

IX. 動植物及び土壤等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

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
3-1-① GLP	動物体内における代謝	ラット	[⁻¹⁴ C]メトコナゾール 排泄及び分布 (2mg/kg×単回)	<u>排泄(72時間)</u> 尿: 15%(雄), 26%(雌) 糞: 80%(雄), 67%(雌)	Sittingbourne Research Centre (1990年)	IX - 9
3-1-② GLP	動物体内における代謝	ラット	[⁻¹⁴ C]メトコナゾール 排泄及び分布 (164mg/kg×単回)	<u>排泄(120時間)</u> 尿: 14%(雄), 28%(雌) 糞: 81%(雄), 66%(雌) 低用量に比してやや排泄が遅い。	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 9, 28
3-1-③ GLP	動物体内における代謝	ラット	[⁻¹⁴ C]メトコナゾール 血漿中濃度推移及び 体内分布 (2&200mg/kg, 単回& 14回)	<u>血漿中濃度</u> <u>低用量:</u> Tmax ; 0.25 時間 Cmax ; 0.2-0.3 μg eq./g T1/2 ; 20-34 時間 AUC ; 4.5-7.2 μg eq. · hr / g <u>高用量:</u> Tmax ; 4 時間 Cmax ; 17 μg eq./g T1/2 ; 25-34 時間 AUC ; 671-787 μg eq. · hr / g 用量・性に係わりなく一相 性の一次減衰である。 <u>体内分布</u> <u>低用量(72時間後):</u> 血漿; 0.02-0.04 μg eq./g 副腎; 1.77-1.05 μg eq./g 肝臓; 0.13-1.19 μg eq./g <u>高用量(120時間後):</u> 血漿; 1.0-1.8 μg eq./g 副腎; 3.5-2.3 μg eq./g 肝臓; 5.6-5.3 μg eq./g	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 13

3-1-④ GLP	胆汁排泄 胆管力 ニューレ ラット	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール (2mg/kg×単回)	<u>排泄(48時間) :</u> 尿 ; 4% (雄), 12% (雌) 糞 ; 0.2% (雄), 0.3% (雌) 胆汁 ; 79% (雄), 83% (雌) <u>吸收率(48時間) :</u> 87% (雄), 97% (雌) 腸肝循環が示唆された。	バチドン カーチタ (1991年)	IX - 25	
3-1-⑤ GLP	動物体内における代謝	ラット	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール 排泄及び分布 (メトコナゾール 2mg/kg×14日間投与 後 [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 2mg/kg 1回投与)	<u>排泄(96時間) :</u> 尿 ; 15% (雄), 30% (雌) 糞 ; 82% (雄), 65% (雌) <u>体内分布(96時間) :</u> 副腎 ; 2.33-1.37 μg eq./g 肝臓 ; 0.11-0.88 μg eq./g 低用量単回経口投与に比して排泄にやや遅い傾向が見られた。排泄パターンは同様である。	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 9, 28
3-1-⑥ GLP	動物体内における代謝	ラット	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール (2mg/kg×単回) 定量・同定	<u>代謝(72時間) :</u> 尿 ; 糞 ; メトコナゾール(2-1%)	Sittingbourne Research Centre (1991年)	IX - 28
3-1-⑦ GLP	動物体内における代謝	ラット (雄)	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール (164mg/kg×単回) 定量・同定	<u>代謝(96時間) :</u> 尿 ; 糞 ; メトコナゾール(2%)	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 28
3-2-① GLP	植物体内 運命	コムギ*	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 135g a. i./ha	穀粒への残留は、 標識体で 0.14mg eq./kg、 標識体で 0.017mg eq./kg、	(財) 残留農薬 研究所 (2002年)	IX - 39
3-2-② ③ GLP (概要)	植物体内 運命	コムギ*	[⁻¹⁴ C] KNF-474c 370 g a. i./ha [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 360 g a. i./ha	穀粒への残留は、 標識体で 0.66mg eq./kg、 標識体で 0.074mg eq./kg、	Sittingbourne Research Centre (1991年)	IX - 50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

3-3-① GLP	植物体内運命	ミカン	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 200g a. i./ha	果実にはほとんど移行しない。代謝経路はコムギと類似。	(財) 残留農薬研究所 (2002年)	IX - 55
3-3-② (概要)	植物体内運命 予備試験	ミカン	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 200g a. i./ha	果実中への浸透移行は遅く、放射能の大部分は果皮に存在していた。	(財) 残留農薬研究所 (2002年)	IX - 69
3-4-① GLP	土壌中運命	軽埴土	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール [⁻¹⁴ C] メトコナゾール 250g a. i./ha	半減期 49-74 日。次第に抽出不能残渣が増える。	(財) 残留農薬研究所 (2002年)	IX - 71
3-4-② GLP (概要)	土壌中運命	sandy loam	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール 約 400 g a. i./ha	120 日後、施用量の 62%を抽出。親化合物 36.9%、 を検出	Sittingbourne Research Centre (1992年)	IX - 81
1-17-①② GLP	加水分解運命試験*	滅菌緩衝液 自然水	メトコナゾールcis メトコナゾールtrans	$t_{1/2} > 1$ 年 (pH4, 7, 9, 25°C) $t_{1/2} > 1$ 年 (pH4, 7, 9, 25°C)	(財) 化学物質評価研究機構 (2003年)	IX - 84
3-5-① GLP	水中光分解運命	精製水 池水	[⁻¹⁴ C] メトコナゾール	半減期(北緯 35° 春) ** 144 日、190 日、159 日 146 日、173 日、159 日	RCC (2002)	IX - 86
3-6-① ② GLP	土壌吸着性	4 土壌	メトコナゾール cis 及び trans	吸着がある程度強く、移行性は低い。	(財) 残留農薬研究所 (2002年)	IX - 100

注. * ; 加水分解予備試験として実施

** ; 左からメトコナゾール cis、メトコナゾール trans およびメトコナゾールの順

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名(IUPAC) (Cas Reg. No.)	構造式
メトコ ナゾー ル	親化 合物	KNF-474m WL148271 AC900768	(1 <i>S</i> , 5 <i>RS</i> ; 1 <i>RS</i> , 5 <i>SR</i>) -5-(4-クロロペニジ ル)-2, 2-ジ'メチル-1-(1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾ' -ル -1-イルメチル)シロペンタノール (125116-23-6)	
メトコ ナゾー ルcis	親化 合物	KNF-474c WL136184 CL354801	(1 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(4-クロロペニジ'ル)-2, 2-ジ'メチル -1-(1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾ' -ル-1-イルメチル)シロペ ンタノール	
			(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) -5-(4-クロロペニジ'ル)-2, 2-ジ'メチル -1-(1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾ' -ル-1-イルメチル)シロペ ンタノール (11580-27-6)	
メトコ ナゾー ルtrans	親化 合物	KNF-474t WL153996 CL354802	(1 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) -5-(4-クロロペニジ'ル)-2, 2-ジ'メチル -1-(1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾ' -ル-1-イルメチル)シロペ ンタノール	
			(1 <i>R</i> , 5 <i>R</i>) -5-(4-クロロペニジ'ル)-2, 2-ジ'メチル -1-(1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾ' -ル-1-イルメチル)シロペ ンタノール (11580-28-7)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

代謝運命試験コード名と記号対照表

コード名	抄録中の記号	コード名	抄録中の記号
		KNF-S-474c	メトナゾール cis
		KNF-S-474m	メトコナゾール
		KNF-S-474t	メトナゾール trans
		WL136184	メトナゾール cis
		WL148271	メトコナゾール
		WL153996	メトナゾール trans

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX.1. 動物体体内運命に関する試験

IX.1.1. [^{14}C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（吸収・排泄） (資料 3-1-①②⑤)

試験機関 : Sittingbourne Research Centre (英國)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年-1992 年

供試標識化合物 : メトコナゾールの の炭素を ^{14}C で標識した標識化合物

化学名 ; ($1RS, 5RS; 1RS, 5SR$) -5-(4-クロロベンジル)-2,2-ジメチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イリル)シクロペニソール

化学構造式 ;

* : 標識部位

資料	3-1-①	3-1-②	3-1-⑤
標識体 (^{14}C メトコナゾール)			
比放射能 MBq/mg			
放射化学的純度			
化学的純度			

標識位置の設定理由 ;

供試動物 : フィッシャー344 系統ラット, 1群雌雄各 5 匹

単回経口投与 ; 低用量 雄 ; 186-209g, 雌 ; 124-135g (投与時)、資料 3-1-①

単回経口投与 ; 高用量 雄 ; 180-188g, 雌 ; 129-136g (投与時)、資料 3-1-②

反復経口投与 ; 低用量 雄 ; 206-213g, 雌 ; 156-166g (初回投与時)、資料 3-1-⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

方 法：

投 与：

標識化合物 ($[-^{14}\text{C}]$ メトコナゾール) をジメチルスルホキシドに溶解して所定濃度に調製した。投与容量は 2mL/kg 体重として単回強制経口投与した。また、反復投与は非標識体メトコナゾールを 2% アセトン含有コーン油に溶解して、4.0mg/mL 濃度を調製し 14 回反復強制経口投与後、 $[\text{C}-^{14}\text{C}]$ メトコナゾールを 1 回投与した。馴化期間中および実験終了まで餌は実験動物飼料を与え、水は自由に摂取させた。試験設計のまとめを表IX-1-1 に示した。

用量設定根拠：

表IX-1-1-1 試験設計（予備試験）

試験名	用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法	
		雄	雌		
バランス/吸 収・排泄試験	資料 3-1-①	2	2	2	単回経口投与（呼気・尿・糞排泄）

