

（案）

農薬評価書

ヘキサコナゾール

2015年8月19日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
6	○ 要約.....	6
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	7
9	1. 用途.....	7
10	2. 有効成分の一般名.....	7
11	3. 化学名.....	7
12	4. 分子式.....	7
13	5. 分子量.....	7
14	6. 構造式.....	7
15	7. 開発の経緯.....	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
18	1. 動物体内運命試験.....	9
19	(1) 吸収.....	9
20	(2) 分布.....	9
21	(3) 代謝.....	11
22	(4) 排泄.....	12
23	2. 植物体内運命試験.....	15
24	(1) りんご①.....	15
25	(2) りんご②.....	15
26	(3) ぶどう.....	16
27	3. 土壌中運命試験.....	17
28	(1) 好氣的土壌中及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
29	(2) 土壌吸脱着試験①.....	19
30	(3) 土壌吸着試験②.....	19
31	(4) 土壌溶脱性試験.....	19
32	4. 水中運命試験.....	20
33	(1) 加水分解試験.....	20
34	(2) 水中光分解試験①（滅菌緩衝液）.....	20
35	(3) 水中光分解試験②（滅菌自然水①）.....	20
36	(4) 水中光分解試験③（滅菌自然水②）.....	21
37	5. 土壌残留試験.....	21
38	6. 作物残留試験.....	22

1	(1) 作物残留試験	22
2	(2) 後作物残留試験	22
3	7. 一般薬理試験	22
4	8. 急性毒性試験	24
5	(1) 急性毒性試験	24
6	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
7	10. 亜急性毒性試験	27
8	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	27
9	(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	27
10	(3) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	28
11	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
12	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	29
13	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	29
14	(3) 2年間発がん性試験（マウス）	31
15	12. 生殖発生毒性試験	32
16	(1) 2世代繁殖試験（ラット）	32
17	(2) 発生毒性試験（ラット）	33
18	(3) 発生毒性試験（ウサギ①）	33
19	(4) 発生毒性試験（ウサギ②）	33
20	13. 遺伝毒性試験	34
21	14. その他の試験	36
22	(1) ライディッヒ細胞を用いた <i>in vitro</i> ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（ラ	
23	ット）	36
24	(2) ライディッヒ細胞を用いた <i>in vitro</i> ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験（ラ	
25	ット及びヒト）	36
26		
27	Ⅲ. 食品健康影響評価	38
28		
29	・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	46
30	・別紙2：検査値等略称	46
31	・別紙3：作物残留試験成績	48
32	・参照	47
33		

1 <審議の経緯>

1990年 11月 7日 初回農薬登録
 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
 2012年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価
 について要請（厚生労働省発食安0718第13号）
 2012年 7月 18日 関係書類接受（参照2）
 2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会（要請事項説明）
 2015年 6月 25日 第46回農薬専門調査会評価第三部会
 2015年 8月 19日 第126回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍

三枝順三

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

1

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人(座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳*(座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三(座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子(座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀(座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司(座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人(座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*(座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介(座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健

山手丈至(座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人(座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子(座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀(座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑(座長)*	腰岡政二	本間正充
-----------	------	------

松本清司(座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

1 要 約

2
3 トリアゾール系殺菌剤「ヘキサコナゾール」（CAS No. 79983-71-4）について、
4 各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（りんご及びぶ
6 どう）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/
7 発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラ
8 ット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

9 各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）、
10 肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（ラット：皮質空胞化）に認められた。

11 繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。西川専門委員コメ
12 ントに基づき事務局修文

13 発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認
14 められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に当た
15 り閾値を設定することは可能であると考えられた。

16 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物の
17 み）と設定した。

18 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発が
19 ん性併合試験の0.47 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数
20 100で除した0.0047 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

21 また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対
22 する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の25 mg/kg 体
23 重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重
24 を急性参照用量（ARfD）と設定した。

25 【西川専門委員コメント】

副腎（皮質空胞化）はラットのみの影響であり、動物種を特定するか、削除。

26
27

1 I. 評価対象農薬の概要

2 1. 用途

3 殺菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ヘキサコナゾール

7 英名：hexaconazole (ISO名)

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 和名：(RS)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
12 ヘキサン-2-オール

13 英名：(RS)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)
14 hexan-2-ol

15

16 CAS (No.79983-71-4)

17 和名：α-ブチル-α-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-
18 エタノール

19 英名：α-butyl-α-(2,4-dichlorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-1-
20 ethanol

21

22 4. 分子式

23 C₁₄H₁₇Cl₂N₃O

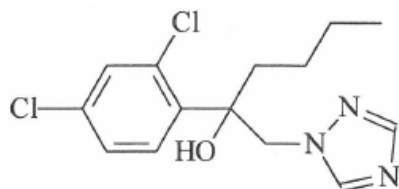
24

25 5. 分子量

26 314.2

27

28 6. 構造式



29

30

31 7. 開発の経緯

32 ヘキサコナゾールは、英国 ICI 社 (現シンジェンタ社) により開発されたトリア
33 ゴール系の化合物で、幅広い殺菌スペクトラム及び浸透移行性を有する殺菌剤であ
34 る。糸状菌に対して細胞膜のステロール合成を阻害して活性を示すと考えられて

- 1 いる。国内では1990年に初回農薬登録されており、海外ではインドネシア、マレ
- 2 ーシア、パキスタン等で登録されている。
- 3 ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

4

5

11 II. 安全性に係る試験の概要

12 各種運命試験 [II.1~4] は、ヘキサコナゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均
 13 一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾール」という。）及びトリアゾ
 14 ル環の3位又は5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]ヘキサコナゾ
 15 ル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがな
 16 い場合は比放射能（質量放射能）からヘキサコナゾールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）
 17 に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別
 18 紙1及び2に示されている。

