は親動物が 30mg/kg/日、胎児動物が 180mg/kg/日以上と判断される。
また、最高投与量の 180mg/kg/日においても催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(資料 No.TR-03)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上より、検体により雄マウスにおいて肝臓の DNA および蛋白濃度の両方が増加し、雄ラットでは DNA 濃度のみの増加がみられた。肝臓の薬物代謝酵素活性は雄マウスおよび雄ラットともに対照群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

に比べて有意に上昇した。雄ラットの肝臓を用いた酵素阻害試験では、メチラポンで阻害が強くみられた。電子顕微鏡検査では、雄ラットおよび雄マウスともに滑面小胞体の増殖および自己食液胞数の増加がみられ、雄ラットでは胆管周囲に電子密度の高い細胞内小器官の増加、雄マウスでは多数の脂肪滴等がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(資料 No.TR-04)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

従って、検体は発がん過程におけるプロモーション作用を有すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(資料 No.TR-05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、マウスの雌雄における主要排泄経路は尿中であり、投与4日後までに投与放射能の45～81%が尿に排泄された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

プロピコナゾールの代謝試験には以下の標識位置の化合物を用いた。

名 称	構造式および標識位置
標識 プロピコナゾール	
標識 プロピコナゾール	
標識 プロピコナゾール	

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-01	動物代謝	ラット	[分布・排泄] 標識体を低用量群では0.5mg/kg、高用量群では25mg/kgを単回経口投与したときの尿、糞、呼気中排泄および組織内分布を検討。	両用量群で、投与48時間後までに93~97%TARが排泄された。尿中排泄が糞中排泄よりやや多く、呼気中排泄は僅かであった。投与6日後の組織内残留は、肝臓中で最も多かった。尿中には親化合物[A]は排泄されなかった。	(1979年)	m-12
M-02	動物代謝	ラット (雄)	[排泄・代謝] 標識体を平均31.4mg/kg、 標識体を平均32.5mg/kg単回経口投与後の尿、糞中の代謝物を検討した。	投与後3日以内に95.6~99.6%TARが糞尿中に排泄された。尿中排泄が糞中排泄よりやや多かった。代謝物として 親化合物が2%TAR検出された。	(1979年)	m-16
M-03 M-04	動物代謝	ラット (雄)	[代謝物同定、代謝経路の検討] 資料 No.M-02 で得られた尿、糞試料(0~24時間)を用いて、詳細に代謝物を同定し、代謝経路を検討した。	主要代謝経路は以下の通りと考えられる。	(1981年、1983年)	m-20

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-05 (GLP)	動物代謝	ラット	[分布・排泄・代謝] 標識体を以下の通り投与した。 ① 0.5mg/kg単回 静脈内投与 ② 0.5mg/kg単回 経口投与 ③ 非標識体 0.5mg/kg14日間経口投与後、標識体 0.5mg/kg 単回経口投与 ④ 50mg/kg単回経口投与	経口投与と静脈内投与で排泄経路および速度は、ほぼ同じであった。糞中排泄と尿中排泄は、ほぼ同等であったが、雄で糞中排泄、雌で尿中排泄がやや多い傾向が認められた。120～168時間後までに90%TAR以上が排泄された。組織中の残留は、肝臓で比較的高かった。尿中では 親化合物[A]および代謝物が検出された。	(1989年)	m-25
M-06 (GLP)	動物代謝	ラット (雄)	[吸収・分布・胆汁排泄] 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した。	血中において、 T_{Cmax} は1時間、 C_{max} は0.08 μ g/g、 $T_{1/2}$ は9時間、 AUC_{0-48hr} は0.917mg \cdot hr/kgであった。組織中分布は、1時間後 (T_{max}) で肝臓、腎臓、副腎、肺および血漿で残留濃度が高かった。半減期は6.4～10.2時間で蓄積性は認められなかった。48時間後における尿、胆汁およびカーカス中における残留放射能は、19.95、64.61および1.60%TARで、吸収率は約86%と考えられた。尿および胆汁中から 親化合物[A]のみが確認された。	(1992年)	m-30
M-07	植物代謝	小麦	[分布・代謝] 標識体を出穂期の小麦に125g a.i./ha相当散布し、植物体の放射能分布を検討した。	植物体上部 (止葉～穂) の総残留量 (TRR) は 5 時間、11 および 25 日後で3.7、1.4 および 0.9ppm で親化合物の割合は、92.6 から 9.8%TRR となり、経時的に減少した。49 日後 (成熟期) のわら、種子およびもみ殻の総残留量 (TRR) は 1.42、0.39 および 2.67ppm であった。	(1979年)	m-36

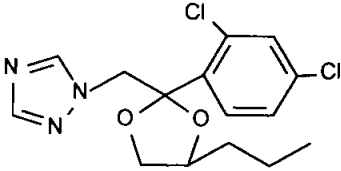
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-08 M-09 M-10	植物代謝	小麦	[代謝物同定] 資料No.M-07で得られた収穫期(処理49日後)のわら、種子およびもみ殻の試料を用いて代謝物同定および代謝経路を検討した。	種子では親化合物の残留濃度は、わらおよびもみ殻と比較して低かった。わらおよびもみ殻における主要代謝物は、 種子中の主要代謝物は であった。種子中では が生成すると考えられる。	(1980年、1981年)	m-40
M-11	植物代謝	小麦	標識体を、播種34日後の小麦に0.113あるいは0.544 kg a.i./ha 散布した。播種46日後および111日後(成熟期)のわら、種子およびもみ殻の試料を用いて代謝物同定および代謝経路を検討した。	親化合物以外に代謝物として が生成し、それらの配糖体も検出された。主要代謝物は であった。その他、親化合物の が少量検出された。	(1997年)	m-44
M-12	植物代謝	らっかせい	標識体あるいは標識体をポット植らっかせいに7あるいは5週間隔で350、315 および350g a.i./ha で3回散布し、生育期の茎葉部、成熟期の茎葉部、殻および子実の試料を採取し、放射能分布、代謝物および代謝経路について検討した。	茎葉部における主要代謝経路は、 子実では、 と考 えられた。	(1980年)	m-50

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-13	植物代謝	らっかせい小麦、とうもろこし	標識体あるいは標識体を 1680g a.i./ha 土壌処理し、らっかせいを栽培・収穫後に後作として、とうもろこしまたは小麦を成熟期まで栽培し、得られた試料について、放射能分布、代謝物および代謝経路について検討した。	小麦茎葉部から、親化合物 [A]の他に、 が確認された。 各植物の種子あるいは子実では、 標識体が 標識体の 17 ~39 倍検出されることから、 のみを有する代謝物が移行すると考えられ、その主要代謝物は、 であった。	(1983 年)	m-58
M-14 (GLP)	植物代謝	にんじん	標識体を定植 2 ヶ月後から 4 回散布した。標準処理区は計 494g a.i./ha、10 倍量処理区では計 4940g a.i./ha を散布した。最終散布 14 日後に根茎および葉を採取し、放射能分布、代謝物および代謝経路について検討した。	根部および葉部では親化合物の残留が 56.0~91.2%TRR であった。 主要代謝物は であった。その他に 10%TRR 以上の代謝物は検出されなかった。 主要代謝経路は、 の生成であった。 マイナーな代謝経路として、 の生成が認められた。	(1999 年)	m-65
M-15 (GLP)	土壌中動態 (好气的条件および好气的/嫌气的条件)	微砂質壤土	標識体を土壌乾燥重量当り 0.15ppm (125g a.i./ha 相当) となるように処理し、20℃で、好气的条件あるいは好气的/嫌气的条件、暗条件でインキュベートした。	好気条件下では、半減期は 29.1 日で、代謝物として が検出された。 であった。 嫌気条件下では代謝は認められなかった。	(2001 年)	m-70

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-16 M-17 M-18	土壌中動態 (好氣的、好氣/嫌氣のおよび滅菌/好氣的条件)	微砂質壤土	<p>土壌乾燥重量当り 1ppm となるように処理し 25℃、暗条件でインキュベートした。</p> <p>標識体：好氣的、好氣/嫌氣的、滅菌/好氣的試験</p> <p>標識体および標識体：好氣的試験</p>	<p>好氣的条件下、</p> <p>半減期は 43～70 日であった。嫌氣条件下および滅菌/好氣条件下では代謝は認められなかった。</p>	(1980 年、1982 年)	m-75
M-19	土壌中動態 (圃場)	微砂質壤土	<p>標識体を 373g a.i./ha となるように土壌に処理した。</p>	<p>圃場におけるプロピコナゾールの垂直方向への移動は小さいと考えられた。代謝物として</p> <p>が検出された。プロピコナゾールの減衰は二相性であったが、初期半減期は約 2 週間であった。</p>	(1981 年)	m-79
M-20 (PC-13) (GLP)	加水分解動態	滅菌緩衝液	<p>pH4、5、7 および 9 の緩衝液中で標識体の濃度を 10ppm として 50℃ の遮光下で 5 日間インキュベーションした。</p>	<p>pH4～9 の範囲で、50℃ で加水分解は認められなかった。(25℃ における推定半減期：>1 年)</p>	(2004 年)	m-83

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-21 (PC-14) (GLP)	水中光分解 動態	滅菌 緩衝液	pH7の緩衝液中で 標識体の濃度を約 10.8 ppm としてキ セノンアーク灯 (照度506.1W/m ² 、 波長300~800nm) で25℃、30日間 (12 時間/日が明期) 照 射した。	4%TARを超える分解物は認められなかった。 半減期は、249日 (東京春換算で637日) であった。暗所対照区では安定であった。	(1990年)	m-85
M-22 (PC-15) (GLP)	水中光分解 動態	滅菌 自然水	自然水 (河川水) 中で 標識体の濃度を約 1ppm としてキセノンアーク灯 (照度 28.42 ~ 32.82 W/m ² 、波長 300 ~ 400 nm) で 25℃、23日間照射した。	分解 物として が認められた。 CO ₂ の生成は であった。 SFO法による半減期は東京春換算で58.1日 (実験日13.8日相当) であった。暗所対照区では安定であった。	(2004年)	m-87
M-23 (PC-12)	土壌吸着	日本土壌 4種 砂質埴壌土 2種 埴壌土 1種 壤質砂土 1種	プロピコナゾールの 4.01、0.75、0.15 および 0.03µg/mL の 0.01M 塩化カルシウム溶液に各供試土壌を加え、土/水比を 0.2 とし、25℃、16 時間平衡化させた。	土壌吸着平衡定数 (K_F^{ads}) =19.64、66.74、18.05、7.57 有機炭素吸着定数 (K_F^{adsoc}) = 1819、3814、1569、505	(1990年)	m-92
M-24 (PC-18) (GLP)	生物濃縮性	ブルーギル	100 匹/群に 標識 体 0.0064 あるいは 0.064mg/L を連続 暴露。28 日間取り 込み、14 日間排泄。	BCF _{ss} 高濃度区 : 176 低濃度区 : 184 BCF _k 高濃度区 : 172 低濃度区 : 190	(2000年)	m-94

プロピコナゾールの代謝分解物一覧表

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
A	プロピコナゾール (CGA 64250)	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール		親化合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	一般名または略称	化 学 名	構 造 式	由 来

1. 動物代謝試験

(1) ラットにおける代謝試験 (分布および排泄)

(資料 No.M-01)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

供試標識化合物: 以下に示す。

供試標識化合物名	標識プロピコナゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠:

供試動物: SD (Tif:RAIf) 系ラット、1群雌雄各2匹、体重 雄 192~198g、雌 197~225g

方法:

投与方法; エタノール/ポリエチレングリコール 200/水 (30/20/50) に溶解した
標識プロピコナゾールを 0.5mg/kg または 25mg/kg の用量で 1回強制経口投与
した。25mg/kg 群については、非標識化合物で希釈し、比放射能を 11.8 μ Ci/mg として投
与した。

<用量設定根拠>

試料採取; 投与後、24時間毎に糞、尿および呼気を採取し、144時間後に動物を屠殺し、
肺、心臓、肝臓、脳、脾臓、腎臓、精巣または卵巣、筋肉、脂肪、血液およびカーカス
を採取した。

分析方法; 放射能活性は、直接または燃焼法により、LSCで測定した。

投与24時間後の尿について、TLCで代謝物の分析を行った。

結 果：

排泄率； 排泄率および回収率を表 1 に示す。回収率は 95～99%TAR であった。

0.5mg/kg 投与群では、24 時間以内に 76～77%TAR、48 時間以内には 93～95%TAR が排泄された。尿中排泄が糞中排泄よりやや多く、特に雌でその傾向が強かった。尚、呼気中排泄は、ごく僅かであった。

25mg/kg 投与群でも 0.5mg/kg 投与群と同様の傾向を示し、投与量による差は認められなかった。

表 1 排泄率および回収率

投与群	試料		排泄率 (投与量に対する割合 %TAR)							
			0～24 hr		0～48 hr		0～72 hr		0～144 hr	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5mg/kg	累積排泄率	糞	30.5	18.8	41.3	31.4	42.1	32.4	42.4	32.6
		尿	46.0	57.4	53.9	61.0	55.0	61.7	55.5	62.0
		呼気	0.09	0.07	0.11	0.08	—	—	0.14	0.1
		小計	76.6	76.3	95.3	92.5	97.1 ^{a)}	94.1 ^{a)}	98.0	94.7
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.30	0.70	
	組織中残留	—	—	—	—	—	—	0.38 ^{b)}	0.31 ^{b)}	
	回収量	—	—	—	—	—	—	98.6	95.7	
25mg/kg	累積排泄率	糞	29.8	18.8	37.5	30.0	38.1	31.1	38.3	31.3
		尿	51.4	58.6	59.1	62.6	60.1	63.0	60.4	63.2
		呼気	0.05	0.04	0.06	0.05	—	—	0.08	0.05
		小計	81.2	77.4	96.7	92.7	98.2 ^{a)}	94.1 ^{a)}	98.7	94.5
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.33	0.43	
	組織中残留	—	—	—	—	—	—	0.19 ^{b)}	0.13 ^{b)}	
	回収量	—	—	—	—	—	94.1	99.3	95.1	

表中の数値は 2 動物の平均

a) : 48～72 時間の呼気中排泄量を除く

b) : 試験終了時 (投与後 144 hr) に屠殺した動物の組織中残留量

— : 測定せず (あるいは該当せず)