分析法：

- ①呼気採取のため閉鎖系の代謝ケージに収容した。
- ②呼気排泄物 (CO_2) は減圧下で 5M の水酸化ナトリウム溶液と脱イオン水に投与後 24 時間まで捕集した。
- ③捕集溶液は LSC で測定した。

予備試験結果：

投与 24 時間後までに水酸化ナトリウム及び脱イオン水に捕集された放射能は検出限界未満であった（投与量の 0.05%）。従って、本試験では呼気分析は実施しなかった。

表IX-1-1-2 試験設計（本試験）

試験名	用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法
		雄	雌	
バランス/吸 収・排泄試験	3-1-①	2	5	5
	3-1-②	164	5	5
	3-1-⑤	2	5	5

分析法：

- ①尿、ケージ洗液は直接 LSC 測定した。
- ②糞は脱イオン水と混合・均質化後、試料を酸化的燃焼処理・LSC 測定した。
- ③臓器・組織の一部又は全部を酸化燃焼処理・LSC 測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX.1.1.1. 単回経口投与/バランス試験（資料 3-1-①②）

方 法：

尿及び糞共に低用量では投与後 72 時間、高用量では投与後 120 時間までの期間を 24 時間間隔で排泄物を調査した。試験終了時点でケージを洗浄した。結果を表IX-1-2 に示す。

表 IX-1-2 尿及び糞中放射能排泄（資料 3-1-①②）

用量(mg/kg bw)	排泄率 [投与量に対する割合(%)]							
	2 mg/kg				164 mg/kg			
性	雄		雌		雄		雌	
時間(hr)/試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-24	10.7	50.7	17.1	36.4	2.5	12.7	7.6	11.4
24-48	3.0	21.7	6.5	22.1	6.0	34.5	12.3	24.5
48-72	1.1	7.9	2.3	8.6	3.5	21.2	6.1	19.2
72-96	—	—	—	—	1.1	9.6	1.8	8.3
96-120	—	—	—	—	0.4	3.4	0.6	2.1
0-72(120)	14.8	80.3	25.9	67.1	13.6	81.3	28.4	65.5
ケージ洗浄	0.6		0.3		0.4		1.4	
総排泄率	95.7		93.3		95.3		95.3	

結 果：

投与した[⁻¹⁴C]メトコナゾールは低用量では投与 72 時間、高用量では投与 120 時間後迄に雌雄に係わりなく定量的に回収され投与放射能の 93~96%であった。排泄に用量差が認められ、雌雄に係わりなく投与後 24 時間以内に尿および糞中への排泄は低用量で投与量の 54~61%，高用量で 15~19%であった。低用量は投与後 72 時間で尿中へは投与量の 14~26%，糞中へは 67~80%，高用量は投与後 120 時間で尿中へは投与量の 14~28%，糞中へは 66~81%であり、雌雄及び用量に係わりなく主要排泄経路は糞中であった。体内残存放射能は雌雄および用量に係わりなく投与量の 1.5%以下であった。

排泄試験の結果は、雌雄及び用量に係わりなく主排泄経路は糞であり、投与用量が増加すると排泄が遅くなる傾向が見られた。また、用量に係わりなく雄に比して雌の尿への排泄が多く、糞への排泄が減少していた。

IX.1.1.2. 非標識体メトコナゾールを 2mg/kg で 14 回反復経口投与後、

[⁻¹⁴C]メトコナゾール を 2mg/kg で 1 回経口投与/バランス試験（資料 3-1-⑤, 低用量）

方 法：

尿及び糞共に投与後 96 時間までの期間を 24 時間間隔で排泄物を調査した。試験終了時点でケージを洗浄した。結果を表IX-1-3 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株式会社クレハにある。

表 IX-1-3 尿及び糞中放射能排泄（資料 3-1-⑤, 14 回反復経口投与後）

用量(mg/kg bw)	2 mg/kg			
	性		雄	雌
時間(hr) / 試料	尿	糞	尿	糞
0-24	10.2	32.4	18.5	19.5
24-48	3.1	32.9	6.9	26.3
48-72	1.0	11.6	3.0	14.6
72-96	0.5	5.3	1.5	5.1
0-96	14.8	82.2	29.9	65.4
ケージ洗浄	0.2		0.2	
総排泄率	97.2		95.6	

結果：

非標識体メトコナゾールを 14 回反復経口投与したのち、[$-^{14}\text{C}$] メトコナゾールを 1 回経口投与した放射能は、投与後 96 時間までに雌雄に係わりなく定量的に回収され投与放射能の 95~97% であった。主排泄経路は雌雄に係わりなく糞への経路であり、投与後 96 時間で雄で投与量の 82%，雌で 65% であった。尿へは雄で 15%，雌で 30% であった。低用量 (2mg/kg) の反復経口投与の結果は、低用量単回経口投与後の排泄パターン結果と類似していた。

まとめ：

低用量 (2mg/kg) に比して高用量 (164mg/kg) でやや排泄が遅くなる傾向が認められたが排泄パターンに顕著な差は認められなかった。雌雄及び用量に係わりなく主排泄経路は糞への排泄であった。また、用量に係わりなく尿及び糞への排泄割合にやや性差が認められ、雄に比して雌の方が尿への排泄がやや多くなり、それに伴って糞への排泄が減少した。反復投与は単回経口投与(低用量)に比してやや排泄が遅れる傾向が認められたが排泄パターンに差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株式会社クレハにある。

(資料 3-1-①③⑤)

IX.1.2 [$-^{14}\text{C}$] メトコナゾールのラットにおける体内運命試験(血漿中濃度推移・体内分布)

試験機関: Sittingbourne Research Centre (英国)、残留農薬研究所(日本)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991、2002、1992 年

供試標識化合物: メトコナゾールの
の炭素を ^{14}C で標識した標識化合物。

化学名 (1RS, 5RS; 1RS, 5SR)-5-(4-クロロベンジル)-2,2'-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)クロロベンゾール

化学構造式:

* : 標識部位

資料 No.	3-1-③	3-1-①	3-1-⑤
標識位置	標識体 ($-^{14}\text{C}$ メトコナゾール)		
比放射能 MBq/mg			
放射化学的純度			
放射化学的異性体比			
化学的純度			

標識位置の設定理由:

供試動物: フィッシュヤー344 系統ラット

資料 No.	3-1-③	3-1-①	3-1-⑤	
単回経口投与 (投与時)	低用量 雄 雌	171-200 g 123-141 g	186-209 g 124-135 g	—
	高用量 雄 雌	184-204 g 133-141 g	—	—
反復経口投与 初回投与時	低用量 雄 雌	136-141 g 100-112 g	—	206-213 g 156-166 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

方 法：

投 与：

標識化合物 ($[^{14}\text{C}]$ メトコナゾール) を 3%HPC 水溶液に溶解して 2 mg/kg(低用量)、200 mg/kg(高用量)を調製し、投与容量は 9g/kg 体重として単回強制経口投与した。馴化期間中および実験終了まで餌は実験動物飼料を与え、水は自由に摂取させた (資料 3-1-③)。なお、資料 3-1-①では DMSO および 3-1-⑤では非標識体はコーン油、標識体は DMSO に溶解し投与した。

試験設計のまとめを表IX-1-4 に示した。

用量設定根拠：

表IX-1-4 試験設計(単回経口投与)

試験名	用量 (mg/kg bw)	動物数		血液採取時間
		雄	雌	
血漿中キネティクス	3-1-③	2	3	投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間, 血漿採取
		200	3	投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 96, 120 時間, 血漿採取
組織分布試験	3-1-③	2	3	単回経口投与(投与後 0.5, 24, 72 時間), 体内分布
	3-1-③	200	3	単回経口投与(投与後 4, 24, 72, 120 時間), 体内分布
	3-1-③	2	3	標識体 14 回反復経口投与(投与後 0.5, 72 時間), 体内分布
	3-1-①	2	5	単回経口投与 体内分布
	3-1-⑤	2	5	非標識体を 14 回反復経口投与後標識体 1 回投与 体内分布

IX.1.2.1 血漿中キネティクス試験

方 法：

投与後、各採取時点に無拘束条件下で頸静脈カニューレより採血し、全血液試料を血漿及び血球に分離し、各試料を可溶化処理して液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能測定した。結果を表IX-1-5 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-5 平均血漿中濃度の経時変化

用量(mg/kg bw)	血漿中濃度(メトコナゾール $\mu\text{g eq./g}$)			
	2 mg/kg		200 mg/kg	
時間(hr)/ 性	雄	雌	雄	雌
0.25	0.251	0.187	NS	NS
0.5	0.241	0.171	10.90	12.12
1	0.215	0.170	15.12	14.32
2	0.146	0.144	15.24	15.98
4	0.134	0.143	16.71	16.62
8	0.123	0.118	14.83	14.18
24	0.056	0.072	9.13	8.32
48	0.028	0.058	5.05	6.57
72	0.013	0.038	2.71	3.61
96	NS	NS	1.21	2.22
120	NS	NS	0.61	1.48

NSは試料採取せず。

表IX-1-6 血漿中濃度推移より算出した体内動態パラメーター

投与量 (mg/kg bw)	2		200	
	性	雄	雌	雄
Tmax (hr)	0.25	0.25	4	4
Cmax ($\mu\text{g Eq./g}$)	0.251	0.187	16.71	16.62
半減期 (hr)	20.0	33.6	24.6	34.1
AUC($\mu\text{g Eq.} \cdot \text{hr/g}$)	4.501	7.225	671.3	787.2