10 1. 動物体内運命試験

11 (1) 吸収

12 ① 血中濃度推移

13 Wistar ラット（一群雌雄各5又は6匹）に、[phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを1
 14 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は200 mg/kg 体重（以下
 15 [1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移試験が実
 16 施された。

17 各投与群の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照2）

18 表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1		200	
性別	雄	雌	雄	雌
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.28	0.17	34.8	31.8
T_{\max} (hr)	10	6	6	2
$T_{1/2}$ (hr)	13	9	19	17
AUC_{0-73} (hr · $\mu\text{g/g}$) ^a	8.86	3.38	1,660	925

19 ^a : 200 mg/kg 体重投与時は AUC_{0-72} 。

22 ② 吸収率

23 尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4)③] で得られた尿及び胆汁の放射能から算出
 24 されたヘキサコナゾール高用量投与後72時間の吸収率は、雄で91.2~97.3%、
 25 雌で81.2~82.2%であった。（参照2）

27 (2) 分布

28 ① 体内分布

29 Wistar ラット（単回投与：一群雌雄各3匹、反復投与：一群雌雄各4匹）に、
 30 [phe- ^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識
 31 のヘキサコナゾールを低用量で14日間経口投与後、15日目に[phe- ^{14}C]ヘキサコ
 32 ナゾールを単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」という。）して、体
 33 内分布試験が実施された。

1 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。
 2 低用量及び高用量投与群の T_{max} 付近では、雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残
 3 留放射能濃度が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与95又は96時間
 4 後には全ての組織で低用量群で $0.028 \mu\text{g/g}$ ($0.167\%\text{TAR}$)、高用量群で $5.1 \mu\text{g/g}$
 5 ($0.17\%\text{TAR}$) 以下となった。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)②] で得られた
 6 低用量及び高用量の単回経口投与7日後の臓器及び組織中の残留放射能は、全て
 7 $0.1\%\text{TAR}$ 以下であった。

8 反復投与群では、最終投与7日後に採取された組織において最も残留放射能濃
 9 度が高かったのは雄の肝臓で $0.02 \mu\text{g/g}$ ($0.12\%\text{TAR}$) であり、その他の組織にお
 10 ける残留放射能は $0.01\%\text{TAR}$ 以下であった。

11 投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。(参照2)

12

13

表2 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 ^a	投与95時間後又は投与96時間後 ^b
1	雄	副腎(3.21)、肝臓(1.71)、血漿(0.527)、腎臓(0.425)、肺(0.391)、血液(0.263)、心臓(0.190)、精巣(0.151)、筋肉(0.114)、脾臓(0.105)、脂肪(0.094)、骨(0.075)、脳(0.055)	肝臓(0.028)、副腎(0.021)、肺(0.010)、腎臓(0.008)、血液(0.004)、筋肉(0.002)
	雌	副腎(4.78)、肝臓(1.36)、腎臓(0.526)、肺(0.305)、卵巣(0.227)、血漿(0.225)、心臓(0.210)、筋肉(0.157)、脾臓(0.142)、血液(0.140)、脂肪(0.109)、脳(0.089)、骨(0.074)	副腎(0.020)、肝臓(0.018)、肺(0.014)、腎臓(0.009)
200	雄	肝臓(139)、副腎(109)、腎臓(81.8)、脂肪(56.1)、心臓(51.5)、血漿(43.5)、脳(42.2)、肺(41.5)、筋肉(35.0)、脾臓(34.0)、精巣(33.6)、骨(20.9)、血液(19.4)	肝臓(5.1)、腎臓(0.9)
	雌	肝臓(90.0)、副腎(79.5)、腎臓(50.0)、脂肪(41.3)、卵巣(33.2)、心臓(27.3)、脳(25.7)、血漿(24.5)、肺(24.1)、筋肉(18.8)、脾臓(18.6)、血液(14.9)、骨(9.1)	肝臓(4.3)、副腎(2.2)、腎臓(1.8)

14 ^a: 1 mg/kg 体重投与では、雄が投与10時間後、雌が投与6時間後。 200 mg/kg 体重投与では、雄が
 15 投与6時間後、雌が投与3時間後。

16 ^b: 1 mg/kg 体重投与では、雄が投与95時間後、雌が投与96時間後。 200 mg/kg 体重投与では、雌雄
 17 とも投与96時間後。

18

19 ② 体内分布 (全身オートラジオグラフィ)

20 Wistar ラット (雌雄各2匹) に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ヘキサコナゾールを低用量若しくは
 21 高用量で単回経口投与又は $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ヘキサコナゾールを低用量で14日間反復
 22 経口投与し、オートラジオグラフィによる体内分布試験が実施された。

23 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能の相対値は表3に示されて
 24 いる。

1 低用量及び高用量単回投与群の雌雄ともに肝臓、副腎及び腎臓で残留放射能の
2 相対値が高かった。投与放射能は速やかに排泄され、投与 72 時間後には多くの
3 臓器組織で検出限界未満となった。

4 反復投与群における残留放射能は、最終投与 24 時間後には小腸及び大腸の内
5 容物に大部分が認められ、副腎でも高値であった。肝臓、腎臓、肺等では微量で
6 あった。最終投与 48 時間後には大部分の残留放射能が腸管内に認められたが、
7 他の組織では極めて微量であった。

8 雌雄で組織における残留放射能の分布に顕著な差は認められなかった。また、
9 投与放射能の組織への蓄積性はないものと考えられた。(参照 2)