組織内分布；投与 144 時間後の組織内分布の概要を表 2 に示す。

0.5mg/kg 投与群では、肺、肝臓、脾臓、腎臓および全血中に放射能の残留が僅かに認められた。

検体を 25mg/kg 投与した場合、放射能の残留量は用量の増加に伴って増加し、肝臓、腎臓および卵巣で比較的高濃度の残留が認められた。

表 2 組織内分布

組織	0.5mg/kg 投与群		25mg/kg 投与群	
	雄	雌	雄	雌
	ppm：親化合物換算値 (2 匹平均)			
脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	<LQ	<LQ	0.012 ^{a)}	0.012
肺	0.003	0.004	0.035	0.038
肝臓	0.015	0.012	0.498	0.326
腎臓	0.003	0.004	0.114	0.123
脾臓	0.003 ^{a)}	0.003	0.018	0.019
精巣	0.001	—	0.022	—
卵巣	—	<LQ	—	0.177 ^{a)}
筋肉	<LQ	ND	0.021	0.011
脂肪	ND	ND	<LQ	<LQ
全血	0.010	0.011	0.019	0.017
カーカス	0.001	<LQ	0.025	0.018

N.D.：検出されず <LQ：定量限界以下 —：該当せず

a)：1 動物が定量限界以下なので、もう 1 動物のみの値を記載した。

代謝物分画；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上より、プロピコナゾールをラットに単回経口投与した場合、約 60%TAR が腎臓を經由して尿中に排泄され、残りは糞中に排泄された。

投与 144 時間後の残留放射能は、主に肝臓で検出され、0.5mg/kg 投与群で 0.012~0.015ppm 、25mg/kg 投与群で 0.326~0.498ppm であった。

(2) ラットにおける代謝試験 (代謝物の検討)

(資料 No.M-02)

試験機関：

報告書作成年：1979年

供試標識化合物：以下に示す。

供試標識 化合物名	標識 プロピコナゾール	標識 プロピコナゾール
化学構造		
化学名		
比放射活性		
放射化学的純度		

標識位置の設定根拠：

供試動物： SD (Tif: RAIf) 系ラット 1群雄3または20匹 体重167~186g

方法：

投与方法； 標識プロピコナゾールおよび 標識プロピコ
ナゾールをそれぞれ非標識のプロピコナゾール で希釈し、それぞれの比
放射活性を 23.1 μ Ci/mg および 21.9 μ Ci/mg に調製した後、水/エタノール/ポリエチ
レングリコール 200 (50/30/20) に溶解させ、それぞれ 20 および 3 匹のラットに胃管
を用いて1回強制経口投与した。平均投与量は、それぞれ 31.4 および 32.5mg/kg であ
った。

<用量設定根拠>

試料採取； 投与 24, 48 および 72 時間後に尿および糞を採取した。

代謝物の分析には尿および糞とも 0~24 時間に採取した試料を用いた。

抽出方法；

放射能測定；

LSC で測定した。

LSC で定量した。

代謝物同定；

結 果：

排 泄 率； 尿および糞中への排泄率を表 1 に示す。

いずれの標識化合物を投与した場合も 72 時間以内に 95.6～99.6% TAR が尿および糞中に排泄された。尿中排泄と糞中排泄は同程度であったが、尿中排泄がやや多かった。標識位置の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。

表 1 糞尿中への排泄率

供試化合物	試料	排泄率 (投与放射能に対する割合: %TAR)				
		0～24hr	24～48hr	48～72hr	0～72hr	合 計
プロピコナゾール 標識	尿	44.5	6.8	1.0	52.3	95.6
	糞	36.2	6.5	0.6	43.3	
プロピコナゾール 標識	尿	48.5	2.6	0.3	51.4	99.6
	糞	44.2	3.6	0.6	48.2	

尿中代謝物； 標識プロピコナゾールの投与後 0～24 時間に採取した尿の二次元 TLC 分析結果を表 2 に示す。

代謝物の標準品を用いたコクロマトグラフィーにおいて、
親化合物のプロピコナゾールは検出されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

標識プロピコナゾールを投与した場合も
 標識プロ
 ピコナゾールを投与した場合とほぼ同じ代謝物画分が認められた。

表 2 標識プロピコナゾール投与後 0～24 時間の尿の TLC 分析結果

画分 No.	尿中放射能 に対する 割合 (%)	%TAR*	特性
1	—	—	
2	—	—	
3	—	—	
4	—	—	
5	8	3.6	
6	4	1.8	
7	3	1.3	
8	24	10.7	
9	2	0.9	
10	10	4.5	
11	3	1.3	
12	6	2.7	
13	5	2.2	
14	3	1.3	
15	12	5.3	
16	8	3.6	
17	9	4.0	

* : 申請者が算出 — : 算出せず

糞中代謝物； 投与後 0～24 時間に採取した糞試料を
 した時の放射能分布を表 3 に示す。

抽出

表3 各抽出画分の放射能分布

		糞中の総残留放射能に対する割合 (%)			
		標識プロピコナゾール		標識プロピコナゾール	
抽出画分	抽出画分	60 (21.7)	17 (6.2)	60 (26.5)	17 (7.5)
	抽出画分		11 (4.0)		8 (3.5)
	抽出画分		10 (3.6)		16 (7.1)
	抽出画分		22 (8.0)		19 (8.4)
非抽出画分		40 (14.5)	40 (17.7)		

() 内の数値は投与放射能に対する割合: %TAR (申請者が算出)

抽出の割合および各画分の抽出性について、両標識化合物間での差は認められなかった。標識プロピコナゾールを投与した場合の抽出性放射能について検討した結果、約 35% [約 13%TAR (申請者が算出)] はにおいて陰イオンの挙動を示し、残りは中性的な挙動を示した。

糞中放射能の
が代謝物
と考えられ、また約 5% [約 2%TAR (申請者が算出)] が親化合物のプロピコナゾール[A]であると考えられた。

以上より、プロピコナゾールは、ラット体内で代謝されて多くの代謝物を生成し、急速に尿および糞中に排泄された。

供試化合物の標識位置の違いによる尿および糞中の代謝物パターンの差は認められなかった。

(3) ラットにおける代謝試験（代謝物の同定）

（資料 No.M-03,04）

試験機関：

報告書作成年：1981年（資料 No.M-03）

1983年（資料 No.M-04）

試験目的： ラットにおける代謝試験（資料 No.M-02）において、
ピコナゾールを投与したラットから得られた 0～24 時間の尿
を用いて、代謝物の同定を行った。

標識プロ
および糞

試験方法：

尿中代謝物； 0～24 時間の尿を用い、下記フローに従って分画し、各画分について、
各代謝物を同定
した。

糞中代謝物； 0～24 時間の糞を用い、下記フローに従って分画した。

各画分中の代謝物は、

により同定

した。

結果： 各画分中の放射能分布および代謝物を表 1 に、各試料中の代謝物の割合を表 2 に示す。

表 1 各画分中の放射能分布および代謝物（投与放射能に対する割合、%TAR）

試料 (%TAR)	放射能分布		代謝物*	
	画分	%TAR	同定代謝物 [記号]	%TAR
尿				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料 (%TAR)	放射能分布		代謝物*	
	画分	%TAR	同定代謝物 [記号]	%TAR
糞				

表 2. 各試料中の代謝物の割合 (投与放射能に対する割合、%TAR)

代謝物名 [記号]	%TAR	
	尿	糞
プロピコナゾール [A]	ND	3

ND：検出されず

尿中では親化合物のプロピコナゾール[A]は検出されず、多くの代謝物が認められ、代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

が比較的多く検出された。

糞中では親化合物のプロピコナゾール[A]が検出された。

以上から、プロピコナゾールのラットにおける主要な代謝経路として、

として尿中に排泄されると考えられる。

プロピコナゾールのラットにおける推定代謝経路を図1に示す（申請者作成）。

図1. プロピコナゾールのラットにおける推定代謝経路

(4) ラットにおける代謝試験 (分布、排泄および代謝物同定)

(資料 No.M-05)

試験機関:

報告書作成年: 1989年 [GLP]

供試標識化合物: 以下に示す。

供試標識化合物名	標識プロピコナゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠:

供試動物: CrI: CD (SD) BR系ラット 1群雌雄各5匹

試験方法:

投与方法; エタノール/ポリエチレングリコール200/水 (2/4/4、v/v/v) に溶解させた供試標識化合物を強制経口投与または生理食塩水に溶解した供試標識化合物を静脈内投与した。試験群については以下の通り設定した。

- A群: 0.5 mg/kg (低用量) を単回静脈内投与
 - B群: 0.5 mg/kg を単回経口投与
 - C群: 非放射能標識プロピコナゾールを 0.5mg/kgの用量で毎日1回、14日間連続経口投与し、最終投与24時間後に標識プロピコナゾールを 0.5mg/kgの用量で単回経口投与
 - D群: 50 mg/kg (高用量) を単回経口投与
- <用量設定根拠>

試料採取； 投与 6、12、24、48、72、96、120、144 および 168 時間後の尿および糞を採取した。

C 群の試料採取については投与 120 時間後までの尿および糞を採取した。

呼気は投与 24 時間後まで採取した。

排泄物の採取時にケージを少量の水で洗浄し、最後の試料採取時には水で洗浄後、さらにメタノールで洗浄し、これらの洗浄液を採取した。

投与 120 時間後に C 群、投与 168 時間後に A、B および D 群の動物を屠殺し、副腎、骨髓、全血、生殖腺、腎臓、肺、脾臓、子宮、骨、脳、脂肪（腹部）、心臓、肝臓、骨格筋およびカーカスを採取した。

代謝物の検討は、最も高い濃度の放射能が検出された尿および糞試料を用いて行った。

分析方法； 尿試料、二酸化炭素捕集液、ケージ洗浄液および抽出液中の放射能は直接、糞の抽出残渣およびその他の固形物中の放射能は燃焼法により、LSC で測定した。

尿試料は で精製し、糞は 代謝物を分析し、標準品とのクロマトグラフィーにより代謝物を同定した。

結 果：

排泄率； 各群における排泄率（尿、糞、呼気）を表 1 に示す。

静脈内投与と経口投与で排泄速度、排泄経路に差は認められなかった。また、非標識プロピコナゾールをあらかじめ経口投与した群および高用量群でも差は認められなかった。投与 48 時間後までに 81~87%TAR、168 時間後（C 群は 120 時間後）までに 90~94%TAR が排泄された。尿中排泄と糞中排泄はほぼ同等であったが、雄では糞中排泄、雌では尿中排泄が多い傾向が認められた。呼気中排泄は、いずれの群でも認められなかった。

表 1. 各群における排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

群	性別	試料	0-6 時間	6-12 時間	12-24 時間	24-48 時間	48-72 時間	72-96 時間	96時間 以上	小計	合計
A	雄	尿	24.8	11.0	5.0	1.8	0.2	0.1	ND	42.9	89.7
		糞	ND	11.4	23.7	5.1	1.3	0.2	ND	41.8	
ケージ洗浄液										4.9	
ケージ内固形物										0.1	
A	雌	呼気								ND	93.9
		尿	33.0	6.5	4.6	1.7	0.3	0.1	ND	46.3	
糞		ND	17.6	11.7	7.3	1.3	0.8	0.2	39.0		
ケージ洗浄液										8.5	
B	雄	ケージ内固形物								0.1	95.9
		呼気								ND	
尿		16.7	10.9	8.9	1.9	0.2	0.1	ND	38.7		
糞		ND	25.3	11.8	11.4	1.2	0.2	0.3	50.2		
B	雌	ケージ洗浄液								7.0	94.2
		ケージ内固形物								ND	
呼気									ND		
尿		28.6	10.5	3.7	0.7	0.1	0.1	ND	43.8		
C	雄	糞	0.4	19.8	11.9	4.9	0.6	0.1	0.1	37.9	95.5
		ケージ洗浄液								12.5	
ケージ内固形物									ND		
呼気									ND		
C	雌	尿	18.5	7.9	9.7	4.0	0.3	0.1	ND	40.6	95.3
		糞	4.0	4.4	26.6	12.0	1.2	0.2	ND	48.4	
ケージ洗浄液										6.5	
ケージ内固形物										ND	
D	雄	呼気								ND	93.4
		尿	10.0	10.2	13.7	4.4	0.8	0.1	ND	39.2	
糞		ND	10.5	20.6	13.9	2.6	0.3	0.1	47.9		
ケージ洗浄液										5.6	
D	雌	ケージ内固形物								0.7	94.1
		呼気								ND	
尿		15.8	19.9	9.3	3.4	0.2	ND	ND	48.7		
糞		2.2	9.0	14.2	9.7	1.7	ND	0.1	37.0		
D	雄	ケージ洗浄液								8.4	94.1
		ケージ内固形物								ND	
呼気									ND		
尿		15.8	19.9	9.3	3.4	0.2	ND	ND	48.7		
D	雌	糞	2.2	9.0	14.2	9.7	1.7	ND	0.1	37.0	94.1
		ケージ洗浄液								8.4	
ケージ内固形物									ND		
呼気									ND		

糞中の放射能は、抽出物と残渣中の放射能の合計。
 ケージ洗浄液、ケージ内固形物および呼気中の放射能は試験期間中の量をまとめて表示した。
 ND：検出されず 空欄：該当せず

組織内分布； 各群における組織内分布を表2に示す。

組織内残留放射能は、投与量に対する%TARで比較した場合、肝臓で比較的高かったが、その他の組織では、群CおよびDの雌のカーカスを除き検出限界または検出限界以下であった。 $\mu\text{g/g}$ （プロピコナゾール換算値）で比較した場合、低用量（0.5mg/kg）を経口投与した動物では168時間後の放射能濃度は全般に低かった。

静脈内投与した場合、ほとんどの組織で放射能が検出され、その濃度は経口投与した動物で検出された濃度とほぼ同等～やや高い傾向が認められた。非標識プロピコナゾールをあらかじめ経口投与した動物では、雌で静脈内投与動物と同様の放射能分布が認められたが、雄では非標識プロピコナゾールをあらかじめ経口投与しなかった動物と同様の放射能分布が認められ、最高放射能濃度は雌雄とも肝臓であった。高用量を単回経口投与した動物では、低用量を単回投与した動物と比較して組織中に高い残留放射能が検出されたが、平均濃度は $1.0\mu\text{g/g}$ 以下であった。