結果：

経口投与された [¹⁴C] メトコナゾールの血漿中濃度推移は用量に係わりなく一相性の一次減衰を示した。最高濃度到達時間 (Tmax) に用量差が認められ用量が増加すると吸収が遅くなる傾向を示した。また、最高濃度(Cmax) は低用量では 0.2~0.3 $\mu\text{g eq./g}$ 、高用量では 17 $\mu\text{g eq./g}$ で用量相関 (100 倍) より低値であった。高用量は最高濃度に達した後、一定期間定常状態となっていると推察される。表IX-1-5 を基に体内動態パラメーターを算出した(表IX-1-6 に示す)。血漿中濃度の半減期は、雌雄及び用量に係わりなく一相性の一次減衰で消失した。低用量は 20~34 時間、高用量では 25~34 時間であった。薬物動力学パラメーターから吸収の割合を判断する AUC は低用量に比べて高用量は 100 倍を示し、用量相関的 (100 倍) に増加しており、投与用量によって吸収率に対する影響は示唆されなかった。

IX.1.2.2 体内分布試験 (単回経口投与) :

方法:

血漿中濃度試験の結果に基づいて選択した 3~4 時点で動物を屠殺した。低用量では投与後 0.5 (Tmax 時点付近), 24, 72 時間、高用量では投与後 4 (Tmax 時点), 24, 72, 120 時間に雌雄各 3 匹を屠殺し、下記の臓器・組織を採取した。結果を表IX-1-7-1~4 に示す。主臓器の対血漿濃度比及び半減期を表 IX-1-8-1~2 に示した (資料 3-1-③)。なお、参考に低用量単回経口投与 72 時間後の体内分布を表 IX

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

-1-7-5 (資料 3-1-①) に、高用量単回経口投与 120 時間後を表IX-1-7-6 (資料 3-1-②) に示した。

全血液、血球、血漿、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚（含被毛）、筋肉、骨、消化管(含内容物)、前立腺、精巣、精のう、卵巢、子宮

臓器・組織試料の放射能は可溶化又は酸化燃焼処理して LSC で放射能測定した。

表IX-1-7-1 組織内分布（単回経口投与、低用量）（資料 3-1-③）

投与量	メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)					
	2 mg/kg					
性	雄			雌		
時間, hr	0.5	24	72	0.5	24	72
全血液	0.10	0.06	0.02	0.14	0.08	0.03
赤血球	0.06	0.04	0.02	0.09	0.03	0.01
血漿	0.12	0.07	0.02	0.18	0.11	0.04
脂肪	0.08	0.02	0.00	0.28	0.03	0.01
副腎	2.11	2.70	1.77	3.19	1.94	1.05
骨	0.04	0.01	0.00	0.10	0.01	0.00
脳	0.09	0.01	0.00	0.33	0.01	0.00
心臓	0.16	0.04	0.01	0.38	0.04	0.01
腎臓	0.44	0.17	0.04	0.75	0.18	0.03
肝臓	5.31	0.57	0.13	4.99	3.87	1.19
肺	0.23	0.13	0.03	0.49	0.12	0.03
脳下垂体	0.14	0.05	<0.02	0.32	0.04	<0.01
筋肉	0.07	0.02	0.00	0.14	0.02	0.00
皮膚/毛	0.07	0.03	0.01	0.16	0.03	0.01
脾臓	0.11	0.03	0.01	0.23	0.03	0.01
胸腺	0.08	0.02	0.00	0.19	0.02	0.00
甲状腺	0.13	0.04	<0.01	0.29	0.03	<0.02
前立腺	0.11	0.03	0.01	—	—	—
精囊	0.06	0.03	0.00	—	—	—
精巣	0.06	0.08	0.04	—	—	—
卵巢	—	—	—	0.31	0.06	0.01
子宮	—	—	—	0.16	0.05	0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-2 組織内分布（単回経口投与、低用量）（資料3-1-③）

	投与量に対する割合 (%)					
投与量	2 mg/kg					
性	雄			雌		
時間, hr	0.5	24	72	0.5	24	72
副腎	0.02	0.02	0.02	0.05	0.03	0.02
脳	0.04	0.01	0.00	0.21	0.01	0.00
心臓	0.02	0.01	0.00	0.06	0.01	0.00
腎臓	0.16	0.06	0.02	0.28	0.07	0.01
肝臓	10.90	1.16	0.28	9.47	7.20	2.30
肺	0.04	0.03	0.01	0.10	0.03	0.01
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.01	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
胸腺	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
前立腺	0.00	0.00	0.00	—	—	—
精嚢	0.00	0.00	0.00	—	—	—
精巣	0.03	0.05	0.00	—	—	—
卵巢	—	—	—	0.01	0.00	0.00
子宮	—	—	—	0.02	0.01	0.00
消化管(含内容物)	84.87	33.00	5.66	84.40	52.49	3.88
カーカス	2.71	1.02	0.28	6.97	1.05	0.30

表IX-1-7-3 組織内分布（単回経口投与、高用量）（資料3-1-③）

	メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)							
投与量	200 mg/kg							
性	雄				雌			
時間, hr	4	24	72	120	4	24	72	120
全血液	14.3	9.44	3.6	1.2	17.0	13.3	3.9	1.8
赤血球	10.0	7.0	2.4	1.5	10.4	7.4	2.6	1.7
血漿	17.0	11.1	4.4	1.0	21.5	16.8	4.9	1.8
脂肪	336.7	86.9	4.4	2.3	402.0	206.2	5.2	1.6
副腎	124.3	48.3	7.6	3.5	163.0	75.3	6.5	2.3
骨	16.1	5.3	0.8	0.3	24.1	9.6	0.9	0.3
脳	66.2	15.7	0.6	0.1	85.1	30.6	0.7	0.1
心臓	58.9	19.4	1.8	0.5	71.5	29.5	2.0	0.5
腎臓	74.2	31.0	7.4	2.0	87.9	51.1	7.7	2.1
肝臓	137.5	111.5	27.9	5.6	192.0	148.1	22.4	5.3
肺	63.7	22.6	2.6	0.7	73.8	34.6	2.7	0.8
脳下垂体	52.0	17.0	2.0	<1.7	67.9	28.6	1.9	<1.4
筋肉	28.6	9.3	0.8	0.2	31.7	14.6	0.8	0.2
皮膚/毛	36.5	11.5	2.2	1.2	54.8	25.1	2.0	0.9
脾臓	37.2	13.0	1.2	0.5	44.6	19.4	1.4	0.5
胸腺	32.3	10.5	0.9	0.2	39.2	17.1	1.0	0.2
甲状腺	51.7	18.2	2.8	1.4	59.4	28.5	2.4	<1.8
前立腺	71.5	20.8	2.8	0.4	—	—	—	—
精囊	27.3	9.7	0.9	0.3	—	—	—	—
精巣	37.2	11.5	1.1	0.3	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	—	75.6	33.2	2.3	0.6
子宮	—	—	—	—	26.9	18.4	2.1	0.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-4 組織内分布（単回経口投与、高用量）（資料3-1-③）

投与量	投与量に対する割合 (%)							
	200 mg/kg							
性	雄				雌			
時間, hr	4	24	72	120	4	24	72	120
副腎	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.00
脳	0.30	0.07	0.00	0.00	0.53	0.19	0.00	0.00
心臓	0.09	0.03	0.00	0.00	0.11	0.04	0.00	0.00
腎臓	0.28	0.11	0.03	0.01	0.32	0.18	0.03	0.01
肝臓	2.77	2.19	0.61	0.12	3.53	2.89	0.49	0.11
肺	0.11	0.04	0.00	0.00	0.15	0.07	0.01	0.00
脳下垂体	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
脾臓	0.05	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.00	0.00
胸腺	0.02	0.00	0.00	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
前立腺	0.02	0.01	0.00	0.00	—	—	—	—
精嚢	0.02	0.00	0.00	0.00	—	—	—	—
精巢	0.22	0.07	0.01	0.00	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	—	0.02	0.01	0.00	0.00
子宮	—	—	—	—	0.05	0.02	0.00	0.00
消化管(含内容物)	72.49	74.54	14.00	1.70	69.34	65.31	9.54	1.50
力一力ス	18.48	5.46	0.63	0.23	24.16	9.16	0.59	0.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-7-5 組織内分布（単回経口投与）（資料3-1-①）

	メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)	
投与量	2 mg/kg	
時間	投与 72 時間後	
性	雄	雌
血液	0.021	0.033
副腎	2.88	1.67
骨	n. d.	n. d.
脳	<0.006	<0.006
脂肪	<0.011	<0.011
消化管（内容物含む）	0.750	0.559
心臓	0.011	0.012
腎臓	0.032	0.029
肝臓	0.157	1.63
肺	0.022	0.021
筋肉	<0.005	<0.005
子宮	—	0.017
皮膚	0.015	0.011
脾臓	0.010	0.008
精巣	0.046	—
卵巣	—	0.017

n. d. : 検出限界以下

表IX-1-7-6 組織内分布（単回経口投与）（資料3-1-②）

	メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)	
投与量	164 mg/kg	
時間	投与 120 時間後	
性	雄	雌
副腎	4.267	2.628
血液	1.018	1.109
骨	0.175	0.187
脳	n. d.	n. d.
脂肪	0.834	0.873
消化管（内容物含む）	33.018	14.880
心臓	0.434	0.373
腎臓	1.380	1.130
肝臓	4.991	3.425
肺	0.607	0.518
筋肉	0.174	0.153
子宮	—	0.568
皮膚	1.064	1.152
脾臓	0.396	0.345
精巣	0.265	—
卵巣	—	0.512

n. d. : 検出限界以下

表IX-1-8-1 低用量における主要組織の経時的濃度推移 (資料 3-1-③)