10
11 表 3 単回投与後の主要臓器及び組織における残留放射能(相対値)^a

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 24 時間後	投与 72 時間後
1	雄	副腎皮質(2.62)、肝臓(1.00)、精巣上体(0.48)、腎臓髓放線(0.42)、肺組織 ^b (0.36)、腎臓皮質(0.30)、心臓(0.26)、血液(0.26)、副腎髓質(0.21)、肺(0.21)、ハーダー腺(0.21)、腎臓髓質(0.18)、唾液腺(0.18)、精巣(0.14)、脾臓(0.07)、気道上皮(0.07)、骨格筋(0.06)、胸腺(0.06)	胆管(1.01)、副腎皮質(0.17)、肝臓(0.06)、肺組織 ^b (0.06)
	雌	肝臓(0.24)、腎臓皮質(0.24)、腎臓髓質(0.18)、肺組織 ^b (0.14)、卵巣(0.12)、唾液腺(0.12)、脾臓(0.06)、骨格筋(0.06)	肺組織 ^b (0.12)、副腎皮質(0.06)、肝臓(0.05)
200	雄	副腎(2.03)、肝臓(1.00)、腎臓皮質(0.53)、ハーダー腺(0.53)、脾臓(0.48)、唾液腺(0.47)、心臓(0.36)、脾臓(0.35)、腎臓髓質(0.30)、鼻腔(0.27)、肺(0.25)、筋肉(0.23)、血液(0.21)、精巣(0.11)、脳(0.11)	腹膜脂肪(0.22)、脾臓(0.16)、肝臓(0.15)、腎臓皮質(0.11)、副腎(0.06)
	雌	副腎(2.03)、肝臓(1.38)、ハーダー腺(1.17)、脾臓(0.85)、唾液腺(0.83)、腎臓皮質(0.82)、卵巣(0.63)、腹膜脂肪(0.62)、心臓(0.61)、脾臓(0.58)、腎臓髓質(0.56)、肺(0.52)、筋肉(0.50)、脳(0.39)、血液(0.31)	肝臓(0.04)

12 ^a: 投与 24 時間後に残留放射能をデンストメーターで測定し、各投与での雄の肝臓における放射能を
13 1.00 として、これに対する相対値として示した。

14 ^b: 気管及び又は気管支

16 (3) 代謝

17 尿、糞及び呼気中排泄試験 [1. (4) ①] 並びに尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (4)
18 ③] において採取された尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施
19 された。

20 尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

1 未変化のヘキサコナゾールは尿中及び胆汁中で5%TAR以下であった。

2 尿中の代謝物としてCのグルクロン酸抱合体、G、H及びLが認められた。代
3 謝物Cのグルクロン酸抱合体は、雌で27~34%TAR、雄で5%TARであった。
4 ほかに少なくとも6種類の未同定代謝物が認められたが、5%TARを超えるもの
5 はなかった。

6 胆汁中の成分は、90~94%TRRがグルクロン酸抱合体であった。主要代謝物
7 はC(12~24%TAR)及びG(11~22%TAR)で、ほかに代謝物Fが認められ
8 た。未同定代謝物が少なくとも3種類認められたが、5%TARを超えるものはな
9 かった。

10 TLC試験の結果、糞中では、胆汁中と同様な代謝物が遊離型及び抱合型で認
11 められた。(参照2)

12
13 表4 尿及び胆汁中の主要代謝物(%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	ヘキサコ ナゾール	代謝物 ^a
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	雄	尿	4	H(9)、G(6)、C-gluc(5)
		雌	尿	<1	C-gluc(34)、H(10)、G(5)
	200	雄	尿	5	H(11)、G(6)、C-gluc(5)
			胆汁	4	C(24)、G(22)、F(8)
		雌	尿	4	C-gluc(30)、H(12)、G(3)
			胆汁	2	C(12)、G(11)、F(3)
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	雄	尿	<1	L(18)、G(7)、H(7)、C-gluc(5)
		雌	尿	<1	C-gluc(27)、L(13)、H(9)、G(4)

14 ^a: 胆汁中の成分は、グルクロン酸抱合体を加水分解した後の代謝物を示す。

15 C-gluc: 代謝物Cのグルクロン酸抱合体。

16 17 (4) 排泄

18 ① 尿、糞及び呼気中排泄

19 分布試験 [1. (2)②] における低用量及び高用量投与群において、投与後24時
20 間及び72時間で得られた尿、糞及び呼気等を用いて、排泄試験が実施された。

21 尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されている。

22 投与72時間の放射能排泄率は、雄では尿及び糞中でほぼ同等であったが、雌で
23 は糞中よりも尿中の方が高かった。投与後72時間の尿及び糞中への排泄パター
24 ンに投与量の違いによる差は認められなかった。低用量投与群における呼気中へ
25 の放射能排泄率は、雌雄とも0.2%TAR未満であった。(参照2)

26
27 表5 尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄	雌
		投与後試料採取期間 (hr)	

		0~24	0~72	0~24	0~72
1	尿	26.0	39.4	49.2	61.6
	糞	5.21	34.4	2.55	17.3
	ケージ洗浄液	2.30	1.14	2.80	2.54
	呼気溶媒捕集液	—	0.003	—	0.004
	呼気 NaOH 捕集液	—	0.05	—	0.15
	合計	33.6	75.0	54.5	81.6
200	尿	7.3	40.5	30.4	54.4
	糞	1.5	37.3	4.0	29.9
	ケージ洗浄液	0.6	1.4	4.7	2.2
	合計	9.4	79.2	39.1	86.6