表2. 各群における組織内分布

検査組織		A群		B群		C群 ^{a)}		D群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎	%TAR	<0.01	<0.01	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	0.003	0.006	ND	ND	0.002	0.010	0.561	0.264
全血	$\mu\text{g/g}^*$	0.001	0.004	ND	ND	ND	0.002	0.074	0.161
骨髄	$\mu\text{g/g}^*$	0.051	0.008	ND	0.006	ND	0.036	ND	0.144
骨	%TAR	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND	ND
	$\mu\text{g/g}^*$	ND	ND	ND	ND	ND	0.002	ND	ND
脳	%TAR	ND	ND	ND	ND	ND	<0.01	ND	ND
	$\mu\text{g/g}^*$	ND	ND	ND	ND	ND	0.001	ND	ND
生殖腺	%TAR	ND	<0.01	ND	<0.01	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	ND	0.003	ND	0.002	ND	0.012	0.043	0.256
心臓	%TAR	<0.01	ND	ND	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	0.001	ND	ND	ND	ND	0.002	0.037	0.038
腎臓	%TAR	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	0.006	0.005	0.004	0.004	0.006	0.007	0.345	0.366
肺	%TAR	<0.01	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	0.003	ND	ND	0.001	0.001	0.003	0.081	0.085
肝臓	%TAR	0.11	0.06	0.07	0.06	0.11	0.11	0.06	0.04
	$\mu\text{g/g}^*$	0.021	0.010	0.012	0.007	0.022	0.018	0.938	0.784
脾臓	%TAR	<0.01	<0.01	ND	<0.01	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	0.013	0.009	ND	0.001	ND	0.003	0.057	0.085
子宮	%TAR	—	<0.01	—	ND	—	<0.01	—	<0.01
	$\mu\text{g/g}^*$	—	0.001	—	ND	—	0.003	—	0.144
カーカス	%TAR	ND	ND	ND	ND	ND	0.99	ND	0.22
	$\mu\text{g/g}^*$	ND	ND	ND	ND	ND	0.006	ND	0.151

a)： 投与120時間後に屠殺（他の群は投与168時間後に屠殺）

*： 親化合物換算値 —： 該当なし ND： 検出されず

代謝物同定； 尿および糞の抽出物の 分析により、多くの代謝物画分が認められた。
標準品とのコクロマトグラフィーにより同定された代謝物を表3に示す。

標識プロピコナゾールを静脈内投与した動物では尿中に親化合物のプロピコナゾール[A]が検出された。

経口投与した動物では、糞中には親化合物のプロピコナゾール[A]が検出されたが、尿中には認められなかった。

代謝物として、 が検出された。

表3. 尿および糞中の代謝物

試料	代謝物 [記号]	投与放射能に対する割合、%TAR							
		A群		B群		C群		D群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	プロピコナゾール [A]	5.3	9.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
糞	プロピコナゾール [A]	ND	ND	0.9	1.4	1.3	1.2	0.7	1.9

ND：検出されず

以上の結果から、 標識プロピコナゾールの排泄速度および経路は、投与方法（静脈内/経口、低用量/高用量、連続投与/単回投与）に関わらず同じであった。48時間後までには、81~87%TAR が排泄され、尿中排泄と糞中排泄はほぼ同等であったが、雄で糞中排泄、雌で尿中排泄が多い傾向が認められた。

各組織中に分布していた放射能濃度は低く、投与放射能の大部分が投与後48時間以内に排泄された。プロピコナゾールはラット体内で広範に代謝され

るものと考えられる。

(5) ラットにおける代謝試験 (吸収、分布、胆汁排泄)

(資料 No.M-06)

試験機関 :

報告書作成年 : 1992 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 : 下表に示す。

供試標識化合物名	標識プロピコナゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : SD (Tif : RAIf) 系ラット、1 群雄 3~4 匹、体重 189~263g

試験方法 :

投与方法 ; エタノール/ポリエチレングリコール 200/水 (1/2/2) に溶解し、供試標識化合物を約 0.5 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与した。投与液量は動物 1 匹当たり 0.8~1.0 mL であった。

<用量設定根拠>

試料採取 ; 血液は投与 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、32 および 48 時間後に眼窩静脈叢より採取した。胆汁は胆管カテーテルを施したラットから投与 1、2、4、8、18、24、42、48 時間後に採取した。また、同時に尿および糞も採取した。

各組織 (副腎、血液、骨、脳、脂肪、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、血漿、脾臓、精巣およびカーカス) は投与 1、8、14、20 時間後に採取した。

分析方法 ; 放射能活性は、直接あるいは燃焼法により、LSC を用いて測定した。

尿および胆汁試料は
濃縮液を

濃縮し
溶出させた。

溶出液を TLC で分析し、標準品とのコクロマトグラフィーにより代謝物を同定した。

糞試料については 抽出し、抽出液と残渣に分離した。
 抽出残渣については 抽出した。得られた抽出液を合わせて 濾過し、TLC で分析し、標準品とのコクロマトグラフィーにより代謝物を同定した。抽出残渣については、燃焼法により、LSC により放射能を測定した。

結 果：

血中濃度； 血中の放射能濃度を表 1 に、血中濃度の推移を図 1 に示す。

最高血中濃度到達時間 (Tmax) は投与後 1 時間、最高血中濃度 (Cmax) は約 0.08 µg/g であった。また、血中半減期 (T1/2) は約 9 時間であった。

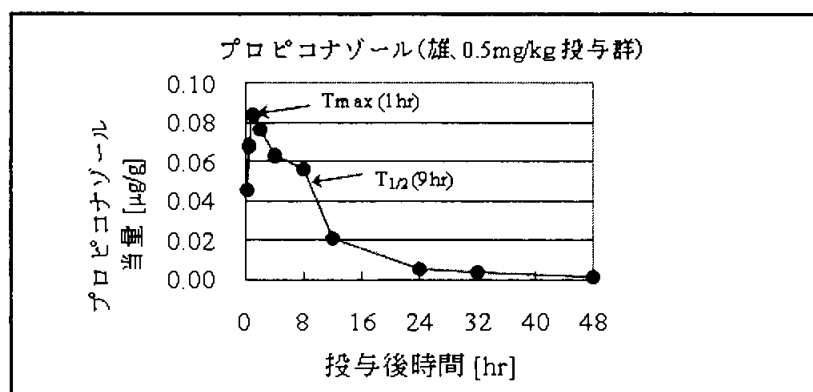
表 1. 血中の放射能濃度

投与後時間 (hr)	血中濃度 (µg/g) * (平均値±SD)
0.25	0.0455±0.0191
0.5	0.0681±0.0210
1	0.0838±0.0158
2	0.0767±0.0150
4	0.0632±0.0135
8	0.0565±0.0129
12	0.0213±0.0079
24	0.0057±0.0008
32	0.0041±0.0003
48	0.0020±0.0003
AUC**	0.9173

* : 3 動物の平均値 (48 時間のみ 2 動物の平均値)

** : 申請者が計算した。

図 1. 血中濃度の推移



排泄率；

放射能の分布および排泄率を表2に示す。

胆汁排泄は約65%TAR、尿中排泄は約20%TAR、カーカス残留は約2%TARであった。この合計が約86%TAR (64.61+19.95+1.60=86.16) であることから、プロピコナゾールの消化管からの吸収率は、約86%TARと推定された。

表2. 放射能の分布および排泄率

試料	採取時期 (hr)	%TAR*
尿	0~24	15.34
	24~48	4.61
	小計	19.95
胆汁	0~1	7.18
	1~2	7.49
	2~4	12.47
	4~8	10.93
	8~18	16.65
	18~24	2.57
	24~42	5.44
	42~48	2.49**
小計	64.61	
カーカス		1.60
吸収率		86.16
糞	0~24	4.17
	24~48	1.77
	小計	5.94
消化管内		1.63
ケージ洗浄液		2.72
総回収率		96.44

* : 4 動物の平均値

** : 3 動物の平均値

組織中分布； 投与 1～20 時間後の各組織中における放射能濃度の概要および半減期を表 3 に示す。

最高血中濃度を示す投与 1 時間後において、残留濃度の高かった臓器は、肝臓、腎臓、副腎、肺および血漿であった(0.08～0.68ppm)。これらの臓器は20時間後いずれも0.15ppm以下となっていた。なお、1～20 時間における半減期は、6.4～10.2 時間であり、組織中での蓄積性は認められなかった。

表 3. 組織中の放射能濃度および半減期

組織	放射能濃度 (ppm) *				半減期 (hr)
	1hr	8hr	14hr	20hr	
副腎	0.1374	0.1085	0.0323	0.0267	7.2
血液	0.0487	0.0390	0.0131	0.0119	8.3
骨	0.0129	0.0097	0.0034	0.0026	7.6
脳	0.0169	0.0118	0.0040	0.0024	6.4
脂肪	0.0417	0.0310	0.0108	0.0109	8.6
心臓	0.0361	0.0309	0.0098	0.0085	8.0
腎臓	0.2528	0.2316	0.0747	0.0790	9.5
肝臓	0.6838	0.5776	0.1455	0.1433	7.2
肺	0.1133	0.0991	0.0472	0.0346	10.2
筋肉	0.0188	0.0128	0.0046	0.0036	7.3
血漿	0.0831	0.0665	0.0223	0.0209	8.4
脾臓	0.0201	0.0178	0.0069	0.0044	8.0
精巣	0.0177	0.0139	0.0055	0.0042	8.4
カーカス	0.5778	0.3935	0.1353	0.1395	8.2

* : 親化合物換算値 (3 動物の平均)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の検討；

尿、糞および胆汁中の代謝物パターンを表 4～6 に示す。

尿中では

糞中では

画分 3 は、プロピコナゾール[A]であることが確認された。

胆汁中では

ことが確認された。

表 4. 尿中の代謝物パターン

二次元-TLC 上の 代謝物画分	同定結果	%TAR
合 計		

表 5. 糞中の代謝物パターン

一次元-TLC 上の 代謝物画分	同定結果	%TAR
3	プロピコナゾール[A]	
非抽出性放射能		
合 計		

表 6. 胆汁中の代謝物パターン

二次元-TLC 上の 代謝物画分	同定結果	%TAR
合 計		

2. 植物代謝試験

(資料 No.M-07)

(1) 小麦における代謝試験 (分布および代謝物の検討)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

供試標識化合物: 以下に示す。

供試化合物名	標識プロピコナゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠:

供試植物: 小麦 (Svenno 種)

試験方法:

処理方法; 標識プロピコナゾールの 25%乳剤を調製し、水で希釈して圃場で栽培した出穂期の小麦に、上から、噴霧器を用いて 500L/ha 相当 (125g a.i./ha 相当量) を散布した。

試料採取; 散布 5 時間、11 および 25 日後に植物体を採取し、上部 (止葉より上部で穂を含む)、中部および下部に分けた。散布 49 日後に成熟した植物を収穫し、種子、もみ殻および麦わらに分けた。

分析方法;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. 散布 5 時間、11 および 25 日後の植物試料の分析手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. 散布 49 日後の植物試料の分析手順

結 果：

放射能分布； 各植物採取時における総残留放射能 (TRR) を表 1 に示す。

散布 5 時間後に植物体上部（止葉より上部で穂を含む）の総残留放射能は 3.7ppm であったが、植物体中部では 1.0ppm、植物体下部では 0.6ppm で、散布した放射能の多くが植物体上部で検出された。種子中の放射能については 11 日後の 0.20ppm から 49 日後の 0.39ppm に増加した。

表 1 各部位における総残留放射能

試 料	総残留放射能 TRR (ppm)			
	5 時間後	11 日後	25 日後	49 日後
植物体上部	3.7	1.4	0.9	1.42 ^{a)}
植物体中部	1.0	—	—	
植物体下部	0.6	—	—	
種 子	—	0.20	0.29	0.39
もみ殻	—	—	—	2.67

^{a)}：49 日後については、わら中の残留量

—：測定せず

代謝物の検討； 散布 5 時間後、11 日後および 25 日後に採取した植物体上部（止葉より上部で穂を含む）の放射能画分の経時変化を表 2 に示す。

植物体中のプロピコナゾール[A]は経時的に減少し、それに伴って が増加した。

表 2 植物体上部における親化合物および代謝物画分の経時変化

試料採取 時期	総残留放 射能 (ppm)	上段：%TRR 下段：ppm (親化合物換算値)	
		プロピコナ ゾール [A]	代謝物
5 時間後	3.7	92.6	
		3.43	
11 日後	1.4	28.0	
		0.392	
25 日後	0.9	9.8	
		0.088	

散布 49 日後に採取した試料について検討したところ、

親化合物のプロピコナゾール[A]は、麦わらにおいて 0.18ppm、種子において検出限界 (0.01ppm) 以下であった。

なお、散布 49 日後に採取した試料の各部位における代謝物画分の特徴付けについては、資料 No.M-08～10 において詳細に検討した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 小麦における代謝試験 (代謝物の同定)

(資料 No.M-08~10)

試験機関:

報告書作成年: 1980年 (資料 No.M-08)

1981年 (資料 No.M-09、10)

目的: 小麦における代謝試験 (分布および代謝物の検討) (資料 No.M-07) において、
標識プロピコナゾールを処理した小麦から得た成熟期試料を用いて、代謝物の
検討を行った。

試験方法: 標識プロピコナゾール処理 49 日後 (成熟期) に採取した小麦 (麦
わら、もみ殻および種子) を用いた。

各部位の分析手順について図 1~3 に示す

図 1. 麦わらの分析手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 2. もみ殻の分析手順

図 3. 種子の分析手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果： 麦わら、もみ殻および種子中に含まれる各代謝物画分の総残留放射能 (TRR) に対する割合%および濃度を表 1 に示す。

表 1 成熟期試料各部位中の親化合物および代謝物画分

試料	総残留放射能 TRR (ppm)	プロピコナゾール [A]	上段：%TRR 下段：ppm (親化合物換算値)	非抽出性放射能
もみ殻	2.67	9.3 0.248	22.8 0.609	
種子	0.39	0.5 0.002	13.0 0.051	

種子中のプロピコナゾールの残留量は、麦わらおよびもみ殻の残留量と比較して極めて低かった。麦わらおよびもみ殻中の主要代謝物は
であった。

プロピコナゾールの小麦における推定代謝経路を図 4 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 4. プロピコナゾールの小麦における推定代謝経路