組織	性	屠殺時間 (hr)			半減期 (hr)
		0.5	24	72	
		メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)			
血漿	雄	0.12(1.0)	0.07(1.0)	0.02(1.0)	28.6
	雌	0.18(1.0)	0.11(1.0)	0.04(1.0)	33.9
副腎	雄	2.11(18.2)	2.70(39.0)	1.77(85.4)	78.7
	雌	3.19(17.9)	1.94(18.3)	1.05(25.3)	45.9
肝臓	雄	5.31(46.3)	0.57(8.2)	0.13(6.3)	14.2
	雌	4.99(27.6)	3.87(36.5)	1.19(28.7)	33.5

() : 対血漿濃度比 (各組織濃度に対する血漿濃度比)

表IX-1-8-2 高用量における主要組織の経時的濃度推移 (資料 3-1-③)

組織	性	屠殺時間 (hr)				半減期 (hr)
		4	24	72	120	
		メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)				
血漿	雄	17.0(1.0)	11.1(1.0)	4.4(1.0)	1.0(1.0)	28.7
	雌	21.5(1.0)	16.8(1.0)	4.9(1.0)	1.8(1.0)	31.3
副腎	雄	124.3(7.3)	48.3(4.3)	7.6(1.8)	3.5(3.7)	22.4
	雌	163.0(7.6)	75.3(4.4)	6.5(1.4)	2.3(1.3)	18.2
肝臓	雄	137.5(8.2)	111.5(10.8)	27.9(6.5)	5.6(5.7)	22.2
	雌	192.0(8.9)	148.1(9.0)	22.4(4.7)	5.3(3.0)	20.0
脂肪	雄	336.7(19.8)	86.9(6.8)	4.4(1.0)	2.3(2.3)	15.7
	雌	402.0(18.7)	206.2(12.1)	5.2(1.1)	1.6(0.9)	13.5

() : 対血漿濃度比 (各組織濃度に対する血漿濃度比)

結果:

低用量:

投与初期から最終調査時点まで投与放射能量に対する分布割合は、吸収部位である消化管(含内容物)に最も高く、次いで肝臓であった。放射能濃度は、投与後 0.5、24、72 時間の何れにおいても肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。副腎及び肝臓濃度は時間の経過とともに低下した。副腎の対血漿濃度比 (各臓器濃度中の血漿濃度の割合) は雌雄とも経時に増加し、半減期も血漿に比してやや長いものであった。肝臓の投与 24、72 時間後で雌雄差が見られ雌の濃度がやや高いものであった。しかし、雌雄とも肝臓の対血漿濃度比は時間の経過とともに減少し、血漿半減より短いものであった。

高用量：

低用量と同様に投与初期から最終調査時点まで投与放射能量に対する分布割合は、吸收部位である消化管(含内容物)で最も高く、次いで肝臓であった。放射能濃度は、脂肪、肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。低用量とは異なり、副腎の対血漿濃度比に経時的な増加は認められず、半減期も血漿とほぼ同等であった。肝臓の対血漿濃度比も減少し、半減期は血漿よりも短いものであった。また、初期の調査時点の高用量で高い濃度が見られた脂肪は、時間の経過とともに低下し、最終時点では血漿濃度と同程度であり、血漿の半減期より短いものであった。

まとめ：

投与放射能量に対する分布割合には用量、雌雄および調査時間に係わりなく消化管(含内容物)に検出された。この現象は、胆汁の消化管への排泄が一つの要因であると推察された。放射能濃度は、用量及び雌雄に係わりなく副腎及び肝臓でやや高い濃度が検出され、低用量では副腎にやや残留する傾向を示した。

IX. 1.2.3 体内分布試験 ($[-^{14}\text{C}]$ メトコナゾール 2mg/kg を 14 回反復経口投与)

方 法：

低用量単回経口投与(資料 3-1-③)の体内分布調査時点と同一である、投与後 0.5, 72 時間について測定した。結果を表IX-1-9-1 に示し、主要臓器の対血漿濃度比及び半減期を表IX-1-10 に示す。

また、参考に非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を 1 回経口投与した 96 時間後の体内分布の結果を表IX-1-9-2 に示す。

全血液、血球、血漿、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、脾臓、脂肪、皮膚、筋肉、骨、消化管(含内容物)、前立腺、精巣、精のう、卵巣、子宮

臓器・組織試料の放射能は可溶化又は酸化燃焼処理して LSC で放射能測定した。

結 果：

14 回反復経口投与の分布及び濃度パターンは単回経口投与と同様であった。投与初期から最終調査時点まで投与放射能量に対する分布割合は、吸收部位である消化管(含内容物)に最も高く、次いで肝臓であった。放射能濃度は、投与後 0.5、72 時間の何れにおいても肝臓及び副腎で高い傾向が見られた。副腎の対血漿濃度比は経時に増加し、半減期も血漿に比してやや長く、雌に比して雄で顕著であった。肝臓の対血漿濃度比は時間の経過とともに減少し、血漿半減より短いものであった。なお、肝臓の投与 72 時間後で雌雄差が見られ雌の濃度がやや高いものであった。

表IX-1-9-1 組織内分布（標識体14回反復経口投与、低用量）（資料3-1-③）

	メトコナゾール換算濃度(μg eq./g)					投与量に対する割合(%)			
	2 mg/kg					2 mg/kg			
性	雄		雌			雄		雌	
時間, hr	0.5	72	0.5	72		0.5	72	0.5	72
全血液	0.29	0.10	0.43	0.15		—	—	—	—
赤血球	0.27	0.16	0.24	0.13		—	—	—	—
血漿	0.31	0.04	0.54	0.17		—	—	—	—
脂肪	0.16	<0.02	0.37	0.02		—	—	—	—
副腎	5.25	2.16	5.00	1.54		0.00	0.00	0.01	0.00
骨	0.09	0.01	0.14	0.02		—	—	—	—
脳	0.15	0.01	0.36	0.01		0.01	0.00	0.02	0.00
心臓	0.32	0.03	0.47	0.04		0.00	0.00	0.01	0.00
腎臓	1.00	0.13	1.06	0.13		0.03	0.00	0.03	0.00
肝臓	6.96	0.39	10.48	2.25		1.30	0.08	1.81	0.39
肺	0.59	0.06	0.69	0.08		0.01	0.00	0.01	0.00
脳下垂体	0.29	<0.18	0.40	<0.16		0.00	<0.00	0.00	<0.00
筋肉	0.13	0.01	0.18	0.01		—	—	—	—
皮膚/毛	0.20	0.04	0.27	0.04		—	—	—	—
脾臓	0.24	0.04	0.31	0.04		0.00	0.00	0.00	0.00
胸腺	0.14	0.01	0.22	0.01		0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.30	<0.11	0.43	<0.23		0.00	<0.00	0.00	<0.00
前立腺	0.24	0.02	—	—		0.00	0.00	—	—
精嚢	0.12	0.01	—	—		0.00	0.00	—	—
精巣	0.22	0.07	—	—		0.00	0.00	—	—
卵巣	—	—	0.47	0.05		—	—	0.00	0.00
子宮	—	—	0.30	0.05		—	—	0.00	0.00
消化管(含内容物)	—	—	—	—		10.80	0.45	10.77	0.54
力一力ス	—	—	—	—		0.50	0.10	0.78	0.11

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。
表IX-1-9-2 組織内分布（非標識体 14 日間+標識体単回経口投与）（資料 3-1-⑤）

	メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)	
投与量	2 mg/kg・日	
時間	投与 96 時間後	
性	雄	雌
副腎	2.33	1.37
血液	<0.07	<0.07
骨	<0.01	<0.01
脳	<0.00	<0.00
脂肪	<0.01	<0.01
カーカス	—	—
消化管（内容物含む）	0.562	0.491
心臓	<0.005	<0.005
腎臓	0.015	0.018
肝臓	0.106	0.883
肺	0.008	0.007
筋肉	<0.00	<0.00
子宮	—	<0.01
皮膚	0.005	0.003
脾臓	0.004	0.005
精巣	0.054	—
卵巣	—	<0.00

表IX-1-10 標識体 14 回反復経口投与(低用量)における主要組織の経時的濃度推移(資料 3-1-③)

組織	性	屠殺時間 (hr)		半減期 (hr)
		0.5	72	
		メトコナゾール換算濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)		
血漿	雄	0.31(1.0)	0.04(1.0)	25.5
	雌	0.54(1.0)	0.17(1.0)	43.5
副腎	雄	5.25(17.1)	2.16(49.9)	55.7
	雌	5.00(9.3)	1.54(9.3)	42.0
肝臓	雄	6.96(22.8)	0.39(9.1)	17.3
	雌	10.48(19.5)	2.25(14.5)	32.2
腎臓	雄	1.00(3.3)	0.13(3.1)	24.7
	雌	1.06(2.0)	0.13(0.8)	23.7

() は対血漿濃度比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

[⁻¹⁴C]メトコナゾールの胆管挿管ラットにおける吸収・排泄

(資料 3-1-④)

試験機関：ハンドソンサ-センタ-（株）（英国）

[GLP 対応]

報告書作成：1991 年

供試標識化合物： メトコナゾールの の炭素を ¹⁴C で標識した標識化合物。

化学名； (1RS, 5RS; 1RS, 5SR)-5-(4-クロロベンジル)-2, 2-ジメチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール)-1-イソブチルシクロペンタノール