— : 試料採取せず。

② 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 又は 5 匹）に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中への放射能排泄率は、いずれの投与群においても投与 5 日後に 91.8 ~ 96.8% TAR となり、ほぼ定常状態に達した。投与後 5 日間の放射能排泄率は、雄では尿中より糞中の方がやや高かったが、雌では糞中よりも尿中の方が 1.9 ~ 2.3 倍高かった。投与量及び投与回数の違いによる排泄パターンに顕著な差は認められなかった。（参照 2）

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄				雌				
		投与後試料採取期間(日)								
		0~1	0~3	0~5	0~7	0~1	0~3	0~5	0~7	
1	単 回 投 与	尿	26.0	39.6	42.0	42.8	51.0	64.3	66.0	66.4
		糞	13.1	48.7	52.1	52.7	11.5	27.0	28.7	29.0
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.60	—	—	—	0.64
		組織及びカーカス ¹	—	—	—	0.64	—	—	—	0.36
		合計	39.1	88.3	94.1	96.7	62.5	91.3	94.7	96.4
200	単 回 投 与	尿	11.6	36.6	41.2	42.2	31.0	62.7	64.4	65.0
		糞	1.2	39.8	50.6	51.9	3.4	30.0	31.9	32.4
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.8	—	—	—	0.6
		合計	12.8	76.4	91.8	94.9	34.4	92.7	96.3	98.0
1	反 復 投 与	尿	25.8	37.9	40.2	40.9	46.6	61.0	63.2	63.6
		糞	21.3	50.8	55.6	56.9	13.4	32.1	33.6	34.3
		ケージ洗浄液	—	—	—	0.2	—	—	—	0.4
		合計	47.1	88.7	95.8	98.0	60.0	93.1	96.8	98.3

¹ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

1 - : 試料採取せず。

3 ③ 尿、糞及び胆汁中排泄

4 無処置の Wistar ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール若し
5 くは [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は胆管カニ
6 ーレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール
7 若しくは [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄
8 試験が実施された。

9 尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

10 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率は 89.0~約 100%TAR で
11 あった。100 mg/kg 体重投与群における投与後 72 時間の放射能排泄率は、雄では
12 尿中より糞中でやや高かったが、雌では糞中よりも尿中で高かった。200 mg/kg
13 体重投与群では、胆汁中排泄率は雌~~(で 41.2~46.6%TAR)~~より、雄~~(で 74.9~~~
14 ~~81.2%TAR)~~であり、雌雄ともに腸肝循環が認められた。高かったのに対して、
15 また、尿中排泄率は雄 (16.1~16.3%TAR) よりも雌 (34.6~41.0%TAR) で高か
16 ったことから、投与放射能は雄では主に胆汁を介して糞中へ、雌では胆汁中排泄
17 後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられた。[phe-¹⁴C]ヘキサコ
18 ナゾール又は [tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールの違いによる尿、糞及び胆汁中排泄のパタ
19 ーンに差は認められなかった。(参照 2) 永田専門委員修文

20
21 表 7 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	試料	投与後試料採取時間(hr)					
			雄			雌		
			0~24	0~48	0~72	0~24	0~48	0~72
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	尿	20.2	32.5	35.3	42.8	58.9	62.4
		糞	14.4	45.9	55.2	8.9	28.2	32.5
		合計	34.6	78.4	90.5	51.7	87.1	94.9
	200	尿	1.8	14.2	16.1	5.5	32.3	41.0
		糞	0.1	2.8	9.6	0.1	5.2	13.8
		胆汁	14.1	76.1	81.2	7.2	38.2	41.2
		合計	16.0	93.1	106.9	12.8	75.7	96.0
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコ ナゾール	100	尿	21.2	43.7	48.9	45.3	60.9	63.5
		糞	12.6	37.1	42.5	8.6	25.9	28.4
		合計	33.8	80.8	91.4	53.9	86.8	91.9
	200	尿	2.9	14.3	16.3	5.6	24.9	34.6
		糞	0.2	2.8	4.4	<0.1	4.7	7.8
		胆汁	32.7	74.6	74.9	9.6	33.5	46.6
		合計	35.8	91.7	95.6	15.3	63.1	89.0

2. 植物体内運命試験

(1) りんご①

りんご(品種:Cox's Orange Pippin)に、水和剤に調製した[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを46及び51日間隔で計3回散布(合計約243 g ai/ha)処理し、最終散布33日後(成熟期)にりんご果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表8に示されている。

果皮及び果肉において、主要成分は未変化のヘキサコナゾール(果皮:44.7~48.7%TRR、果肉:3.7~3.9%TRR)であった。種子では未変化のヘキサコナゾールは認められなかった。主要代謝物としてD(抱合体を含む。)が果皮及び果肉で認められたが、7.5%TRR未満であった。代謝物H(抱合体を含む。)、K、J及びLも認められたが、最大で1.6%TRR(0.002 mg/kg)であった。ほかに、有機溶媒可溶性未同定代謝物が14成分検出されたが、いずれも2.8%TRR以下であった。(参照2)

表8 りんご試料中における代謝物(%TRR)

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ヘキサコ ナゾール	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナ ゾール	果皮	0.408	48.7	D(<7.1) ^a 、H(1.3)
	果肉	0.025	3.9	D(<2.5) ^a
	種子	0.039	ND	ND
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナ ゾール	果皮	0.358	44.7	D(<7.5) ^a 、H(1.6)
	果肉	0.028	3.7	D(<2.3) ^a
	種子	0.138	ND	K(0.2)、L(0.1)、J(0.1)