(3) 春小麦（温室）における代謝試験（分布および代謝物の同定）

（資料 No.M-11）

試験機関：

報告書作成年：1997 年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識プロピコナゾール
化学構造	
化学名	
比放射活性	
放射化学的純度	

標識位置の設定根拠：

供試作物： 小麦（Butte 86）

試験方法：

散布； 播種 34 日後に対照（ブランク）、1 倍区（0.101 lb a.i./ac；0.113 kg/ha 相当）および 5 倍区（0.486 lb a.i./ac；0.544 kg/ha 相当）に所定量を各 1 回茎葉散布した。

収穫； 50%成熟期（播種 46 日後）および 100%成熟期（播種 111 日後）に収穫し、地上部を採取した。100%成熟期試料は、麦わら、籾殻および穀粒に分けた。

抽出； 各試料をホモジナイズ後、メタノール/水（9:1）で抽出し、酢酸エチルで分配した。

抽出物の分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

放射能分析； 放射能の分析は LSC で行った。植物体を含む試料では燃焼法によった。

結 果：

各試験区の放射能分布を表 1 に示した。

植物全体あるいは麦わらでは残留量はほぼ散布濃度に比例していたが、直接散布を受けなかった籾殻、穀粒では散布濃度による差は明確ではなかった。尚、籾殻、穀粒では非抽出の割合が相対的に高かった。

1 倍区で得られた成熟穀粒の非抽出放射能の化学的特徴づけを表 2 に示す。

中の代謝物の総残留放射能(TRR)に対する割合(%TRR)を表 3 に示す。親化合物 [A] の他に

が確認された。

中の代謝物の割合を表 4 に示す。中
で認められた総ての代謝物が として確認された。

さらに 5 倍区 50%成熟試料水相中の代謝物同定結果に基づき、各試料中の代謝物を検討した結果を表 5 に示す。

が主要代謝物であった。

小麦における推定代謝経路を図に示す。

表 1 各試験区の放射能分布

試験区	試料	TRR (ppm)		放射能画分			
				抽出性放射能			非抽出性放射能
						合計	
1倍	50%成熟/全体	0.844	%TRR	30.9	48.1	79.0	21.0
			濃度(ppm)	0.261	0.406	0.667	0.177
	100%成熟/麦わら	3.450	%TRR	36.6	26.4	63.0	37.0
			濃度(ppm)	1.263	0.911	2.174	1.277
	100%成熟/籾殻	0.156	%TRR	10.7	14.5	25.2	74.8
			濃度(ppm)	0.017	0.023	0.040	0.117
	100%成熟/穀粒	0.119	%TRR	2.3	5.3	7.6	92.4
			濃度(ppm)	0.003	0.006	0.009	0.110
5倍	50%成熟/全体	3.780	%TRR	40.8	42.0	82.8	17.2
			濃度(ppm)	1.542	1.588	3.130	0.650
	100%成熟/麦わら	16.882	%TRR	35.2	28.5	63.7	36.3
			濃度(ppm)	5.942	4.811	10.754	6.128
	100%成熟/籾殻	0.280	%TRR	17.7	17.9	35.6	64.4
			濃度(ppm)	0.050	0.050	0.100	0.180
	100%成熟/穀粒	0.154	%TRR	5.7	7.8	13.5	86.5
			濃度(ppm)	0.009	0.012	0.021	0.133

表 2 1倍区で得られた成熟穀粒の非抽出性放射能の特徴づけ

	%非抽出物	ppm	%TRR
穀粒非抽出物	100.0	0.110	92.4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3 中の同定代謝物 (%TRR)

試験区	試料	代謝物		合計
		[A]		
1 倍	50%成熟/全体	7.3		
	100%成熟/麦わら	3.9		
	100%成熟/籾殻	1.7		
	100%成熟/穀粒	0.4		
5 倍	50%成熟/全体	17.2		
	100%成熟/麦わら	9.0		
	100%成熟/籾殻	3.9		
	100%成熟/穀粒	0.8		

-: 検出されず

表 4 代謝物 (%TRR)

試験区	試料	代謝物		合計
1 倍	50%成熟/全体			
	100%成熟/麦わら			
	100%成熟/籾殻			
	100%成熟/穀粒			
5 倍	50%成熟/全体			
	100%成熟/麦わら			
	100%成熟/籾殻			
	100%成熟/穀粒			

表 5 各試料中代謝物の経時変化

試験区	試料	単位	[A]		合計
1 倍	50%成熟/全体	%TRR	7.3		
		ppm	0.062		
	100%成熟/麦わら	%TRR	3.9		
		ppm	0.134		
	100%成熟/籾殻	%TRR	1.7		
		ppm	0.003		
100%成熟/穀粒	%TRR	0.4			
	ppm	0.001			
5 倍	50%成熟/全体	%TRR	17.2		
		ppm	0.651		
	100%成熟/麦わら	%TRR	9.0		
		ppm	1.516		
	100%成熟/籾殻	%TRR	3.9		
		ppm	0.011		
	100%成熟/穀粒	%TRR	0.8		
		ppm	0.001		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 プロピコナゾールの小麦における推定代謝経路図

(4) らっかせいにおける代謝試験

(資料 No.M-12)

試験機関：

報告書作成年：1980年

補遺作成年：1980年

供試標識化合物：以下に示す。

供試化合物名	標識 プロピコナゾール	標識 プロピコナゾール
化学構造		
化学名		
比放射活性		
放射化学的純度		

標識位置の設定根拠：

供試植物：らっかせい（フロリジャイアント種）

試験方法：

処理方法； 温室内で砂壤土を入れたポットで供試植物を2組で栽培した。

1組の供試植物には、標識プロピコナゾールを無水エタノールに溶解後、水で希釈し、移植5週後に140g a.i./ac (350g a.i./ha)の割合で1回、移植12週間後に126g a.i./ac (315g a.i./ha)の割合で1回、さらに移植17週後に140g a.i./ac (350g a.i./ha)の割合で1回、計3回散布処理した。

もう一組の供試植物には、標識プロピコナゾールを標識プロピコナゾールと同様に計3回散布処理した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料採取； 移植後 5 週（1 回目散布翌日）、10 週、12 週（2 回目散布前日および翌日）、17 週（3 回目散布前日および翌日）および 19 週後（成熟期）に供試植物およびポットの土壌を採取した。供試植物は 12 週後までは茎葉部のみ、17 週以降は茎葉部、殻、子実に分け、また土壌は 0～7.6、7.6～15.2 および 15.2～22.9 cm の層別に採取した。

分析方法；各植物試料は図 1 に示す手順で分析した。

抽出操作によって得られた各画分については、直接あるいは燃焼法により、LSC で放射能を測定し、TLC、NMR、HPLC および GC-MS により代謝物を分析した。

図 1. 植物試料の分画

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

成熟期の茎葉試料の一部について、

代謝物を TLC で分析した。

土壌試料については、

燃焼法により、LSC で放射能を測定した。土壌

試料の一部については、

抽出液と抽出残渣に分けそれぞれ

れに含まれる放射能濃度を LSC で測定した。

結 果： 供試植物中の放射能分布を表 1 に示す。

いずれの供試標識化合物を処理した場合も処理放射能の多くが茎葉部に分布していた。

成熟植物中の総残留放射能 (TRR) は茎葉部 (3~4ppm) および殻 (0.09ppm) において、

いずれの供試標識化合物を処理した場合も同程度であったが、子実の TRR は

標識プロピコナゾール処理 (0.33ppm) の方が

標識プロピコナゾ

ール処理 (0.05ppm) の約 7 倍高く、供試標識化合物によって放射能の移行に違いが認め

られた。

比較的高濃度の放射能が分布していた茎葉部について

TLC で分析し、代謝物の分布について検討した結果を表 2 に示す。

茎葉部の代謝パターンは、いずれの供試標識化合物を処理した場合でも差は認められな

かった。プロピコナゾールは、いずれの場合も多くが

に代謝され、主要代謝物とし

て

を生成する

ものと考えられる。成熟期の茎葉部には 17~18%のプロピコナゾール[A]が認められた。

成熟期の茎葉部の

代謝物画分の変化を表 3 および表 4 に示

す。

成熟期の茎葉部の

代謝物画分の変化を表 5 に示す。

らっかせいにおける推定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

茎葉部におけるプロピコナゾールの主要代謝経路は、

と考

えられた。その他の代謝経路として、

と考えられた。

子実では、総残留放射能が 標識プロピコナゾール処理の方が
標識プロピコナゾール処理よりも約7倍高かったことから、

と推定される。

土壌中の残留放射能濃度および分布を表6に示す。

土壌中のプロピコナゾール濃度は低く、最大濃度は移植17週後における0~7.6 cm層の0.21ppmであった。抽出された放射能は最大約40%TRRであった。また、TLCによる確認の結果、土壌中放射能の29~47%がプロピコナゾール [A]であった。

表1 植物試料中の放射能分布

供試標識化合物	試料採取時期		採取部位	TRR (ppm)	%TRR			
	散布回数	移植後週						
標識	1	5	茎葉部	13	86	3	9	
		10	茎葉部	1	21	46	8	
		12	茎葉部	1	21	52	10	
	2	12	茎葉部	5	69	16	9	
		17	茎葉部	2	16	78	11	
			殻 子実	0.07 0.18	28 4	48 103	20 7	
	3	17	茎葉部	3.3	59	32	10	
			殻 子実	0.06 0.17	20 3	60 85	18 5	
		19 (成熟期)	茎葉部 殻 子実	2.9 0.09 0.33	27 15 2	55 51 89	8 15 5	
	標識	1	5	茎葉部	19	83	1	9
			10	茎葉部	1	21	57	12
			12	茎葉部	1	23	52	13
2		12	茎葉部	6	68	13	8	
		17	茎葉部	2	20	66	13	
			殻 子実	0.05 0.04	31 30	39 50	26 19	
3		17	茎葉部	6.5	63	25	11	
			殻 子実	0.03 0.03	51 20	34 43	28 21	
		19 (成熟期)	茎葉部 殻 子実	4.4 0.09 0.05	25 31 24	54 36 61	14 19 14	

表 2 茎葉部における代謝物の経時変化

供試標識 化合物	試料採取時期		単位	画分		画分
	散布 回数	移植後 週		7°ロピ コナゾール [A]		
標識	1	5	%TRR	72		
			ppm	9.36		
		10	%TRR	11		
			ppm	0.11		
		12	%TRR	11		
			ppm	0.11		
	2	12	%TRR	56		
			ppm	2.8		
		17	%TRR	8		
			ppm	0.16		
	3	17	%TRR	44		
			ppm	1.452		
19 ^{a)}		%TRR	18			
		ppm	0.522			
標識	1	5	%TRR	89		
			ppm	16.91		
		10	%TRR	9		
			ppm	0.09		
		12	%TRR	11		
			ppm	0.11		
	2	12	%TRR	57		
			ppm	3.42		
		17	%TRR	8		
			ppm	0.16		
	3	17	%TRR	45		
			ppm	2.925		
19 ^{a)}		%TRR	17			
		ppm	0.748			

a) : 成熟期

— : 残留放射能濃度が微量であったため分析せず

表 3 標識体処理による、成熟期の茎葉部における
処理による代謝物画分の変化 (%TRR)

供試標識化合物	単位	画分		画分		画分
		プロピコナゾール [A]		プロピコナゾール [A]		
標識	処理前	13		—		
	処理後	画分		画分		
		4	28	10	30	

表 4 標識体処理による、成熟期の茎葉部における
処理による代謝物画分の変化 (%TRR)

供試標識化合物	単位	画分		画分		画分
		プロピコナゾール [A]		プロピコナゾール [A]		
標識	処理前	15		—		
	処理後	画分		画分		
		4	29	9	37	

表 5 成熟期の茎葉部における 処理による代謝物画分の変化

供試標識化合物	処 理	%TRR	
		プロピコナゾール [A]	
標識	処理前	14	
	処理後	15	
標識	処理前	16	
	処理後	16	

表6 土壌中の残留放射能濃度および分布

供試標識 化合物	試料採取時期		0~7.6 cm 層			7.6~15.2 cm 層			15.2~22.9 cm 層		
	散布 回数	移植後 週	TRR (ppm)	%TRR		TRR (ppm)	%TRR		TRR (ppm)	%TRR	
				抽出 画分	非抽出 性画分		抽出 画分	非抽出 性画分		抽出 画分	非抽出 性画分
標識	1	5	0.03	—	—	0.00	—	—	0.00	—	—
		10	0.04	—	—	0.01	—	—	0.01	—	—
		12	0.08	39	23	0.01	—	—	0.01	—	—
	2	12	0.07	38	22	0.01	—	—	0.01	—	—
		17	0.14	52	43	0.05	31	23	0.07	31	32
	3	17	0.13	48	33	0.12	51	26	0.05	55	39
19 ^{a)}		0.09	62	56	0.02	—	—	0.06	36	27	
標識	1	5	0.07	90	5	0.01	—	—	0.02	—	—
		10	0.09	76	7	0.04	—	—	0.05	—	—
		12	0.08	39	27	0.01	—	—	0.00	—	—
	2	12	0.14	29	17	0.01	—	—	0.02	—	—
		17	0.21	40	57	0.07	33	36	0.06	36	44
	3	17	0.17	43	39	0.07	26	27	0.09	46	25
		19 ^{a)}	0.20	40	53	0.12	34	28	0.05	45	44

a) : 成熟期

— : 残留放射能濃度が微量であったため分析せず

図 1. らっかせいにおける推定代謝経路

(5) らっかせい、その後作の小麦およびとうもろこしにおける代謝試験 (資料 No.M-13)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

供試標識化合物: 以下に示す。

供試化合物名	標識 プロピコナゾール	標識 プロピコナゾール
化学構造		
化学名		
比放射活性		
放射化学的純度		

標識位置の設定根拠:

供試植物: らっかせい (フロランナー系)

らっかせいの後作物として、冬小麦 (フロリダ 301) および とうもろこし (G-4444)

試験方法:

処理方法; 各供試標識化合物のエタノール溶液を調製後、砂壤土と混和したものを約 5cm の厚さとなるように、あらかじめ約 15cm の高さで砂壤土を入れたポットに添加した。