化学構造式；

* : 標識部位

	標識体 (⁻¹⁴ C) メトコナゾール)
比放射能	
放射化学的純度	
化学的純度	

標識位置の設定理由；

供試動物： フィッシャー344 系統ラット、1群雌雄各3匹

雄； 206-238g, 雌； 179-182g

方 法：

投 与；

標識化合物 (¹⁴C) メトコナゾール) と非標識体被験物質で希釈し均一化後、ポリエチレングリコール 200 に溶解して、1mg/mL の濃度を調製した。2 mg/kg (低用量) をカニュレーションラットに単回強制経口投与した。タウロコール酸ナトリウム含有 0.15M 食塩水を 25 mg/0.9 mL の流速で胃管を通して屠殺時までラットに輸液した。4%デキストロース:0.18%食塩水と標準飼料を屠殺時まで自由に摂取させた。試験設計のまとめを表IX-1-11 に示した。

用量設定根拠：

表IX-1-11 試験設計

試験名	用量 (mg/kg bw)	動物数		投与方法	
		雄	雌		
胆汁排泄試験	3-1-④	2	3	3	単回経口投与(胆汁、尿及び糞排泄、体内残留量、ケージ洗液)

胆汁排泄試験：

方 法：

動物の総胆管をカニューレーション手術し、胆汁及び尿は投与後 6, 24, 48 時間、糞は投与後 24, 48 時間まで採取した。結果は表IX-1-12 に示した。

表IX-1-12 胆汁排泄試験

性別		雄	雌
用量 (mg/kg bw)		2 mg/kg	
胆汁	0-6	50.2	68.5
	6-24	27.9	13.9
	24-48	0.6	0.9
	0-48	78.7	83.3
尿	0-6	1.4	5.3
	6-24	2.3	5.1
	24-48	0.6	1.7
	0-48	4.3	12.1
糞	0-24	0.1	0.2
	24-48	0.1	0.1
	0-48	0.2	0.3
ケージ洗液		0.2	0.3
消化管		8.5	0.2
カーカス		3.6	1.0
回収率		95.5	97.2

結 果：

投与後 48 時間までに、雄では投与量の 78.7%、雌では 83.3% が胆汁中に排泄され、主排泄経路は胆汁への排泄であった。非カニューレーションラットの低用量単回投与で投与後 48 時間までに排泄された糞排泄量は雄で 72.4%、雌で 58.5% (表IX-1-2 参照) であり、この糞排泄量を有意に越え、尿への排泄量が減少していた。すなわち、糞排泄のほぼ全量が胆汁中放射能に由来し、さらに腸肝循環が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

結論：

メトコナゾールの低用量の投与後 48 時間までの消化管吸收率は雄で 86.8%、雌で 96.7% であった。

(消化管吸收率=胆汁+尿+ケージ洗液+カーカス として算出)

すなわち、[$-^{14}\text{C}$] メトコナゾールは、雌雄の係わりなくほぼ定量的に吸収され、主排泄経路は胆汁中であり、一部の代謝物は腸肝循環していると想定された。

一方、高用量での消化管吸收率については、試験を行っていない。しかし、次のような理由で消化管吸收率に大きな差はないと推定される。

①表IX-1-2において、低用量と高用量で雄・雌とともに総排泄率が 95% 前後であり、雌雄差はあるものの尿と糞への用量に係わらず排泄率がほぼ同じである。(糞への排泄は未吸収のものも含まれる可能性はあるが、低用量での胆管挿管ラットにおける吸収・排泄試験ではほぼゼロである。)

②また、血漿中濃度推移試験において、吸収の割合を判断する AUC は(表IX-1-6 参照)、高用量では低用量の 100 倍以上となっていて、用量に相関して吸収されていると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

IX.13. [¹⁴C]メトコナゾールのラットにおける運命試験（代謝物同定・定量） (資料3-1-②⑤⑥⑦)

試験機関: Sittingbourne Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990-1992年

供試標識化合物: メトコナゾールの
メトコナゾールの

の炭素を ¹⁴C で標識した標識化合物。
の炭素を ¹⁴C で標識した標識化合物。

化学名; (1*RS*, 5*RS*; 1*RS*, 5*SR*) -5-(4-クロロペニジル)-2, 2-ジメチル-1-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1-シロペニジル

	標識体 ([¹⁴ C] メトコナゾール)	標識体 ([¹⁴ C] メトコナゾール)		
資料	3-1-⑦	3-1-②	3-1-⑥	3-1-⑤
比放射能 MBq/mg				
放射化学的純度 (%)				
化学的純度 (%)				
シス:トランス異性体比				
化学構造式				

標識位置の設定理由;

供試動物: フィッシャー344系統ラット

資料番号	3-1-⑦	3-1-②	3-1-⑥	3-1-⑤
投与量 mg/kg bw	200	164	2	2
群構成	雄 6 匹	雄 5 匹、雌 5 匹	雄 5 匹、雌 5 匹	雄 12 匹、雌 12 匹
体重 雄	171-197 g	180-188 g	186-209 g	175-193 g
雌	—	129-136 g	124-135 g	156-174 g

方 法：

投 与；強制経口投与

次表に試験設計の概要をまとめた。

資料番号	3-1-⑦	3-1-②	3-1-⑥	3-1-⑤
投与液	70% ^o リエキシ化ひま し油と 30%等張食 塩水	DMSO	DMSO	非標識 コン油 標識体 DMSO
投与液量	5mL/kg bw	2mL/kg bw	2mL/kg bw	0.5mL/kg bw
投与回数	単回	単回	単回	14回+1回
排泄物採取 (尿・糞)	24時間間隔で 7日間	24時間間隔で 5日間	24時間間隔で 3日間	24時間間隔で 4日間

馴化期間中および実験終了まで餌は実験動物用飼料を与え、水は自由に摂取させた。

分析方法；図IX-1-4-1～5 参照

1) 放射性残留量の測定

糞については脱イオン水と混合・均質化後、試料を酸化的燃焼処理・LSC測定した。尿は直接LSC測定した。

2) 粞の抽出

アセトニトリルおよびアセトニトリル：水混液で抽出後、ジクロロメタン(酢酸エチル)などで分配し、その後の分離・特徴付けに供した。

3) 尿の抽出

酢酸エチルで分配し TLC 分析や分取-HPLC で分け、分離特徴付けに供した。

4) 分析

5)

結 果：表IX-1-13-1～4 参照

1) 試験結果を総合して同定された代謝物をまとめると次のような傾向がある。

2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

- 3) 雄と雌を比較したとき、雌で尿への の排泄が多い。しかし、性の違いで代謝物自体に差はない。
- 4) 投与量の違いで代謝物の違いは認められない。
- 5) 標識体と 標識体の代謝物の違いは が尿中で認められることである。しかし、量的には5%にすぎない。従って、 標識体と 標識体で本質的な差がないと判断される。この代謝物は水中光分解及び土壤での代謝運命試験でも検出されている。
また、コムギやカンキツの代謝運命試験で検出された が
極微量検出されたが、 は認められなかった。
- 6) 反復投与した試験では主代謝物のみ分析したが、単回投与と大きな差は認められなかった。

まとめ

ラット体内での推定代謝経路を図IX-1-4-6に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-13-1 [-¹⁴C] メトコナゾール(200mg/kg)を単回経口投与後における排泄物中の代謝物の割合 (資料 3-1-⑦)

投与量	投与量に対する割合 %		
性	雄		
排泄先	糞	尿	合計
割合 %	76	20	96
メトコナゾール	—	—	—

未同定物は糞では50成分以上で最高投与量の3.6%以下、尿では5成分以上で最高投与量の5.6%以下である。

表IX-1-13-2 [-¹⁴C] メトコナゾール (2mg/kg) を単回経口投与後における排泄物中の代謝物の割合 (資料 3-1-⑥)

性	投与量に対する割合 %					
	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
排泄先						
割合 %	80	15	95	67	26	93
メトコナゾール	2	—	2	2	—	2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-1-13-3 [^{14}C] メトコナゾール (164mg/kg) を単回経口投与後における排泄物中の代謝物の割合 (資料 3-1-②)