ND: 検出されず。

^a: 少量の未同定代謝物を含む。

ヘキサコナゾール、代謝物D及びHは、それぞれの抱合体を含む値。

(2) りんご②

りんご① [2. (1)] において最終散布33日後に採取し、-15±5°Cで最長36か月間保存したりんご果実を試料として植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中における代謝物は表9に示されている。

主要成分は未変化のヘキサコナゾール(39.8~49.4%TRR)であった。主要代謝物はDで、抱合体との合計で6.4~10.1%TRR(0.003~0.012 mg/kg)認められた。その他の代謝物としてJ、C(抱合体を含む。)、K及びLが認められたが、いずれも8.7%TRR以下であった。(参照2)

表9 りんご試料中における代謝物(%TRR)

未変化体及び 代謝物	[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール処理	[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナゾール処理

ヘキサコナゾール	49.4 (0.060)	39.8 (0.016)
D	7.6 (0.009)	6.4 (0.003)
Dの抱合体	2.5 (0.003)	NA
J	—	8.7 (0.003)
C	5.0 (0.006)	5.3 (0.002)
Cの抱合体	2.0 (0.002)	NA
K	—	6.6 (0.003)
L	—	4.4 (0.002)

()内の数値は残留濃度 (mg/kg)。

NA：分析せず。

—：該当せず。

(3) ぶどう

ぶどう(品種: Carignans)樹の葉、果実及び株元に、水和剤に調製した[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを27及び30日間隔で計3回散布処理し、最終散布21日後にぶどう果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。散布量は、本剤の年間最大施用量(240 g ai/ha)に基づき[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールが77.9、89.6及び87.6 g ai/haの計255 g ai/ha、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールが61.8、76.5及び75.9 g ai/haの計214 g ai/haとされた。

ぶどう試料中における代謝物は表10に示されている。

果実における主要成分は未変化のヘキサコナゾール及びその抱合体であり、果実全体で24.7~30.1%TRRであった。主要代謝物はC及びその抱合体で、果実全体で13.2~16.0%TRR認められた。ほかに代謝物D及びB(いずれも抱合体を含む。)並びにJが認められたが、果実全体で10%TRRを超えるものは認められなかった。(参照2)

表10 ぶどう試料中における代謝物(%TRR)

標識化合物	試料	残留放射能 (mg/kg)	ヘキサコナゾール ^b	代謝物 ^b
[phe- ¹⁴ C] ヘキサコナ ゾール	果肉 ^a	0.087	[29.9(16.1)]	C [16.2(8.5)]、D [8.5(8.5)]、 B [7.7(4.2)]
	種子 ^a	0.27	[33.1(23.1)]	C [12.2(4.3)]、D [4.4(4.4)]、 B [2.6(0.3)]
	果実全体	0.094	[30.1(16.4)]	C [16.0(8.3)]、D [8.4(8.4)]、 B [7.6(4.1)]
[tri- ¹⁴ C] ヘキサコナ ゾール	果肉 ^a	0.096	[24.8(9.1)]	C [13.3(8.0)]、D [8.5(8.5)]、 B [7.0(2.0)]、J [2.8]
	種子 ^a	0.22	[21.7(16.1)]	C [11.3(5.8)]、D [3.0(3.0)]、 B [2.9(0.7)]
	果実全体	0.100	[24.7(9.3)]	C [13.2(7.9)]、D [8.8(8.8)]、 B [6.9(2.0)]、J [2.7]

^a：果肉又は種子中の総残留放射能(TRR)に対する割合(%)。

^b：非抱合体及び抱合体の合計。()内は抱合体のみを示す。

1
2 ヘキサコナゾールの植物体内における主な代謝経路として、アルキル側鎖の水
3 酸化及び/又は酸化によるジオール類（代謝物 B、C 及び D）と酸（代謝物 H）
4 の生成、それに続く抱合化及びヘキサコナゾールからトリアゾール部分の離脱に
5 による代謝物 L の生成とアミノ酸の結合による代謝物 J 及び K の生成と考えられ
6 た。【與語専門委員修文】

7
8
9 【與語専門委員コメント】

ぶどうにおける代謝及び別紙1から判断して、代謝物 C を含めてよいと判断しました。

10 **3. 土壤中運命試験**

11 **(1) 好氣的土壤中及び好氣的湛水土壤中運命試験**

12 砂壤土、壤質砂土及びシルト質埴壤土（いずれも英国）に、[phe-¹⁴C]ヘキサコ
13 ナゾール又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 100 g ai/ha 又は 500 g ai/ha となるよ
14 うに添加し、表 11 に示す条件で好氣的土壤中及び好氣的湛水土壤中運命試験が
15 実施された。

16 土壤抽出液及び表面水中の分解物は表 12 に示されている。

17 F 区を除き、残留放射能はいずれの土壤抽出液中でも経時的に減少し、土壤残
18 渣では増加した。揮発性成分として ¹⁴CO₂ が認められ、処理 40 週後には 1.4～
19 39.4% TAR に増加した。

20 100 g ai/ha 処理 40 週後における未変化のヘキサコナゾールの残留量は、A 区
21 及び B 区で 10.2～13.1% TAR であり、推定半減期は 7 週であった。一方、C 区
22 及び D 区における残留量は 52.4～62.7% TAR で、ヘキサコナゾールの分解は A
23 区及び B 区に比べて緩やか（推定半減期：20 週）であった。また F 区ではヘキ
24 サコナゾールの分解は認められなかった。これらのことから、土壤におけるヘキ
25 サコナゾールの分解は、微生物によるものと考えられた。