1 つの供試標識化合物につき 4 個のポットを使用し処理薬量はいずれのポットとも 168g a.i./10a とした。

供試標識化合物を処理した各ポットでらっかせいを播種および栽培し、子実の成熟期に試料を採取した。採取直後の各 4 個のポットのうち、2 個については、とうもろこし (播種後約 10 週間栽培したもの) を、残りの 2 個については冬小麦 (播種後約 10 週間栽培したもの) を移植し、それぞれ子実の成熟期まで栽培した。

試料採取； 植物試料および土壌試料について、以下に示す。

試料	採取方法
らっかせい	供試標識化合物の土壌処理 151 日後（播種 137 日後）に茎葉部*および地下部を採取。地下部については、殻と子実に分離。
とうもろこし	供試標識化合物の土壌処理 252 日後（移植 101 日後）に茎葉部*、穂軸*および子実*を採取。
小麦	供試標識化合物の土壌処理 290 日後（移植 139 日後）に茎葉部*および穂*を採取。穂については、もみ殻と種子に分離。
土壌	供試標識化合物の土壌処理直後、土壌処理 151 日後に落花生のポット、252 日後にとうもろこしのポット 290 日後に冬小麦の各ポットから、0～7.6cm、7.6～15.2cm および 15.2～20.3cm の 3 層に分けて採取。

*：地上 8～10cm より上部を採取

分析方法； 植物試料についてはホモジナイズ後、図 1 に示す手順で分析した。

抽出操作によって得られた各画分については、直接あるいは燃焼法により、LSC で放射能を測定し、TLC により代謝物を分析した。

なお、植物試料の一部については、

放射能測定および

TLC 分析を行った。

土壌試料については、ホモジナイズ後、燃焼法により、LSC で放射能を測定した。土壌試料の一部については、

放射能濃度を LSC で測定した。

図 1 植物試料の分画

結果：各植物採取時における総残留放射能 (TRR) および抽出性を表 1 に示す。
 いずれの植物においても土壌処理された放射能が植物体へ移行しており、
 標識プロピコナゾール処理では、いずれの植物および部位においても 標識プロピコナゾール処理と比較して高い放射能残留が認められ、特に種子あるいは子実でこの傾向が大きく 18~39 倍の差が認められたことから、
 種子あるいは子実中へ移行するものと推定される。

表 1 各植物試料中における総残留放射能 (TRR) および抽出性

供試植物	採取部位	標識				標識			
		TRR (ppm)	%TRR			TRR (ppm)	%TRR		
らっかせい	茎葉部	1.072	6.8	56.6	14.2	0.431	13.7	67.6	23.0
	殻	0.761	18.3	52.6	22.5	0.287	22.8	24.2	26.8
	子実	2.499	1.6	96.6	3.2	0.064	15.8	44.8	11.3
小麦	茎葉部	1.009	16.5	54.8	15.1	0.400	17.5	58.2	20.5
	もみ殻	1.933	8.1	53.7	13.8	0.261	35.2	22.0	30.1
	種子	1.582	1.3	68.3	6.9	0.090	18.7	51.2	30.5
とうもろこし	茎葉部	0.893	14.2	63.9	21.4	0.541	16.5	58.6	24.3
	穂軸	0.097	42.3	44.3	18.9	0.067	45.1	37.2	23.6
	子実	0.338	1.4	96.4	7.9	0.012	—	—	—

— : TRR が低いため分析せず

小麦の茎葉部についてのみ TLC 分析が可能であった。
 この画分中では親化合物 [A] の存在が示された。

標識プロピコナゾールを処理した植物試料の抽出により得られた画分の TLC パターンについては、量的な違いは認められたが、類似していた。各植物における種子あるいは子実の抽出により得られた画分の TLC パターンについても類似しており、主要画分は であった。
 なお、TLC 上では は認められなかった。

各植物の 処理した後、TLC を用いて代謝物の性質を検討した結果を表 2 に示す。

茎葉部については、いずれの供試標識化合物を処理した場合もであった。

表 2 各植物の 処理した後の代謝物の分布

供試化合物	処理に用いた 相および 後の生成物		らっかせい		小 麦		とうもろこし		
			茎葉部	子 実	茎葉部	種 子	茎葉部	子 実	
標識	全 体	%TRR	31.2	12.5	39.5	10.5	54.6	2.1	
		ppm	0.334	0.312	0.399	0.166	0.488	0.007	
	全 体	%TRR	31.2	92.7	34.7	67.9	22.7	79.8	
		ppm	0.334	2.317	0.350	1.074	0.203	0.270	
	標識	全 体	%TRR	30.4	—	50.2	—	40.4	—
			ppm	0.131		0.201		0.219	
		%TRR							
		ppm							

— : 放射能が少なかったため分析せず

土壌中の総残留放射能 (TRR) および放射能分布を表 3 に示す。

土壌処理時の表面～7.6cm の土壌中の放射能濃度は 標識プロピコナゾール および 標識プロピコナゾール処理でそれぞれ 1.12 および 1.93ppm であったが、その後放射能濃度は徐々に減少し、処理 290 日後には、それぞれ 0.95 および 1.09ppm となった。7.6～15.2 および 15.2～20.3cm の土壌中でも微量(0.13～0.17 および 0.05～0.09ppm) の放射能が検出された。0～7.6cm の 画分の多くが未変化のプロピコナゾール [A] であった。また、土壌中の非抽出性画分の割合は土壌中で経時的に増加した。

表 3 土壌中の残留放射能濃度および抽出性

供試化合物	土壌 処理後 経過日数 (日)	0～7.6cm 層				7.6～15.2 cm 層			
		TRR (ppm)	%TRR			TRR (ppm)	%TRR		
標識	0	1.12	99.6	< 2.9	2.7	—	—	—	—
	151	1.19	57.4 (46.4)	5.6	30.3	0.03	—	—	—
	252	1.00	73.5	11.1	25.9	0.12	22.2	13.1	55.1
	290	0.95	48.7 (49.1)	10.5	37.3	0.17	28.3	9.0	45.9
標識	0	1.93	113.9	< 1.1	3.4	—	—	—	—
	151	1.89	68.0 (70.8)	4.5	26.5	0.09	—	—	—
	252	1.32	60.7	12.6	31.6	0.17	6.1	46.1	48.6
	290	1.09	57.5 (48.3)	10.5	32.2	0.13	7.8	13.9	48.5

— : 分析せず

(): 未変化のプロピコナゾールの %TRR

供試標識化合物を処理した土壌でらっかせいを栽培し、その後作として小麦およびとうもろこしを栽培した結果、いずれの植物においても土壌に処理した放射能の一部が植物中に移行し、植物中で代謝分解された。

小麦茎葉部における主要代謝物は

であった。

種子あるいは子実中には、
コナゾールの

が顕著に多く吸収されたことから、プロピ

代謝物が種子あるいは子実に選択的に移行すると考えられ、その主要代謝物は

であった。

プロピコナゾールのらっかせいにおける推定代謝経路を図 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図2 プロピコナゾールの らっかせい における推定代謝経路

(6) にんじんにおける代謝試験

(資料 No.M-14)

試験機関：

報告書作成年：1999年 [GLP]

供試標識化合物： 以下に示す。

供試化合物名	標識プロピコナゾール	
化学構造		
化学名		
比放射活性		
放射化学的純度		

標識位置の設定根拠：

供試植物： にんじん（品種；Danvers Half-Long）

試験方法：

処理方法； 供試植物を容積約 12L、表面積 369cm² のポットに定植し、製剤化（3.6EC）した 標識プロピコナゾールを 1 週間隔で 1 回ずつ計 4 回散布し、最終散布は、収穫 14 日前とした。

プロピコナゾールの想定最大処理量は、4 回処理で計 494g a.i./ha で収穫 14 日前まで使用されることから、本試験では、標準量処理区および 10 倍量処理区の 2 つの処理区を設け、標準量処理区の処理量は合計 494 g a.i./ha、10 倍量処理区では合計 4940 g a.i./ha とした。

定植時期、散布時期、散布量および収穫時期の詳細について表 1 に示す。

表 1 定植時期、散布時期、散布量および収穫時期

項目	処理年月日	名目散布量 (g a.i./ha)		実散布量 (g a.i./ha)	
		標準量	10 倍量	標準量	10 倍量
定植	1997年11月26日	—	—	—	—
第1回散布	1998年1月29日	123.5	1235	118.6	1265
第2回散布	1998年2月4日	123.5	1235	118.6	1196
第3回散布	1998年2月12日	123.5	1235	123.5	1213
第4回散布	1998年2月19日	123.5	1235	121.0	1297
試料採取	1998年3月5日	—	—	—	—
処理量合計		494	4940	481.7	4972

試料採取； 最終散布 14 日後（成熟期）に根茎部および葉部を採取した。

分析方法；

抽出および分画操作の概要を図 1 に示す。

図1 抽出および分画操作の概要

結 果： 各試料の総残留放射能（TRR）を表2に示す。

根茎と比較して葉部での残留量が多かった。また、標準量処理区と10倍処理区のTRRは、ほぼ比例していた。

各試料の抽出性を表3に示す。

抽出率は根茎で74.2～78.0%TRR、葉で87.3～101.6%TRRであった。

最終散布14日後（成熟期）の各試料の代謝物を表4に示す。

残留放射能の多くは親化合物[A]で56.0～91.2%TRRであった。標準量区と10倍量区では10倍量区で親化合物の割合がやや高かった。

尚、

抽出残渣 10 倍量区の根茎 (29%TRR) および 1 倍量区葉部 (4.2%TRR) についてさらに抽出を進めた結果、同様の代謝物がそれぞれ、得られた。

プロピコナゾールの推定代謝経路を図 2 に示す。

表 2 各部位における総残留放射能 (TRR)

	根茎		葉	
	標準量	10 倍量	標準量	10 倍量
TRR (ppm)	0.076	0.826	5.901	57.827

表 3 各試料の抽出性 (抽出)

	根茎				葉			
	標準量		10 倍量		標準量		10 倍量	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	Ppm	%TRR	ppm	%TRR
抽出性放射能	0.053	74.2	0.664	78.0	5.152	87.3	58.694	101.6
非抽出性放射能	0.019	25.8	0.240	29.0	0.248	4.2	2.140	3.7
回収率	-	100.0	-	107.0	-	91.5	-	105.2

表 4 最終散布 14 日後 (成熟期) の各試料における代謝物

代謝物	根茎				葉			
	標準量		10 倍量		標準量		10 倍量	
	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR	ppm	%TRR
プロピコナゾール[A]	0.043	56.0	0.620	75.0	3.641	61.7	52.738	91.2
計	-	64.1	-	79.1	-	81.9	-	97.9

図2 プロピコナゾールのにんじんにおける推定代謝経路

3. 土壌中動態試験

(1) 好気的および好氣的/嫌氣的条件における土壌中動態試験

(資料 No.M-15)

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP]

供試標識化合物：

標識プロピコナゾール

供試土壌：使用した Gartenacker 土壌（スイス国）の土性は以下の通りである。

砂	38.2%	
シルト	50.5%	
粘土	11.4%	
土性分類 (USDA)	微砂質壤土	
有機炭素	2.4%	
pH (KCl)	7.2	
陽イオン交換容量	15.7 meq/100g 土壌	
最大容水量	67.9g 水/100g 土壌	
微生物バイオマス	試験開始時	67.7 mg C/100g 土壌
	好気試験終了時	55.9 mg C/100g 土壌

方法：

処理及び試料の採取； 被験物質をアセトニトリルに溶解し処理溶液を調製した (108.4 μ g/mL)。処理溶液をシリンジで土壌表面に添加し、土壌乾燥重量あたり 0.15ppm (125g a.i./ha 相当) となる様に処理した。(尚、代謝物の検討のため、1ppm の高濃度処理も行った)。20 \pm 1 $^{\circ}$ Cの暗所で最長 120 日間インキュベーションした。好気条件では、処理後、0、3、7、14、28、59、90 および 120 日に試料

(2 連) を採取した。好気/嫌気条件では、29 日間の好気条件の後に湛水し、湛水後、7、14、28、61 および 90 日に試料 (2 連) を採取した。尚、湛水後の水相の酸素濃度、還元電位は以下の通りで、嫌気条件が保たれたと考えられる。

湛水後日数	pH	水相の酸素濃度 (mg/L)	水相の還元電位 (mV)
7	8.1	0.2	1.5
14	8.6	0.03	-98.5
28	8.6	0.11	-29.0
61	9.0	0.04	-97.5
90	9.1	0.07	-98.0

抽出および分析；

結 果：

物質収支を表 1 (好気条件) および表 2 (好気/嫌気条件) に示した。回収率 (平均値) は好気条件で 97.2~104.8% TAR、好気/嫌気条件で 98.4~102.8% TAR であった。

代謝物の経時変化を表 3 (好気条件) および表 4 (好気/嫌気条件) に示した。

嫌気条件下では親化合物 [A] および (好気条件下の) 代謝物のさらなる代謝分解は認められなかった。

好気条件下での親化合物 [A] および代謝物の半減期を表 5 に示す。

親化合物 [A] の好

気条件下 (20℃) での半減期は 29.1 日であった。

好気条件下での推定代謝経路を図に示す。

表1 好気条件下での物質収支（処理量に対する割合（%TAR）、2連平均）

経過日数	抽出	抽出	抽出性放射能(計)	¹⁴ CO ₂	揮発性物質	非抽出性放射能	回収率
0	98.3	1.3	99.5	n.a.	n.a.	0.1	99.7
3	95.6	2.2	97.7	<0.1	<0.1	2.1	99.8
7	92.5	3.5	96.0	<0.1	<0.1	3.8	99.8
14	87.5	5.5	93.0	0.1	<0.1	6.8	99.8
28	71.7	14.3	86.1	0.4	<0.1	13.9	100.4
59	57.9	10.2	68.1	1.0	<0.1	29.4	98.5
90	44.9	14.0	58.9	1.7	<0.1	36.7	97.2
120	44.6	11.0	55.6	2.0	<0.1	47.3	104.8

n.a. : 分析せず

表2 好気/嫌気条件下での物質収支（処理量に対する割合(%TAR)、2連平均）

経過日数*	水相	抽出	抽出	抽出性放射能(計)	¹⁴ CO ₂	揮発性物質	非抽出性放射能	回収率
0	n.a.	98.3	1.3	99.5	n.a.	n.a.	0.1	99.7
36 (7)	12.4	65.8	6.1	71.9	0.3	<0.1	13.8	98.4
43 (14)	10.8	70.1	5.5	75.7	0.3	<0.1	11.7	98.4
57 (28)	12.2	68.5	5.3	73.8	0.3	<0.1	14.9	101.3
90 (61)	13.1	61.8	6.5	68.3	0.3	<0.1	18.9	100.7
119 (90)	13.5	62.2	6.7	68.8	0.4	<0.1	20.2	102.8

n.a. : 分析せず * : () 内は湛水（嫌気条件）後の日数

表3 好気条件下での代謝物の経時変化

(処理量に対する割合(%TAR)、2連平均)