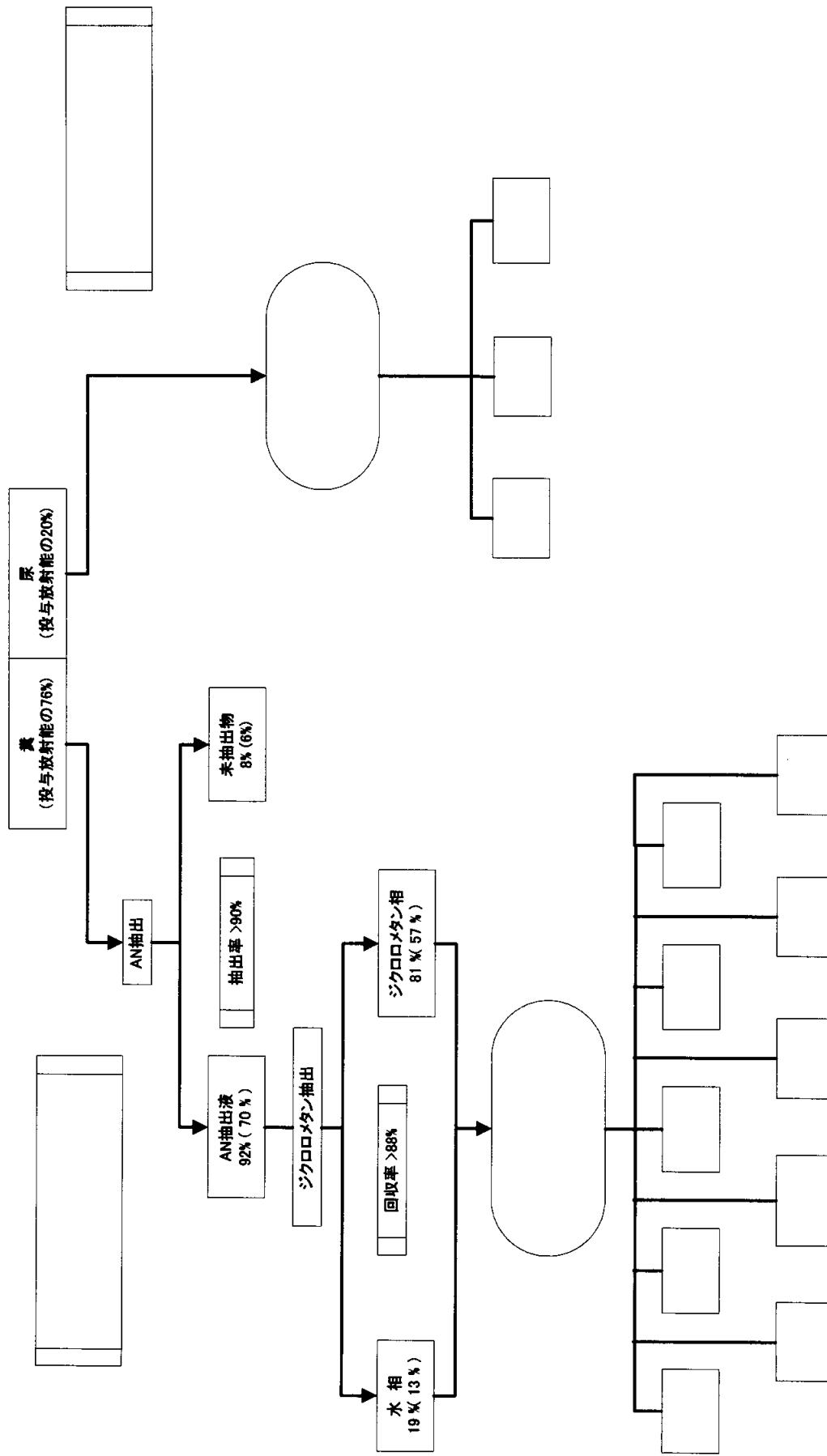
性	投与量に対する割合 %					
	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
排泄先						
割合 %	81	14	95	66	28	94
メトコナゾール	2	—	2	2	—	2

表IX-1-13-4 非標識体メトコナゾール(2mg/kg)を14日間反復経口投与後標識体 [$\text{C-}^{14}\text{C}$] メトコナゾール (2mg/kg) を単回経口投与後における排泄物中の主要代謝物の割合 (資料 3-1-⑤)

性	投与量に対する割合 %					
	雄			雌		
	糞	尿	合計	糞	尿	合計
排出物						
割合 %	82	15	97	65	30	95

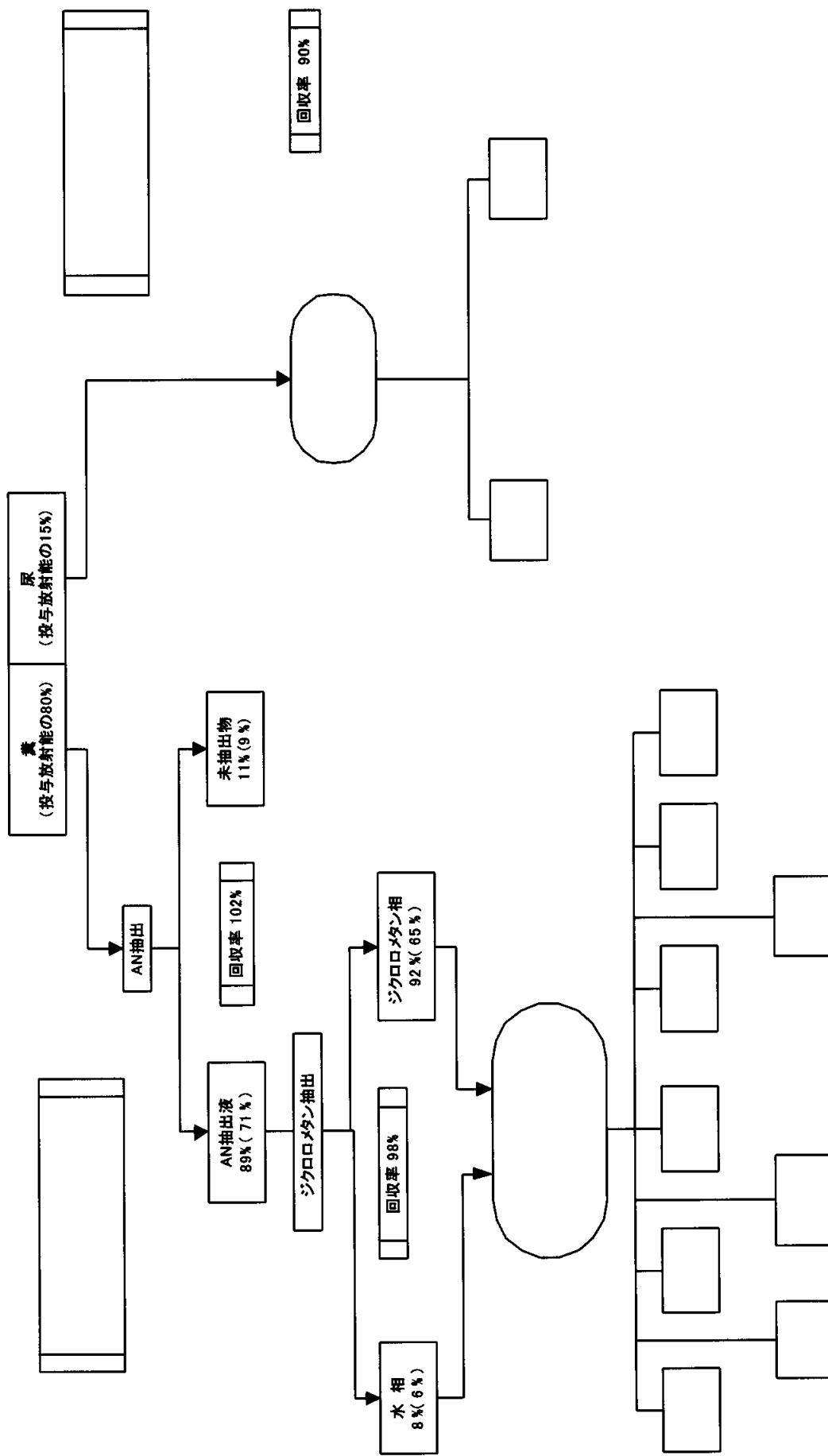
* : 尿中の は である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



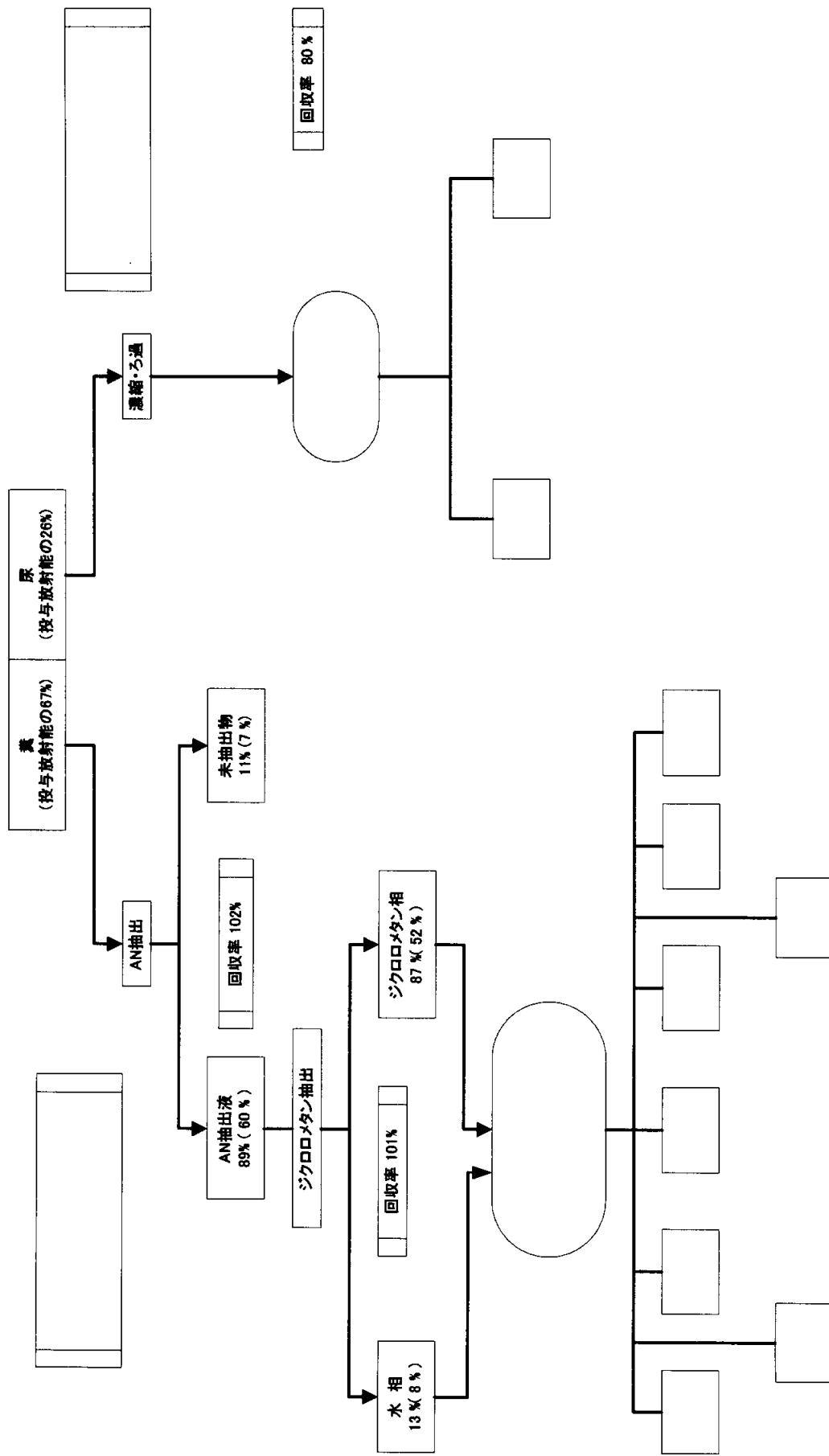
図IX-1-4-1 [-14C]メトコナゾールcisを雄ラットに単回投与(200mg/kg)したときの
単離・同定 ()内は投与放射能に対する割合(%)(3-1-7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