26 主要分解物は L 及び I であった。分解物 I は B 区で 5 週後に最大 15.5% TAR、
27 D 区で 8 週後に最大 20.0% TAR 認められた。分解物 L は A 区で 20 週後に最大
28 30.0% TAR、C 区で 20 週後に最大 15.1% TAR 認められた。ほかに微量分解物と
29 して、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理区のみ分解物 B 及び C が検出された。分
30 解物 B は最大 6.8% TAR 認められ、2% TAR 未満の分解物 K を含む 3 種類以上の
31 成分によって構成されていた。分解物 C は最大 8.4% TAR 認められた。湛水土壤
32 における表面水中の分解物は微量であった。（参照 2）

33 **表 11 好氣的土壤中及び好氣的湛水土壤中運命試験条件**

試験区	土壤	標識位置	インキュベーション条件	処理濃度 (g ai/ha)	試料採取時期 (週)
A	砂壤土	[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20℃	100	0、2、5、12、20、40
B		[phe- ¹⁴ C]			

C		[tri- ¹⁴ C]	5週間好氣的培養後、		5、8、12、20、40
D		[phe- ¹⁴ C]	湛水条件、20℃		5、8、12、20、40
E		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20℃	500	0、5、20、40
F		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20℃ (滅菌土壤)	100	0、5、12
G		[tri- ¹⁴ C]	好氣的、30℃		0、5、20、40
H	壤質砂土	[tri- ¹⁴ C]	好氣的、20℃		0、2、5、12、20、40
I	シルト質 埴壤土	[tri- ¹⁴ C]			

1
2

表12 土壤抽出液及び表面水中の分解物

試験区	画分	試料採取時期(週)	残留放射能	ヘキサコナゾール	分解物				ヘキサコナゾールの推定半減期(週)
					L	I	極性成分B	極性成分C	
A	土壤抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	7
		20	78.4	20.9	30.0	8.0	6.1	3.2	
		40	56.7	10.2	21.8	4.5	4.4	7.3	
B	土壤抽出液	0	114	114	ND	<0.1	ND	ND	7
		20	31.4	18.7	ND	7.9	ND	ND	
		40	23.2	13.1	ND	6.4	ND	ND	
C	土壤抽出液	0	110	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	100	57.2	13.8	15.7	1.8	1.1	
		40	98.6	62.7	14.4	14.2	1.3	0.4	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	4.8	0.7	1.3	0.4	1.1	<0.1	
40	3.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
D	土壤抽出液	0	114	NA	NA	NA	NA	NA	20
		20	75.1	54.1	NA	12.5	ND	ND	
		40	73.3	52.4	NA	16.4	ND	ND	
	表面水	0	#	NA	NA	NA	NA	NA	
		20	3.0	NA	NA	NA	NA	NA	
40	1.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
E	土壤抽出液	0	113	112	<0.1	<0.1	ND	ND	10
		20	74.5	20.0	12.3	12.6	5.6	8.4	
		40	65.2	18.9	24.8	9.0	1.6	3.5	
F	土壤抽出液	0	104	102	<0.1	<0.1	ND	ND	-
		12	103	99.8	<0.1	<0.1	NA	NA	
		40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
G	土壤抽出液	0	110	109	<0.1	<0.1	ND	ND	20
		20	95.6	55.0	10.9	14.4	3.8	3.7	
		40	86.1	55.3	8.7	9.0	1.6	0.8	
H	土壤抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	34
		20	90.5	68.1	9.9	4.9	1.2	0.6	
		40	79.7	48.9	14.4	3.6	1.6	0.3	
I	土壤抽出液	0	110	108	<0.1	<0.1	ND	ND	12
		20	69.8	36.1	5.9	12.1	5.0	3.3	

		40	37.2	13.9	5.0	10.0	3.2	2.0	
--	--	----	------	------	-----	------	-----	-----	--

1 ND: 検出されず。 NA: 分析せず。 #: 湛水前のため表面水が存在しない。

2 -: 算出せず。

3 極性成分 B は 3 種類以上の化合物から成り、分解物 K を含む。

5 (2) 土壤吸脱着試験①

6 砂土、壤質砂土、砂壤土及び埴土(いずれも英国)を用いて、ヘキサコナゾール
7 を分析対象化合物とした土壤吸脱着試験が実施された。

8 Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 13 (砂土、壤質砂土) ~ 44 (埴土)、有機炭
9 素含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 684 (壤質砂土) ~ 1,630 (砂土) で
10 あった。(参照 2) 上路専門委員修文

【上路専門委員コメント】

吸着の結果のみなので、試験名を修正しました。

【與語専門委員コメント】

脱着のデータが示されていない理由は何でしょうか？

【事務局より】

報告書(M-16)には「吸着が完全に可逆的でなかった(おそらくヒステリシス現象)」
と記載されていることから、 K_F^{des} 、 $K_F^{des}_{oc}$ を算出できなかったものと考えられます。

13 (3) 土壤吸着試験②

14 埴壤土(福島)、シルト質埴壤土(茨城)、軽埴土(和歌山)及び砂質埴壤土
15 (岡山)を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壤吸脱着試験が
16 実施された。

17 Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 9.16 (埴壤土) ~ 28.2 (軽埴土) で、有機炭素
18 含有率により補正した吸着係数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 557 (シルト質埴壤土) ~ 1,610 (軽埴
19 土)であった。(参照 2) 上路専門委員修文