経過日数	CGA 64250 [A]	
0	99.5	
3	91.5	
7	81.2	
14	69.1	
28	48.8	
59	22.5	
90	13.0	
120	9.8	

表4 好気/嫌気条件下での代謝物の経時変化

(処理量に対する割合(%TAR)、2連平均)

経過時間 (日) *	相	CGA 64250 [A]	
0	水相	n.a.	
	土壌	99.5	
	計	99.5	
36 (7)	水相	0.8	
	土壌	47.1	
	計	47.9	
43 (14)	水相	0.9	
	土壌	48.9	
	計	49.8	
57 (28)	水相	0.7	
	土壌	50.1	
	計	50.8	
90 (61)	水相	1.0	
	土壌	45.2	
	計	46.1	
119 (90)	水相	0.7	
	土壌	42.5	
	計	43.2	

*: () 内は湛水 (嫌気条件) 後の日数 n.a.: 分析せず

表5 プロピコナゾールおよび代謝物*の半減期 (一次反応仮定)

化合物	k	k 値	半減期 (日)	DT ₉₀ (日)
CGA 64250 [A]	$k_1 + k_5$	0.02381931	29.1	96.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 プロピコナゾールの好気条件下での土壌における推定代謝経路

(2) 好氣的、好氣/嫌氣のおよび滅菌/好氣的条件における土壤中動態試験

(資料 No.M-16、17、18)

試験機関：

報告書作成年：1980年（資料 No.M16）

1982年（資料 No.M17、18）

供試標識化合物：

供試化合物名	標識 プロピコナゾール	標識 プロピコナゾール	標識 プロピコナゾール
化学構造			
比放射活性			
放射化学的純度			
化学名	1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール		

供試土壌：Les Barges（スイス国）より採取した供試土壌の土性は以下の通りである。

標識位置		
砂	33.5%	35.6%
シルト	61.7%	59.0%
粘土	4.8%	5.3%
土性分類（USDA）	微砂質壤土	微砂質壤土
有機炭素	2.7%	1.0%
pH	7.6	7.4
陽イオン交換容量	17.8meq/100g 土壌	7.5meq/100g 土壌
圃場含水量	32.6g 水/100g 土壌	30.6g 水/100g 土壌

方 法 :

処理方法、培養及び試料の採取 ; 標識プロピコナゾールを水/エタノール (3/1) に溶解し、土壌乾燥重量当たり 1ppm になるように土壌に加えて試験装置に入れ、1) 好氣的条件、2) 30 日間の好氣的条件の後、湛水した嫌氣的条件、3) 殺菌土壌を用いた好氣的条件、の 3 条件とし、いずれも暗黒下、25°C で培養した。好氣的条件は 0、4、8、12、24 及び 52 週後、好氣的/嫌氣的条件は 8 及び 12 週後、殺菌/好氣的条件は 0、4、8 及び 12 週後に土壌を採取した。

標識プロピコナゾールの場合は、

標識プロピコナゾールと同様に水/エタノール (3/1) に溶解し、土壌乾燥重量当たり 1ppm になるように土壌に加えて試験装置に入れ、好氣的条件とし、暗黒下 25°C で培養した。土壌は 0、4、8、12 及び 24 週後に採取した。

なお、いずれの条件とも、エチレングリコール、0.1N H₂SO₄ 及び 2N NaOH トラップを用い揮散性分解物を捕集した。

分解物の分離及び分析 ;

放射能の測定 ; 放射能の測定は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて行った。土壌及び抽出残渣中の放射能は燃焼法により、LSC で測定した。

結 果 : 結果の概要を表 1~4 に示した。

表 1 好氣的条件、好氣的/嫌氣的条件下での代謝物の経時変化

分解物	処理量に対する割合 (%TAR)							
	好氣条件						好氣/嫌氣条件	
	0 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	52 週後	8 (4) 週後	12 (8) 週後
プロピコナゾール [A]	90.7	75.3	59.7	40.9	19.7	4.8	70.3	68.3
計	91.3	93.9	92.7	87.9	94.1	98.9	89.3	89.9

() 内は嫌氣条件の週数

表 2 好氣的条件下での代謝物の経時変化

分解物	処理量に対する割合 (%TAR)									
	標識					標識				
	0 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後	0 週後	4 週後	8 週後	12 週後	24 週後
プロピコナゾール [A]	96.3	54.8	38.7	28.6	17.2	88.2	54.0	34.6	23.5	12.2
計	100	89.6	92.1	92.3	93.9	90.0	91.2	91.7	89.2	82.3

表 3 滅菌/好氣的条件下での代謝物の経時変化

分解物	処理量に対する割合 (%TAR)			
	0 週後	4 週後	8 週後	12 週後
プロピコナゾール [A]	88.5	86.3	83.3	88.5
計	89.0	87.6	86.5	90.4

表 4 好氣的条件下における半減期

標識位置	半減期
	70 日
	43 日
	47 日

好氣的条件下、
標識プロピコナゾールでは
達した後、減少し、続いて
が増加
し、
達した。CO₂は 52 週後で 3.1% TAR であった。
標識プロピコナゾールでは、
に達した後、減少した。

24 週後には 42.0～45.8% TAR の CO₂ が検出され、
示唆された。

嫌気条件下や滅菌条件下では代謝は認められず、代謝は好氣的微生物によるものと考えられた。

好気条件下の半減期は 43～70 日であった。

プロピコナゾールの好気条件下での土壌における推定代謝経路を図に示す。

図 プロピコナゾールの好気条件下での土壌における推定代謝経路（申請者が作成）

(3) 圃場における土壌中動態試験

(資料 No.M-19)

試験機関：

報告書作成年：1981年

供試標識化合物：

標識プロピコナゾール

試験圃場：Les Barges（スイス国）の

試験農場

供試土壌：使用した圃場の土壌の土性は以下の通りである。

砂	33.5%
シルト	61.7%
粘土	4.8%
土性分類 (USDA)	微砂質壤土
有機炭素	2.7%
pH	7.6
陽イオン交換容量	17.8meq/100g 土壌
圃場容水量	32.6g 水/100g 土壌

方法：

処理及び試料の採取； 標識プロピコナゾールの乳剤を調製し、55.9mg a.i./1.5m² (373g/ha) の割合で土壌に処理した。処理直前、直後、28、60、90、183 及び 379 日後に土壌を採取し、各土壌は表層～7.5cm、7.5～15cm 及び 15～30 cm (183 及び 379 日後の土壌についてはさらに 30～45cm、45～60cm、60～75cm 及び 75～90cm) の部分に分割した。

代謝物の分離及び分析；

放射能の測定； 放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。土壌及び抽出残渣中放射能は、燃焼法により LSC で測定した。

結 果：

土壌中の放射能の分布； 結果の概要を表 1 に示した。

表 1 土壌深度別残留量の経時変化

処 理 後 経 過 日 数	深度別残留量（処理量に対する割合、%TAR）							回収率 （%）
	0～7.5 cm	7.5～15 cm	15～30 cm	30～45 cm	45～60 cm	60～75 cm	75～90 cm	
0	104.7	3.9	3.4	—	—	—	—	112.0
28	48.1	1.5	1.1	—	—	—	—	50.7
60	38.6	1.0	0.2	—	—	—	—	39.8
90	85.7	18.3	8.0	—	—	—	—	112.0
183	102.8	24.5	15.7	2.6	1.0	0.6	1.2	148.4
379	31.1	7.9	9.7	4.7	4.0	3.8	2.6	63.8

—：測定せず

処理後 60 日までは、処理した放射能のほとんどが、表層～7.5cm までに検出され、その後も処理放射能の 75%以上が、表層～30cm までの土壌中に検出された。

土壌中の代謝物； 結果の概要を表 2 に示した。

標識プロピコナゾールの圃場土壌における主要代謝物は、好氣的条件土壌での代謝物と同様、

であった。

表2 0～7.5cm層における代謝物の経時変化（残留量に対する割合、%TRR）

分解物	経過時間					
	0日	28日	60日	90日	183日	379日
プロピコナゾール [A]	97.2	38.3	24.1	24.0	18.0	6.1
計	100	100	100	100	100	100

以上から、圃場におけるプロピコナゾールの垂直方向への移動は小さいと考えられる。圃場でのプロピコナゾールの代謝経路は好氣的条件の容器内と同様と考えられた。また、圃場におけるプロピコナゾールの半減期は約2週間と推定された。プロピコナゾールの圃場土壌における推定分解経路を図1に示す。

図1 プロピコナゾールの圃場土壌における推定代謝経路

4. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

(資料 No. M-20 (PC-13))

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP]

供試標識化合物：

標識プロピコナゾール

供試水溶液： 用いた緩衝液の組成は以下の通りである。純水を用い、緩衝液濃度は 0.1M 以下とし、120℃でオートクレーブ滅菌して用いた。

pH	緩衝液の組成
pH4：0.1M 酢酸緩衝液 (測定値：pH3.88)	A 液：0.1M 酢酸ナトリウム水溶液 B 液：氷酢酸 調製：A 液：B 液=50：1 で混合
pH5：0.1M クエン酸緩衝液 (測定値：pH4.92)	A 液：0.1M クエン酸水溶液 B 液：0.1M クエン酸三ナトリウム水溶液 調製：A 液：B 液=7：13 で混合
pH7：0.02M Trizma マレイン酸緩衝液 (測定値：pH6.93)	A 液：0.02M Trizma マレイン酸水溶液 B 液：0.02M 水酸化ナトリウム溶液 調製：A 液：B 液=11：10 で混合
pH9：0.02M テトラホウ酸ナトリウム緩衝液 (測定値：pH9.22)	A 液：0.02M テトラホウ酸ナトリウム水溶液 B 液：0.02M 塩酸溶液 調製：A 液：B 液=20：3 で混合

試験方法： 各供試水溶液を用いプロピコナゾールの 10ppm 溶液を調製した。

各調製液 1.5mL を褐色容器へ移して密栓し、50(±1)℃の恒温水槽へ設置した。

pH4、5、9では0、3および5日後、pH7では0、2および5日後に試料を採取し、放射活性をLSCで測定後、代謝物の同定・定量の為に放射能検出器付HPLCで分析した。また、一部試料で、プロピコナゾールの確認の為にLC-MS-MS分析を行った。

尚、各操作は無菌的に行った。

結果： 各溶液中でのプロピコナゾールの濃度の経時変化を表1に示した。

いずれのpHでも、50°Cで5日間インキュベート後に明らかな分解（10%以上）は認められず、プロピコナゾールはpH4、5、7および9で加水分解的に安定（25°Cでの半減期が1年以上）と判断された。

表1 プロピコナゾールの各pHでの経時変化（処理量に対する割合、%TAR）、50°C

経過 日数	PH4		pH5		pH7		pH9	
	プロピ コナゾール [A]	回収率	プロピ コナゾール [A]	回収率	プロピ コナゾール [A]	回収率	プロピ コナゾール [A]	回収率
0	98.6	100	98.4	100	98.6	100	98.5	100
3*	99.2	100.3	101.1	101.9	97.6	98.4	98.8	100
5	97.3	98.4	98.9	99.9	98.3	99.0	97.7	98.9

*：pH7では2日後

(2) 緩衝液 (pH7) 中における光分解試験

(資料 No.M-21 (PC-14))

試験機関：

報告書作成年：1990年 [GLP]

供試標識化合物：

標識プロピコナゾール

供試水： 0.01M リン酸緩衝液 (pH7)

HPLC 級の水を 0.2 μ m メンブランフィルターを通して滅菌し、0.02M のリン酸第一カリウム溶液およびリン酸第二カリウム溶液を調製した。リン酸第一カリウム溶液 195mL とリン酸第二カリウム溶液 305mL を混合し、水を加えて 1000mL とすると共に 0.1N 塩酸で pH7 に調整した。

試験方法：

光源； キセノンアーク灯 (290nm 以下の紫外線除去フィルター付)

照度； 平均 506.1W/m² (300-800nm) [試験開始時 508.0W/m²、試験終了時 504.1W/m²]

申請者注；東京春照射強度は、300-800nm で 14.6MJ/m²/日 × 58.5% = 8.54MJ/m²/日 = 98.9W/m² 連続照射 = 197.7W/m² (12/24 時間照射) に相当。従って、実験照射強度は、東京春の 2.56 倍である。

試験容器； 硼珪酸ガラス製バイアル (12×32mm、2mL 容)

試験濃度； 10.8ppm

試験温度； 25±1℃

照射期間； 30 日間 (12 時間明/12 時間暗のサイクル)

無菌性の確認； 試験開始時と終了時に培地を用いて無菌性の確認を行った。

試料採取； 0、1、3、7、14、21 及び 30 日後に試料採取 (照射区、暗所対照区各 2 連)

分析方法； LSC で放射活性を測定し、HPLC で分解物を分析し、TLC/オートラジオグラフィ分析、GC-MS 分析で確認した。

試験結果； 照射区及び暗所対照区での物質収支を表 1、分解物の変化を表 2、3 に示した。

回収率は照射区で 96.3～103.5% TAR、暗所対照区で 98.6～104.0% TAR であった。

プロピコナゾールの半減期は一次反応を仮定して、249日（東京春換算で637日；申請者が算出）であった。暗所対照区では加水分解は認められなかった。又、試験期間中、処理量の4%TARを超える分解物は存在しなかった。

尚、試験期間中、無菌性は保たれていたことが確認された。

表1 物質収支（処理量に対する割合、%TAR）

試料採取日	照射区回収率			暗所対照区回収率		
	反復1	反復2	平均	反復1	反復2	平均
0	94.9	102.4	98.6	94.9	102.4	98.6
1	102.9	104.1	103.5	99.5	102.5	101.0
3	101.2	102.4	101.7	100.1	101.7	100.9
7	102.3	101.3	101.8	97.4	102.3	99.8
14	101.3	101.9	101.6	102.8	105.3	104.0
21	95.6	97.0	96.3	98.4	99.5	99.0
30	97.6	103.1	100.4	96.0	102.6	99.3