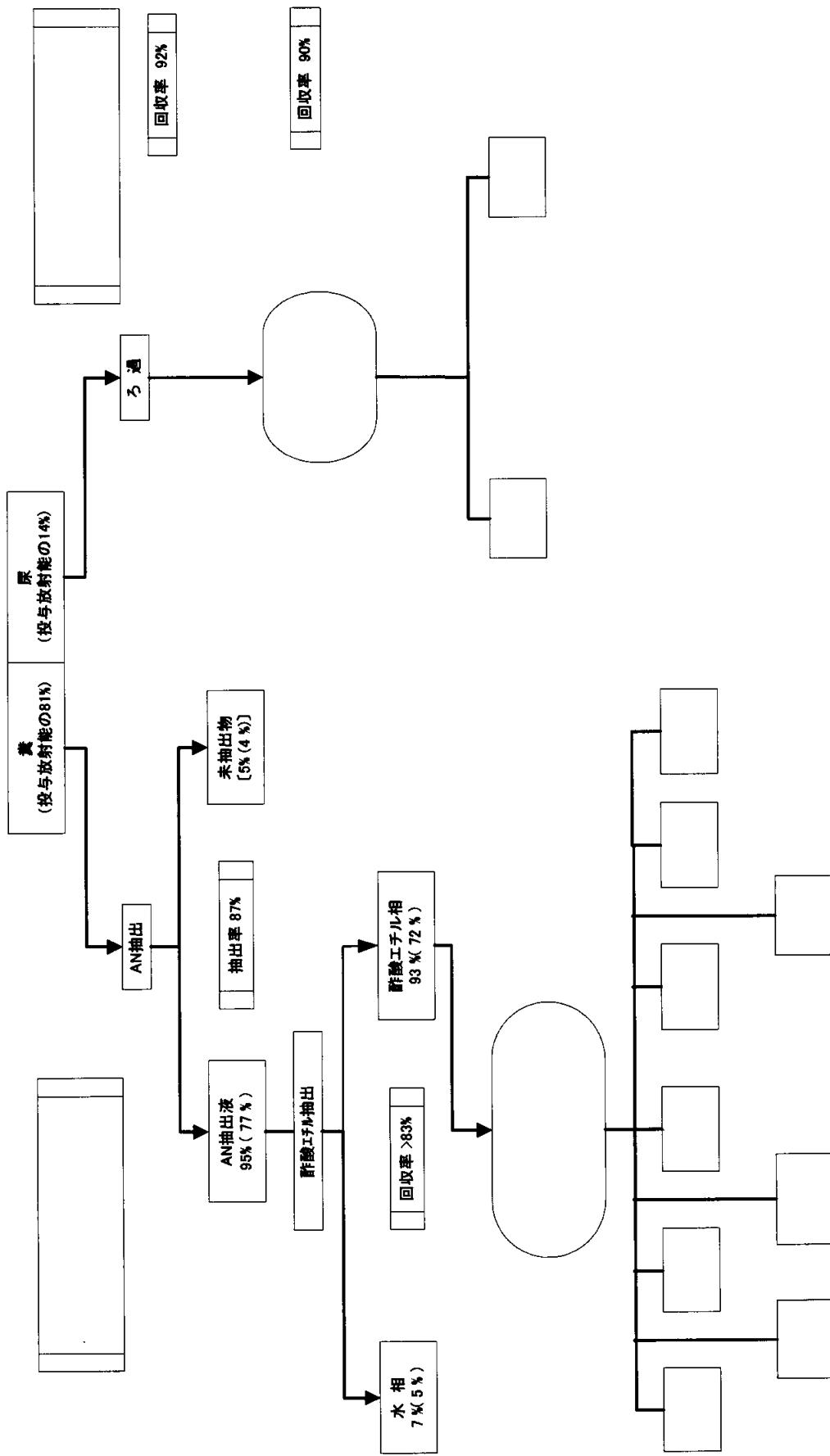
図IX-1-4-2 $[^{14}\text{C}]$ メトコナゾールを雄ラットに単回投与(2mg/kg)したときの
単離・同定 ()内は投与放射能に対する割合(%) (資料3-1-⑥)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



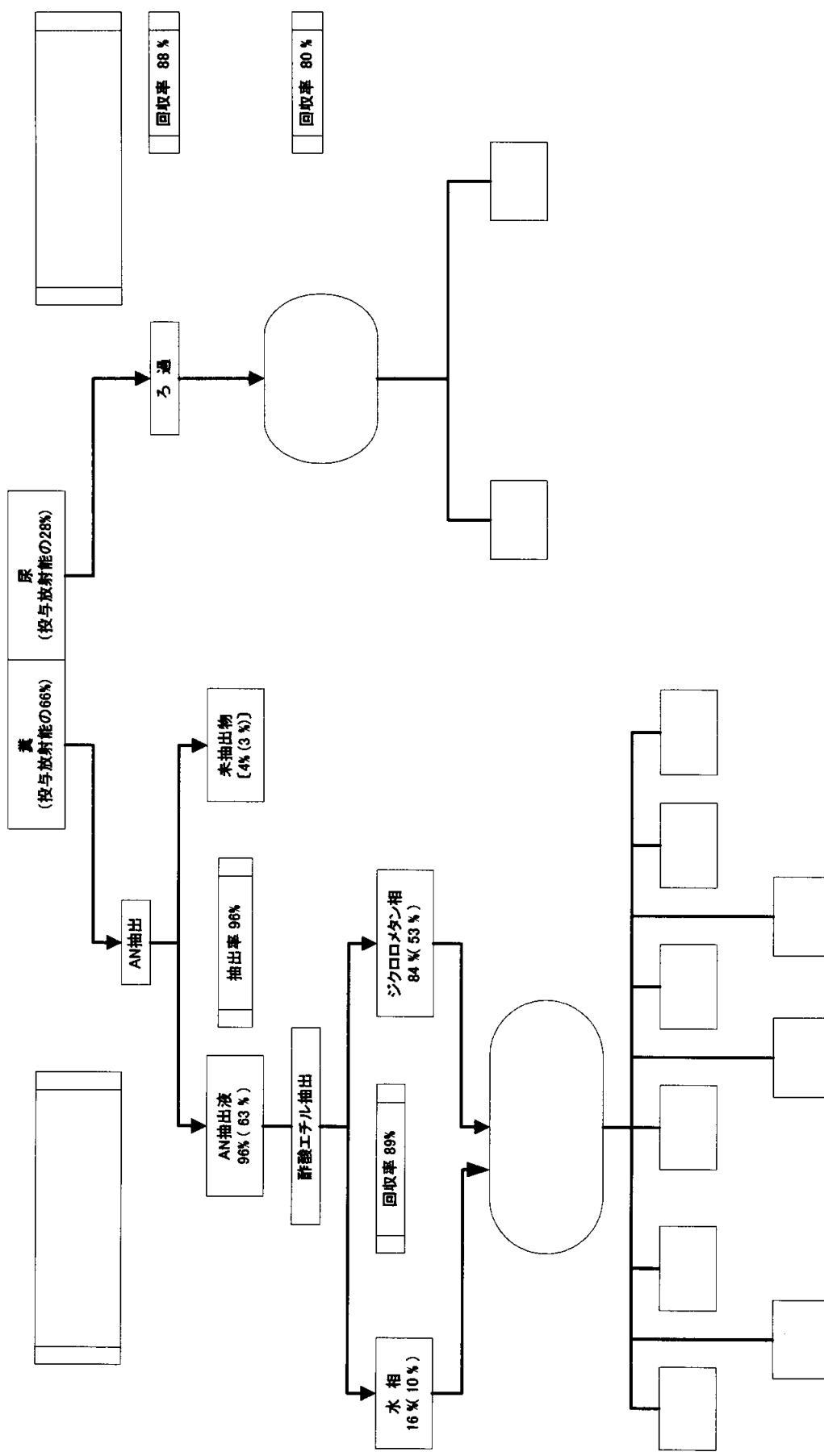
図IX-1-4-3 $[^{14}\text{C}]$ メトコナゾールを雌ラットに単回投与(2mg/kg)したときの
単離・同定 ()内は投与放射能に対する割合(%) (資料3-1-⑥)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