【與語専門委員コメント】

脱着試験は実施されたのでしょうか？

【事務局より】

脱着試験は行われておりませんでした。

22 (4) 土壤溶脱性試験

23 砂土、壤質砂土、砂壤土及び埴壤土(いずれも英国)を幅 5 cm、厚さ 0.5 cm、
24 長さ 30 cm のアルミニウム板に載せて土壤厚層プレートを作製した。厚層プレ
25 ートの上端から 2~3 cm の土壤を 1 cm 幅で吸引してビーカー内に入れ、[tri-¹⁴C]
26 ヘキサコナゾール 100 g ai/ha を処理し、一晚室温で静置後、それぞれ元のプレ
27 ートの位置に戻し、0.01M 塩化カルシウム溶液 80 mL (降雨量 32 cm に相当)
28 を流下させて下降法で展開し、溶出液をプレートの下端で回収して土壤溶脱性試
29 験が実施された。なお、対照区としてエチル側鎖 ¹⁴C で標識したアトラジン(600

1 g ai/ha) が用いられた。

2 溶脱性試験の結果は表13に示されている。(参照2)

4 表13 溶脱性試験結果

処理化合物	土壌	ピーク溶脱 距離 (cm)	クロマトグラム 上部4cmの 放射能 (%TAR)	溶出液中の放射能	
				%TAR	μg/mL
[tri- ¹⁴ C]ヘキサ コナゾール	砂土	1	87	<0.1	<0.0001
	壤質砂土	1	86	<0.1	<0.0001
	砂壤土	1	93	<0.1	<0.0001
	埴壤土	1	90	<0.1	<0.0001
エチル側鎖- ¹⁴ C 標識アトラジン	砂土	11	14	3.9	0.014
	壤質砂土	8	12	16.4	0.057
	砂壤土	6	31	0.6	0.003
	埴壤土	6	31	1.0	0.006

5 6 4. 水中運命試験

7 (1) 加水分解試験

8 pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (市販の緩衝剤粉末を用いて調製) 及び pH 9
9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L と
10 なるように添加し、25°C、暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験
11 が実施された。

12 ヘキサコナゾールはいずれの pH の緩衝液中においても安定で、分解物は検出
13 されなかった。(参照2)

14 15 (2) 水中光分解試験① (滅菌緩衝液)

16 pH 7 (市販の緩衝剤粉末を用いて調製) の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]ヘキサコ
17 ナゾールを 10 mg/L となるように添加し、50°C で 10 日間、キセノン光 [光強度
18 20 W/m²: 英国 (北緯 51 度 23 分) の 9 月、真昼の自然太陽光の光強度の 3.3 倍
19 に相当、波長: 295 nm 以下をカット] を照射して水中光分解試験が実施された。
20 暗所対照区が設定された。

21 ヘキサコナゾールは、pH 7 滅菌緩衝液中で人工太陽光を照射しても分解され
22 なかった。(参照2) 上路専門委員修文

23 24 (3) 水中光分解試験② (滅菌自然水①)

25 滅菌自然水 [河川水 (pH 7.5)、英国] に、ヘキサコナゾールを 2 mg/L となる
26 ように添加し、25±2°C で 7 日間、キセノン光 [光強度: 40.2 W/m²、波長: 290
27 nm 以下をカット] を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定
28 された。

ヘキサコナゾールは、光照射前に比べて照射7日後には61.4%の濃度に減少したが、暗所対照区では試験期間中96.5～109%の範囲内であった。ヘキサコナゾールの半減期は10.4日と推定され、自然太陽光〔東京（北緯35度）、春〕換算で53.9日と考えられた。（参照2）上路専門委員修文

（4）水中光分解試験③（滅菌自然水②）

滅菌自然水〔湖水（pH 6.5）、英国〕に、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾールを4.06 mg/L 又は[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾールを3.90 mg/L となるように添加し、25±2℃で28日間、キセノン光〔光強度26.9～27.3 W/m²：28日間の照射は東京（北緯35度）、春期自然太陽光の約116日に相当、波長：290 nm 以下をカット〕を照射して水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

いずれの標識化合物処理においても、未変化のヘキサコナゾールは経時的に減少し、光照射28日後に34.7～55.5%TAR となった。暗所対照区では、ヘキサコナゾールは安定であった。揮発性成分として¹⁴CO₂が[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理で照射28日後に最大11.4%TAR 認められたが、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理では0.2%TAR しか検出されなかった。

主要分解物は、[phe-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理ではE、[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理ではE及びLであった。分解物Eは最大9.9～11.1%TAR（光照射14又は18日後）認められ、光照射28日後には6.9～7.2%TAR に減少した。分解物Lは光照射14日後に最大19.7%TAR に達したのち減少した。ほかに[tri-¹⁴C]ヘキサコナゾール処理で分解物K及びMが認められたが、いずれも10%TAR 未満であった。

ヘキサコナゾールの半減期は、東京（北緯35度）の春期自然太陽光換算で89.3日と推定された。

以上の水中光分解試験の結果から、ヘキサコナゾールはフェニル環の離脱によるトリアゾール環を含む分解物L、K及びMの生成並びにアルキル側鎖が酸化した分解物C及びEを経て最終的に無機化されると考えられた。（参照2）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城）、沖積土・埴壤土（埼玉）、沖積土・砂質埴壤土（岐阜）及び洪積土・埴土（奈良）を用いて、ヘキサコナゾール及び分解物Iを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表14に示されている。（参照2）

表14 土壌残留試験成績

試験	処理濃度	土壌	推定半減期（日）	
			ヘキサコナゾール	ヘキサコナゾール +分解物I

ほ場試験 (畑地状態)	60 g ai/ha ^a	火山灰土・埴壤土	約 97	75.9
		沖積土・埴壤土	約 130	149
容器内試験 (畑地状態)	0.1 mg/kg ^b	火山灰土・埴壤土	約 120	—
		沖積土・砂質埴壤土	約 38	—
		洪積土・埴土	約 24	—