表2 照射区における分解物の経時変化（回収放射能に対する割合(%TRR)、2連平均）

試料採取日	プロピコ ナゾール [A]	
0	97.9	
1	95.4	
3	95.6	
7	94.6	
14	93.8	
21	92.0	
30	88.4	

表3 暗所対照区における分解物の経時変化（回収放射能に対する割合(%TRR)、2連平均）

試料採取日	プロピコ ナゾール [A]	
0	97.9	
1	95.5	
3	95.9	
7	96.8	
14	97.0	
21	96.0	
30	96.6	

(3) 滅菌自然水中における光分解動態試験

(資料 No.M-22 (PC-15))

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP]

供試標識化合物：

供試化合物名	標識	標識
	プロピコナゾール	プロピコナゾール
化学構造		
比放射活性		
放射化学的純度		
化学名		

供試水： 2003年3月25日に英国ノッティンガム州 Nr.Mansfield、Middle Row Pond（北緯 53°、西経 1°）より採取。ガンマ線照射（25-40kGy）で滅菌した。供試自然水の物理化学的性質を以下に示す。

項目	値	項目	値
pH	7.02	アルカリ度(HCO ₃)	197.4mg/L
電気伝導度	414μs/cm	総マグネシウム	20.8mg/L
総炭素	39.2mg/L	総カルシウム	47.7mg/L
総無機炭素	38.9mg/L	総鉄	<0.1mg/L
総浮遊固形物	2.8mg/L	総溶解鉄	<0.05mg/L
硝酸窒素	0.5mg/L	三価鉄イオン濃度	<0.05mg/L
アンモニア窒素	0.2mg/L	二価鉄イオン濃度	<0.05mg/L

試験方法：

光源； キセノンアーク灯（太陽光類似スペクトラムとする為にフィルターを用いた）

試験温度； 24.7～25.3℃

照射期間； 23日間（東京春換算で97日相当）

試料採取； 照射区では0、1、3、7、10、15及び23日後に各標識サンプル1連×2採取した。暗所対照区では同様に0、7及び23日後に採取した。

試験容器； ガラス製（石英ガラス製蓋/揮発物質採取用横腕管付き、直径4cm）

0～7日採取サンプルと10～23日採取サンプルの処理濃度、照度等を次表に示す。

サンプル	標識位置	放射化学的 純度 (%)	処理量 (mg/L)	照度 (300-400nm)
0～7日採取			0.96	28.42 W/m ²
			0.96	
10～23日採取			0.99	32.82W/m ²
			0.96	

申請者注；東京春照度は、300-400nmでは、 $14.6\text{MJ/m}^2/\text{日} \times 4.6\% = 0.672\text{MJ/m}^2/\text{日} = 7.8\text{W/m}^2$ (15.6W/m²で12/24時間照射) に相当する。従って、実験照度は東京春の3.64～4.21倍である。

分析方法： LSC で放射活性を測定した。分解物は、HPLC で分析後、2D-TLC で確認および定量を行った。

試験結果： 照射区及び暗所対照区でのプロピコナゾールの変化及び物質収支を表1、2、両標識化合物の分解物の経時変化を表3、4に示した。

回収率は、照射区で88.3～103.9% TAR、暗所対照区で98.3～103.8% TARであった。試験期間中、CO₂は 標識 (最大9.3% TAR) で 標識 (最大1.4% TAR) よりも多く認められた。5% TAR未満のマイナーな分解物が数多く認められたが、10% TAR以上の分解物は のみであった。

単純一次反応 (SFO、Simple First Order) モデルによる半減期は東京春換算で58.1日 (申請者注：13.8日実験日相当) であった (表5)。暗所対照区では分解が認められなかった。

想定分解経路を図に示す。

表1 照射区でのプロピコナゾールの経時変化及び回収率

(処理量に対する割合、%TAR)

経過 日数*	標識 化合物	プロピコナゾール		その他	小計	¹⁴ CO ₂	回収率
		個別	平均値				
0		100.9	101.8	0.7	101.6	—	101.6
		102.6		0.1	102.7	—	102.7
1 (3.7)		100.0	101.3	1.2	101.2	0.0	101.2
		102.5		0.4	102.9	0.0	102.9
3 (11)		94.8	97.5	5.4	100.2	0.0	100.2
		100.2		1.3	101.5	0.0	101.5
7 (25.6)		95.3	87.5	6.2	101.5	0.8	102.3
		79.6		13.2	92.8	3.6	96.4
10 (42.1)		71.0	68.2	31.5	102.5	1.4	103.9
		65.4		19.2	84.6	3.7	88.3
15 (63.4)		40.9	50.4	54.3	95.2	0.3	95.5
		59.8		21.4	81.2	9.3	90.5
23 (97.1)		25.8	25.8	71.0	96.8	0.5	97.3
		85.5***		11.2	96.7	3.9	100.6

— : 測定せず * : () 内は東京春換算日数

*** : この値は、はずれ値として採用しなかった

表2 暗所対照区でのプロピコナゾールの経時変化及び回収率

(処理量に対する割合、%TAR)

経過 日数	標識 化合物	プロピコナゾール		その他	小計	¹⁴ CO ₂	回収率
		個別	平均値				
0		102.7	102.2	1.1	103.8	—	103.8
		101.6		0.2	101.8	—	101.8
7		99.4	99.7	0.7	100.1	—	100.1
		99.9		0.5	100.4	—	100.4
23		98.0	100.3	0.3	98.3	—	98.3
		102.5		0.2	102.7	—	102.7

— : 測定せず

表 3 標識プロピコナゾールの分解物の経時変化
(処理量に対する割合、%TAR)

分解物	経過日数*						
	0	1 (3.7)	3 (11)	7 (25.6)	10 (42.1)	15 (63.4)	23 (97.1)
計	0.0	0.0	6.8	8.1	35.3	40.9	54.7

*: () 内は東京春換算日数

表 4 標識プロピコナゾールの分解物の経時変化
(処理量に対する割合、%TAR)

分解物	経過日数*						
	0	1 (3.7)	3 (11)	7 (25.6)	10 (42.1)	15 (63.4)	23 (97.1)
計	0.0	0.0	0.0	8.5	11.2	15.4	10.4

*: () 内は東京春換算日数

表 5 SFO (単純一次反応) 法*による半減期

パラメーター等			東京春換算値**	
M ₀ (初期値)	k (速度定数)	r ² (相関係数)	半減期	DT90
107.7921125	0.011932992	0.963618462	58.1 日 (13.8 日)	193.0 日 (45.7 日)

*: $M_p(t) = M_0 \text{Exp}(-kt)$ **: () 内は実験日換算日数。申請者が算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 プロピコナゾールの滅菌自然水中での光分解の推定分解経路

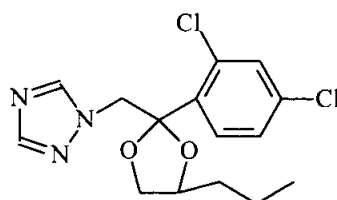
5. 土壌吸着性試験

(資料 No.M-23 (PC-12))

試験機関：

報告書作成年：1990 年

供試化合物：(RS)-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル-メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール



純度：

供試土壌： 供試した土壌の土性を下表に示す。

採取場所	福島農試	和歌山農試	高知試験農場	宮崎試験農場
土壌群名	細粒黄色土	—	—	—
pH (KCl)	6.7	5.2	6.4	6.3
土性分類 (USDA) *	砂質 埴壤土	埴壤土	砂質 埴壤土	壤質砂土
砂質%	53.4	41.7	47.6	87.1
シルト質%	22.8	29.4	27.2	5.7
粘土%	23.8	28.9	25.2	7.2
有機炭素 (%)	1.08	1.75	1.15	1.50
CEC (meq/100g)	13.5	11.0	10.2	7.0
リン酸吸収係数	540	410	370	660
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	クロライト イソイト	ハイイソイト
OECD 分類*	3	4	2	5

—：該当なし

*：申請者による分類

試験方法： OECD ガイドライン-106 に基づいた。

吸着平衡試験：

供試化合物 0.75 μ g/mL の 0.01M 塩化カルシウム溶液 20mL を、純水 5mL で 24 時間平衡化した各供試土壌 5g (乾土) に加え(土/水比 0.2)、25 \pm 1 $^{\circ}$ C で振とうした。4、8 および 16 時間後に遠心分離し水相を分析した (2 連)。得られた結果をもとに吸着平衡時間を 16 時間とした。

吸着等温試験：

供試化合物の 0.01M 塩化カルシウム溶液(4.01、0.75、0.15 および 0.03 μ g/mL の 4 濃度)20mL を、

純水 5mL で 24 時間平衡化した各供試土壌 5g(乾土)に加え (土/水比 0.2) 、 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ で 16 時間振とうし、吸着平衡化させた後、遠心分離し水相を分析した(2 連)。得られた結果をもとに土壌中濃度(吸着量)を得た。

物質収支(回収率) :

吸着平衡後の水相および土壌の試験物質量を測定し両者の合計量を、初期添加量で除して求めた。

分 析 法 :

結 果 :

各土壌の $0.75\mu\text{g/mL}$ 溶液添加時の物質収支を表 1 に示す。回収率は、92~95%であった。

各土壌の吸着定数を表 2 に示す。吸着平衡定数 K_F^{ads} は 7.57~66.74、相関係数は 0.99383~0.99972 であった。有機炭素吸着定数 $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$ は 505~3814 で、移動性は低いと考えられる。

表 1 各種土壌 ($0.75\mu\text{g/mL}$ 溶液添加) における物質収支 (2 連平均)

採取場所	初期添加量 (μg)	分析値 (μg)		回収率
福島農試	15.0	11.21	3.07	95
和歌山農試	15.0	12.98	1.20	94
高知試験農場	15.0	10.46	3.33	92
宮崎試験農場	15.0	8.12	5.80	93

表 2 吸着定数

採取場所	1/n	相関係数 r	有機炭素 (%)	吸着平衡定数 K_F^{ads}	有機炭素吸着 定数、 $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$
福島農試	1.099	0.99487	1.08	19.64	1819
和歌山農試	1.137	0.99383	1.75	66.74	3814
高知試験農場	1.026	0.99856	1.15	18.05	1569
宮崎試験農場	0.939	0.99972	1.50	7.57	505

6. 生物濃縮性に関する試験

ブルーギルを用いた魚類濃縮性試験

(資料 No.M-24 (PC-18))

試験機関：

報告書作成年：2000年 [GLP]

供試標識化合物：

標識プロピコナゾール

供試生物： ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)、 1群各 100 匹、
体長：5.6~7.0 cm (平均 6.1 ± 0.4 cm)、 体重：2.2~4.4 g (平均 3.18 ± 0.6 g)

方法： OECD ガイドライン 305、生物濃縮：流水下魚類試験に従って試験を実施した。

暴露条件； 流水式 (100 匹/128L 試験水) で連続暴露、流量は 1080L/日 (128L×8.44/日)

試験期間； 取込期間 28 日間、排泄期間 14 日

設定濃度； 6.4µg/L および 64µg/L (LC₅₀ (96hr) の 0.1 および 1%以下)

試験液の調製； 標識体および非標識体をエタノールで溶解して原液 (79.1g/L、
比放射能 0.118MBq/mg) を調製した。原液の 80.9µL あるいは 809µL を 1L の脱イオン水に添加
する割合で試験液を調製し、1080L/日の試験液をポンプで供給した。対照区では 0.001mL/L の
エタノールを添加した。排泄期間は脱イオン水のみを供給した。尚、試験容器は 153L 容のガ
ラス製水槽で、試験液量は 128L とした。

環境条件； 水温 21.9~22.8°C、pH8.0~8.2

溶存酸素濃度 78~99% (飽和濃度比)

試料採取および測定：

試験水中の放射能活性および親化合物濃度； 取込期間の 0、1、2、3、7、10、14、17、21、24、
28 日および排泄期間の 1、2、3、7、10、14 日に各 10mL を採取し、LSC で放射能活性を測定
した。

さらに、取込期間の-4、-1、0、3、7、14、17、21、24、28 日および排泄期間の 1 および 14 日
に各 500mL 採取し、固相抽出後、HPLC で測定した。尚、21 および 28 日後の試料は TLC で親
化合物を定量した。

魚体中の放射能活性； 取込期間の 0、1、3、7、14、17、21、24、28 日および排泄期間の 1、3、7、

10、14日に各4匹を採取し、可食部および非可食部に分けて可溶化後、LSCで放射能活性を測定した。

魚体中の親化合物および脂質含量； 取込期間の21および28日後に各16匹を採取して、可食部および非可食部に分けて、

重量測定して脂肪含量を測定した。尚、脂質含量測定用に、追加でさらに取込1、28日および排泄14日の対照区試料を各8匹採取し、同様に脂質含量を測定した。

結果： 取込期間および排泄期間において、魚の死亡および暴露の影響は認められなかった。

試験期間中の試験水中の放射能活性を表1に示す。

取込期間中、低濃度で6.38~6.85 $\mu\text{g/L}$ で平均6.66 $\mu\text{g/L}$ 、高濃度で62.8~68.3 $\mu\text{g/L}$ で平均64.6 $\mu\text{g/L}$ であった。排泄期間中は、1日目は0.1あるいは1 $\mu\text{g/L}$ 以下の放射能活性が認められたが、2日目以降は検出されなかった。

各試料のHPLC分析では、親化合物以外のピークは認められなかった。また、21および28日後の試料のTLC分析の結果、親化合物の割合は97%であった。

表1 試験期間中の試験水中放射活性 ($\mu\text{g/L}$ 、親化合物換算値)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間 (日)											排泄期間 (日)					
	0	1	2	3	7	10	14	17	21	24	28	1	2	3	7	10	14
6.4	6.596	6.653	6.850	6.681	6.638	6.766	6.384	6.525	6.737	6.794	6.638	0.042	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
64	63.8	63.3	65.2	63.8	65.3	62.8	63.3	63.0	68.1	68.3	64.2	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

試験期間中の魚体中放射能活性を表2に示す。

取込期間中、低濃度および高濃度共に17日以降はほぼ平衡に達した。排泄期間中、蓄積された放射能は、3日以内に90%以上が排泄された。

表2 魚体中の放射能活性 (mg/kg、親化合物換算値)