図IX-1-4-4 $[^{14}\text{C}]$ KNF-474mを単回投与(164mg/kg)したときの単離・同定
()内は投与放射能に対する割合(%)／[]内は申請者が計算(資料3-1-②)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。



図IX-1-4-5 $[^{14}\text{C}]$ KNF-474mを単回投与(164mg/kg)したときの単離・同定
()内は投与放射能に対する割合(%)／[]内申請者が計算(3-1-②)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

図IX-1-4-6 ラットにおける推定代謝マップ

IX.2. 植物体内部命に関する試験

IX. 2.1. コムギにおける代謝試験

(資料 3-2-①)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

供試標識化合物 :

化学名 ; (1 RS , 5 RS ; 1 RS , 5 SR) -5-(4-クロペニジル)-2, 2-ジメチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペニタノール

	標識体 ($[T-^{14}C]$ メトコナゾール)	標識体 ($[C-^{14}C]$ メトコナゾール)
製造元	Amersham Pharmacia Biotech	第一化学薬品株式会社
ロット番号		
比放射能		
放射化学的純度		
シス : トランス異性体比		
化学構造式 * : ^{14}C 標識位置		

標識位置の選定理由 :

供試植物 : コムギ (*Triticum aestivum L.*) (品種 : 農林 61 号)

栽培条件 :

1/2000a の畑作用ワグネルポットに土壌を充填、2000 年 11 月 13 日にコムギ種子を播種し、野外で予備栽培後、処理日までファイトトロン内で栽培した。ファイトトロン設定条件は、コムギの慣行栽培期における東京地方の月間平均気温、月間相対湿度を基準として設定した。光源は自然太陽光。灌水は 1 日 1 回自動給水。

方 法 :

施用液の調製 ; $[^{14}C]$ KNF-474m を少量のアセトンに溶解し、これに製剤白試料を添加後、水を加えて 1000 倍に希釈し、施用液とした。

施用時期 ; 処理回数は 1 回 (2001 年 4 月 17 日)、生育ステージは出穂期。

施用法 ; コムギ全面への手動散布。

処理量の設定根拠 ; 予定最大慣行施用量 (9% 乳剤 1000 倍 \times 1500L/ha) 相当の 135g a. i. / ha。

試料採取時期及び調製方法 ; 施用直後と登熟期に地表から数 cm の位置でコムギの茎を切断し茎葉

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

部を収穫した。登熟期の地上部は、麦わら（葉、枝梗を含む）、粉殻と穀粒に分けた。各時点
で同一試験区から得られた試料は各部位毎に混合し分析試料とした。

分析方法：

1)

2)

3)

4)

5) 添加回収

未処理コムギの茎葉または穀粒に既知量の 標識体を添加し(添加濃度約 1.0 mg eq./kg)、上
記の方法で抽出、固相抽出、HPLC 分析を行い(ただし、穀粒は固相抽出を行わず)、回収率を
測定した。回収率は、穀粒で 95.8% ()、茎葉抽出液で 99.1% () であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

図IX-2-1-1 麦わら、粉殻あるいは茎葉部の抽出・分析と特徴付け操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

図IX-2-1-2 谷粒の抽出・分析と特徴付け操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

図IX-2-1-3 麦わら抽出 SPE メタノール画分の特徴付け操作

図IX-2-1-4 麦わら・粉穀抽出残渣の特徴付け操作

結 果

- 1) 標識体及び 標識体の散布直後及び登熟期(56 日後)におけるコムギ植物体中の TRR レベルを表IX-2-1-1 に示す。

標識位置による顕著な差は認められなかった。穀粒中の TRR レベルは 標識体では他の分析部位と比較して極めて低く、 標識体代謝物は可食部へほとんど移行しなかった。一方、 標識体由来の代謝物は若干可食部へ移行した。

表IX-2-1-1 コムギ中の TRR レベル

	処理直後 (mg eq./kg)		登熟期(56 日後) (mg eq./kg)	
	標識体処理	標識体処理	標識体処理	標識体処理
茎葉または麦わら	3.0	2.8	8.8	6.3
粉 賦	—	—	4.3	3.0
穀 粒	—	—	0.017	0.14

- 2) 各試料中の放射性残留物の _____ による初期抽出率は、茎葉及び麦わらでは比較的高く (TRR の 80%以上)、粉殻ではやや低く (TRR の約 56%) (表IX-2-1-2~3 参照)、穀粒では極めて低かった (標識体及び 標識体処理でそれぞれ TRR の約 8%及び 2%) (表IX-2-1-4 参照)。 標識体処理の穀粒中の放射性残留物は、 _____ を用いた追加抽出により TRR の約 86%が抽出された。
- 3) 標識体処理の穀粒 (_____) からは、主要代謝物として (TRR の約 64%) と (TRR の約 17%) が検出された。

- 4) 茎葉または麦わら及び粉殻中から TRR の 10%を越えて検出された放射性成分は未代謝のメトコナゾールのみであった。その他に _____ と _____ を含む数種類の遊離代謝物 (いずれも痕跡量) 及び 5 種類以上の抱合体代謝物 (最大で TRR の約 6%) が検出された。これらの代謝物は 標識体と 標識体で共通であった。抱合体代謝物は _____ では加水分解されなかつたが、 _____ により _____ と _____ を含む 4 種類のアグリコンが検出された (最大で TRR の約 7~8%)。

- 5) 穀粒を _____ 抽出または _____ 抽出を行った後に固形残渣中に残る放射性残留物について酵素 (α -アミラーゼとプロテアーゼ) で特徴付けを行った結果、 標識体処理穀粒中の抽出不能残渣はタンパク質、デンプンを主体とする植物成分に取り込まれたものであると推定された。一方、 標識体処理穀粒試料では _____ が残留していたものの、それらを除いた残りの残留物は、 標識体同様植物成分に取り込まれていると推定された。

- 6) 麦わらと粉殻を _____ で抽出後の固形物残渣中の放射性残留物は 標識体及び 標識体ともに、1/2 程度が _____ で抽出され、その大部分は未代謝のメトコナゾールであった。 _____ 後の放射性残留物は、いずれも大部分がリグニンとヘミセルロース画分に分布していて、ペクチンとセルロース画分中の放射能は少なかつた。即ち、いずれの標識体でも放射性残留物の一部は、麦わら、粉殻の植物体構成成分に取り込まれていると推定された。

- 7) コムギでは _____ が穀粒に移行する現象が認められた。しかし、それ以外の分析部位では、メトコナゾールのコムギにおける代謝運命に関する標識体間の差は顕著には認められなかつた。また、メトコナゾールのトランス体とシス体の異性体間の変換は起きなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

- 8) コムギ全体としてのバランスを表IX-2-1-5 に示した。 標識体及び 標識体とともに、麦わらに 94~95%、穀殻は残り 5~6%の残留であった。穀粒の残留は 標識体で、TRR の 0.05%、 標識体では 0.01%以下と極めて低かった。
- 9) コムギにおけるメトコナゾールの代謝の経路は図IX-2-1-5 のように想定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-2-1-2 [-¹⁴C] メトコナゾール処理コムギ放射成分分布

Fraction	[- ¹⁴ C]KNF-474m					
	処理直後/茎葉部		登熟期/麦わら		登熟期/穀殻	
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR
初期抽出	2.9258	98.43	7.3654	83.19	2.4053	56.59
Fr-11(KNF-474m)	2.8600	96.27	3.8703	43.65	1.1051	25.97
抽出残渣	0.0469	1.57	1.4696	16.81	1.8525	43.41
全回収量	2.9727	100.00	8.8350	100.00	4.2578	100.00

—: not analyzed

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-2-1-3 [^{14}C] メトコナゾール処理コムギ放射成分分布

Fraction	[^{14}C] KNF-474m					
	処理直後/茎葉部		登熟期/麦わら		登熟期/糊殻	
	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR	mg eq./kg	%TRR
初期抽出	2.7662	98.45	5.0853	80.25	1.6733	56.36
Fr-11(KNF-474m)	2.6731	95.14	2.3591	37.33	0.6885	23.24
抽出残渣	0.0436	1.55	1.2137	19.75	1.2950	43.64
全回収量 — not analyzed	2.8097	100.00	6.2990	100.00	2.9683	100.00

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表IX-2-1-4 谷粒の放射成分（登熟期）

Fraction	[⁻¹⁴ C]KNF-474m mg eq./kg	%TRR	[⁻¹⁴ C]KNF-474m mg eq./kg	%TRR
抽出残渣	0.0153	91.70	0.0159	11.67
全回収率	0.0169	100.00	0.1366	100.00
—: not analyzed				

表IX-2-1-5 コムギ代謝バランス（登熟期）

部位	Fraction	[⁻¹⁴ C]KNF-474m mg eq./kg	%TRR	[⁻¹⁴ C]KNF-474m mg eq./kg	%TRR
麦わら	Fr-11(KNF-474m)	3.3981	41.10	2.0611	35.42
	抽出残渣	1.2903	15.61	1.0604	18.22
	麦わら回収量	7.7571	93.83	5.5034	94.58
粉殻	Fr-11(KNF-474m)	0.1324	1.60	0.0725	1.25
	抽出残渣	0.2219	2.68	0.1364	2.34
	粉殻回収量	0.5101	6.17	0.3126	5.37
穀粒					
	抽出残渣	0.0000	0.00	0.0003	0.01
	穀粒回収量	0.0000	0.00	0.0029	0.05
	コムギ全体の回収量	8.2673	100.00	5.8189	100.00

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

図IX-2-1-5 コムギでの想定代謝経路