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	部位	取込期間 (日)										排泄期間 (日)				
		0	1	3	7	14	17	21	24	28	29	31	35	38	42	
6.4	可食部	0.055	0.155	0.186	0.159	0.126	0.166	0.209	0.169	0.208	0.041	0.007	0.009	0.001	0.001	
	非可食部	0.166	1.758	1.521	2.207	3.758	2.298	2.159	2.186	2.304	0.546	0.019	0.026	0.012	0.001	
	魚全体	0.114	1.009	0.866	1.140	1.881	1.219	1.233	1.162	1.296	0.291	0.013	0.018	0.006	0.001	
64	可食部	0.50	1.40	1.56	1.62	1.18	1.91	2.15	2.35	1.68	0.11	0.03	0.02	0.01	0.00	
	非可食部	1.48	12.88	14.57	18.85	29.88	22.04	21.05	20.23	18.24	2.03	0.09	0.06	0.04	0.01	
	魚全体	1.00	7.14	8.35	10.24	15.63	12.66	12.16	11.78	9.75	1.10	0.06	0.04	0.02	0.01	

17～28日の平衡期間のBCF_{ss}および取込速度定数 k_1 および排泄速度定数 k_2 より求めたBCF_kを表3に示す。両試験区の平均値を最終的な濃縮係数とすると、

BCF_{ss}： 可食部 30 (28～31)、 非可食部 322 (309～335)、 全体 180 (176～184)

BCF_k： 可食部 27 (27)、 非可食部 332 (310～353)、 全体 181 (172～190)

であった。

表3 BCF_{ss}およびBCF_k

試験区 μg/L	部位	17～28日平衡期間平均		濃縮係数 BCF _{ss}	k_1	k_2	濃縮係数 BCF _k
		水中濃度 μg/kg*	魚体中濃度 mg/kg*				
6.4	可食部	6.67	0.188	28	39.97627	1.505	27
	非可食部		2.237	335	499.29399	1.414	353
	全体		1.227	184	273.61865	1.441	190
64	可食部	65.9	2.02	31	78.54743	2.908	27
	非可食部		20.39	309	715.16283	2.306	310
	全体		11.59	176	405.65565	2.354	172

*：親化合物換算値

21および28日後の試料中の親化合物濃度およびその値に基づいたBCF_{ss}を表4に示す。28日試料では試験区により親化合物の割合に差が認められたが、代謝プロセスと時間との関連に起因していると考えられる。また、非可食部で可食部より親化合物の割合が低い傾向が認められた。両試験区および21/28日の平均を親化合物濃度に基づくBCF_{ss}とすると、可食部で16 (11～22)、非可食部で63 (43～87)、全体で40 (28～54)であった。

対照区および処理区の魚体中の脂肪含量は、可食部で1.1～2.4%、非可食部で3.8～7.6%で、魚全体では2.5～4.9% (計算値)であった。

以上より、プロピコナゾールの生物濃縮係数は以下の通り。

親化合物換算放射能活性から求めた場合

BCF_{ss}： 可食部 30、 非可食部 322、 全体 180

BCF_k： 可食部 27、 非可食部 332、 全体 181

親化合物濃度から求めた場合

BCF_{ss}： 可食部 16、 非可食部 63、 全体 40

[申請者注]

表4 21および28日後の魚体中の親化合物の割合(%TRR)および濃度(ppm)とBCFss

試験区 μg/L	採取日	魚部位	上段:%TRR 下段:ppm				総親化合物 [A]	平衡期間中平均水中濃度*	濃縮係数 BCFss
			[A]		[A]				
6.4	21日	可食部	30.5 0.064		4.1 0.009		34.6 0.072	6.67 μg/L	11
		非可食部	22.4 0.405		2.1 0.038		24.5 0.443		66
		全体**	—				25.5 0.265		40
	28日	可食部	32.0 0.075		4.5 0.011		36.5 0.085		13
		非可食部	16.3 0.261		1.4 0.022		17.7 0.284		43
		全体**	—				20.1 0.184		28
64	21日	可食部	50.8 0.974		2.8 0.054		53.6 1.028	65.9 μg/L	16
		非可食部	15.9 3.315		2.2 0.459		18.1 3.774		57
		全体**	—				20.8 2.478		38
	28日	可食部	59.5 1.327		5.5 0.123		65.0 1.450		22
		非可食部	65.1 5.549		2.4 0.205		67.5 5.753		87
		全体**	—				67.0 3.582		54

* : 親化合物換算値 ** : 計算値 — : 該当せず

7. 代謝分解のまとめ

1) 動物代謝に関する試験

ラットを用いて吸収、分布、排泄および代謝について検討した。

標識プロピコナゾール 0.5あるいは25mg/kgをラットに単回経口投与した。投与48時間後までに90%TAR以上が糞尿中に排泄され、呼気中への排泄は僅かであった。尿中排泄が糞中排泄よりやや多かった(資料 No.M-01)。

標識プロピコナゾール 31.4mg/kgあるいは標識プロピコナゾール 32.5mg/kgをラットに単回経口投与した。投与72時間までに95.6~99.6%TARが糞尿中に排泄された。尿中排泄が糞中排泄より、やや多かった(資料 No.M-02)。

標識プロピコナゾール 0.5mg/kgをラットに単回静脈内あるいは経口投与、非標識体14日間連続投与後に標識プロピコナゾール 0.5mg/kgを単回経口投与、あるいは標識プロピコナゾール 50mg/kgを単回経口投与した。静脈内投与と経口投与で排泄速度および経路については、ほぼ同様の傾向を示した(資料 No.M-05)。

標識プロピコナゾール 0.5mg/kgをラットに単回経口投与した場合、血中におけるC_{max}は0.08μg/g、T_{Cmax}は1時間、T_{1/2}は9時間、AUC_{0-48hr}は0.917mg·hr/kgであった。胆汁および尿中排泄への排泄率等から、プロピコナゾールの吸収率は、約86%と推定された。各組織中における放射能の残留濃度は、T_{Cmax}を示す1時間後において、肝臓、腎臓および副腎等で他の臓器と比較して高濃度であったが、各組織中の半減期は6.4~10.2時間であり、蓄積性はないものと考えられた(資料 No.M-06)。

尿中では糞中と比較して抱合体を含む多種の代謝物が認められたが、殆どが糞中および尿中で共通に認められた代謝物であった。また、糞中では未分解の親化合物が僅かに認められた。確認された代謝物として、

が検出された(資料 No.M-03~M-06)。

以上の結果から、動物における想定代謝経路は以下の通りであると考えられる。

2) 植物代謝に関する試験

小麦、らっかせい、とうもろこしおよびにんじんを用いて植物代謝を検討した。

標識プロピコナゾール 125 g a.i./ha 相当を出穂期の小麦に散布したところ、収穫期に採取したわら、種子およびもみ殻における総残留放射能 (TRR) は 1.42、0.39 および 2.67ppm であった。わらおよびもみ殻での主要代謝物は

存在した。種子中の主要代謝物は

であった (資料 No. M-07~M-10)。

標識プロピコナゾールの 113 あるいは 544 g a.i./ha 相当を播種 34 日後の小麦に散布し、成熟期にわら、もみ殻および穀粒の試料を採取した。代謝物として

であった。その他、親化合物 [A] の
が少量検出された (資料 No. M-11)。

標識プロピコナゾールをらっかせいに 5~7 週間隔
で 140、126 および 140 g a.i./ha を 3 回散布し、生育期および成熟期に茎葉、子実および殻を採
取した。茎葉部での主要代謝物は

であった。子実での主要代謝物は

であった。子実での TRR は、

を処理した場合は

標識体を処理した場合よりも約 7 倍高いことから、
したと考

えられた (資料 No. M-12)。

標識プロピコナゾール 1680 g a.i./ha を土壌処理後、
落花生を栽培し、成熟期に採取した後、後作としてとうもろこしあるいは小麦 (播種後 10
週) を移植した。小麦の茎葉部における有機溶媒抽出画分から代謝物として
が検出され、子実あるいは種子からは が検出された (資料 No. M-13)。

定植後 2 ヶ月のにんじんに

標識プロピコナゾールを合計で 494 あるいは

4940 g a.i./ha を散布し、最終散布から 14 日後に葉および根茎を採取した。TRR の多くは親
化合物 [A] で、主要代謝物は

が検出された。

以上の結果から植物における想定代謝経路は以下の通りであると考えられる。

3) 土壌中動態に関する試験

プロピコナゾールの好氣的、好気/嫌氣的、滅菌/好氣的条件下および圃場における土壌中動態を検討した。

標識プロピコナゾールの土壌中濃度を 0.15ppm とし、20°Cの好氣的条件下で試験を実施した。代謝物として

が認め

られた。主要代謝物

達した。プロピコナゾールの半減期は 29.1 日であった(資料 No.M-15)。

標識プロピコナゾールの土壌中濃度を 1ppm とし、25°Cの好氣的、好気/嫌氣的、滅菌/好氣的条件で試験を実施した。好気条件下では代謝物として

が検出された。

半減期は 43~70 日であった。嫌氣的条件下および滅菌条件下では分解は認められなかった(資料 No.M-16~M-18)。

圃場において、標識プロピコナゾール 373g a.i./ha を土壌処理し、代謝経路を検討した。代謝物として

が検出された。

半減期は約 2 週間であった(資料 No.M-19)。

以上の結果から、土壌における想定代謝経路は以下の通りであると考えられる。

4) 環境中動態に関する試験

標識プロピコナゾール 10ppm 溶液 (pH4、5、7 および 9) を 50°C で 5 日間インキュベートして、加水分解性を検討した。pH4~9 において分解は認められず、25°C での推定半減期は 1 年以上であった (資料 No. M-20)。

標識プロピコナゾールの濃度を 10.8ppm とし、25°C において、キセノンアーク灯 (506.1W/m²、300~800nm) を 30 日間 (12 時間/日の明期) 照射し、水中光分解性を検討した。試験期間を通じて 4% TAR を超える分解物は認められなかった。半減期は 124.5 日 (東京春換算で 637 日) であった。暗所対照は安定であった (資料 No. M-21)。

標識プロピコナゾールの濃度を 1ppm とし、25°C において、キセノンアーク灯 (28.42~32.82W/m²、300~400nm) を 23 日間照射し、水中光分解性を検討した。分解物として が検出され、CO₂
の生成は 1.4~9.3% TAR であった。
半減期は 13.8 日 (東京春換算で 58.1 日)。暗所対照は安定であった (資料 No. M-22)。

非標識プロピコナゾールを用いて、日本土壌 4 種に対する土壌吸着試験を実施した。25°C における吸着定数 (K_f^{ads}) は 7.57~66.74、有機炭素吸着定数 ($K_f^{ads_{oc}}$) は 505~3814 で移動性は低いと考えられた (資料 No. M-23)。

標識プロピコナゾール 0.0064 あるいは 0.064mg/L 溶液に 100 匹/群のブルーギルを暴露した。28 日間を取り込み、14 日間を排泄期間とした。BCF_{ss} は魚全体で 180 (0.0064 mg/L 区で 184、0.064 mg/L 区で 176)、可食部で 30、BCF_k は魚全体で 181 (0.0064 mg/L 区で 190、0.064 mg/L 区で 172)、可食部で 27 であった (資料 No. M-24)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8. プロピコナゾールの動植物等における推定代謝経路

9. 代謝分岐の概要

本資料に記述された情報に基き原料及び内容の責任はソフジェンツァー・ソフ式会社にある。

試験項目	試験生物	条件および処理量	試料	[A]	[B]	合計	
M-03	マウス	① 経口投与	31.6mg/kg	尿	0-24時間	3.0	31.0
		② 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-24時間	5.3	8.0
		③ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	1.8	19.8
M-04	マウス	④ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	9.0	28.3
		⑤ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	1.4	1.4
		⑥ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	0.8	4.3
M-05	ラット	⑦ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	1.4	7.9
		⑧ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	2.2	2.2
		⑨ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	0.0	0.0
		⑩ 経口投与	0.5mg/kg	尿	0-18時間	0.7	0.7
		⑪ 経口投与	50mg/kg	尿	0-18時間	7.9	7.9
		⑫ 経口投与	50mg/kg	尿	0-18時間	4.1	4.1
M-08	小児	⑬ 経口投与、経口投与	125g 4L/m ²	尿	0-24時間	12.7	4.1
M-09	小児	⑭ 経口投与、経口投与	125g 4L/m ²	尿	48時間	8.3	10.0
M-10	小児	⑮ 経口投与、経口投与	125g 4L/m ²	尿	48時間	0.5	10.0
M-11	小児	⑯ 経口投与、経口投与	560g 4L/m ²	尿	27日投与	8.0	13.9
		⑰ 経口投与、経口投与	560g 4L/m ²	尿	27日投与	3.9	17.2
		⑱ 経口投与、経口投与	560g 4L/m ²	尿	27日投与	0.8	19.2
M-12	小児	⑲ 経口投与、経口投与	12.13g 4L/m ²	尿	経口投与後	44.0	79.0
		⑳ 経口投与、経口投与	140g 4L/m ²	尿	経口投与後	18.0	84.2
		㉑ 経口投与、経口投与	140g 4L/m ²	尿	経口投与後	45.0	89.5
M-14	小児	㉒ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	17.0	84.1
		㉓ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	90.0	81.9
		㉔ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	51.7	78.1
M-15	小児	㉕ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	75.0	81.2
		㉖ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	81.2	89.8
		㉗ 経口投与、経口投与	144g 4L/m ²	尿	経口投与後	81.2	87.8
M-16	小児	㉘ 経口投与、経口投与	0.156ppm	尿	経口投与後	8.1	104.8
		㉙ 経口投与、経口投与	0.156ppm	尿	経口投与後	22.5	98.5
		㉚ 経口投与、経口投与	0.156ppm	尿	経口投与後	8.1	94.1
M-17	小児	㉛ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	19.7	82.3
		㉜ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	17.2	82.3
		㉝ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	12.2	104.2
M-19	小児	㉞ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	40.0	82.1
		㉟ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	40.0	82.1
		㊱ 経口投与、経口投与	19ppm	尿	経口投与後	29.8	81.0

空欄：検出されず

STAR: 投与量あるいは処理量に対する割合 STRR: 処理量に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付. プロピコナゾールの開発年表