^a : 2.0%水和剤を使用。

^b : 純品を使用。

— : 算出せず。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、りんご、なし、もも等を用いてヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ヘキサコナゾールの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したもも（果皮）における 1.37 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 7 日後に収穫したおうとう（果実）における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれ散布 7 日後及び 21 日後に収穫したなし（果実）における 0.14 mg/kg 並びに散布 20 日後に収穫したかき（果実）における 0.16 mg/kg であった。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。（参照 2）

(2) 後作物残留試験

きくにヘキサコナゾールを 60 g ai/ha 散布して収穫後、最終散布 7 日後にほうれんそう及びかぶを播種し、その 44 日後に収穫して後作物残留試験が実施された。

その結果、ヘキサコナゾールはほうれんそう（茎葉部）及びかぶ（根部及び葉部）において定量限界未満であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット等を用いたヘキサコナゾールの一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 2）

1
2

表15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	Wistar ラット	雄 2	0、1,000、 2,000、5,000 (経口)	—	1,000	1,000 mg/kg 体重以上投与群：活動性低下、立毛、腹側部陥凹、鼻周囲の汚れ、脊柱の上方弯曲及び尿失禁の徴候 2,000 mg/kg 体重以上投与群：体温低下及び脱水症状 5,000 mg/kg 体重投与群：2匹中1匹で死亡。死亡例では眼瞼下垂、紅涙、呼吸深度低下及び呼吸数減少
	筋弛緩作用 (Pull-up 試験)	Wistar ラット	雄 10	0、100、250、 2,000、5,000 (経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重以上投与群で筋弛緩
	睡眠増強 作用	Wistar ラット	雌 5	0、100、250、 500、1,000、 5,000 (経口)	250	500	500 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
循環器系	血圧、心拍数、心拍出力、呼吸数、心電図	Wistar ラット (麻酔下)	雄 3	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	摘出気管	Hartley モルモット	雌 1 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、 $10^{-5}M$	$10^{-5}M$	—	カルバコールによる摘出気管の収縮反応に対するイソプレナリンの弛緩反応に影響なし
	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 3 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、 $10^{-5}M$	$10^{-5}M$	—	メトキサミンによる摘出輸精管の収縮反応に影響なし
		Wistar ラット	雄 3 (対照群 2 標本、検体処理群 4 標本)	0、 $10^{-5}M$	$10^{-5}M$	—	直接作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対して影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出輸精管の収縮反応に対するクロニジンの抑制反応に影響なし
摘出回腸	Hartley モルモット	性別不明 4 (対照群 8 標本、検体処理群 8 標本)	0、 10^{-6} 、 $10^{-5}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	アセチルコリン及びヒスタミンによる摘出回腸の収縮反応を $10^{-5}M$ で抑制	

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
		Hartley モルモット	雌 1 (対照 群 2 標本、 検体処理 群 4 標本)	0、10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M	—	直接作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に影響なし 相互作用：フィールド刺激による摘出回腸の収縮反応に対するアトロピンの抑制反応に影響なし
消化器系	腸管輸送能	Alpk:AP マウス	雄 10	0、500、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
骨格筋系	神経筋接合部 (摘出横隔膜 及び横隔神経 刺激)	Wistar ラット	雄 (匹数 不明)(対 照群 2 標 本、検体処 理群 4 標 本)	0、10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁵ M	—	直接作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に影響なし 相互作用：横隔膜及び横隔神経刺激による摘出横隔膜の収縮反応に対するツボクラリンの抑制反応に影響なし
血液系	溶血作用	NZW ウサギ	雌雄 (匹 数不明)	0、0.001、 0.003、0.01、 0.03、0.1 %w/v	0.01% w/v	0.03% w/v	0.03 及び 0.1%w/v で溶血作用

*：経口投与はコーン油、経口投与以外は DMSO を含有する蒸留水を溶媒として用いた。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ラットを用いたヘキサコナゾール(原体)の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 2)

表 16 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 一群雌雄各 5 匹	4,010 ^a	— ^b	1,000~5,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上：立毛、脱水及び尿失禁の徴候 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上：脊椎の上方湾曲及び呼吸異常 【死亡例】 雄：1,000 mg/kg 体重(なし)、2,000 及

				び 3,000 mg/kg 体重(各 1 例)、4,000 及び 5,000 mg/kg 体重(各 3 例) 雌: 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重(なし)、3,000 mg/kg 体重(3 例)、4,000 mg/kg(なし)、5,000 mg/kg 体重(1 例)
	Wistar(Alpk 系) ラット 一群雌雄各 5 匹	2,190	6,070	510~5,456 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄: 510 mg/kg 体重以上: 活動性低下、脱水及び脊椎の上方弯曲 1,093 mg/kg 体重以上: 安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁の徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 3,311 mg/kg 体重以上: 尿失禁 雌: 510 mg/kg 体重以上: 活動性低下及び脱水 1,093 mg/kg 体重以上: 安定性の欠如、体温低下、立毛、尿失禁及びその徴候、正向反射低下及び呼吸数減少及び昏睡 【死亡例】 雄: 510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(3 例)、5,456 mg/kg 体重(5 例) 雌: 510 mg/kg 体重(なし)、1,093 mg/kg 体重(1 例)、3,311 mg/kg 体重(2 例)、5,456 mg/kg 体重(2 例)
	Alpk:AP マウス 一群雌雄各 5 匹	612	918	500~1,000 mg/kg 体重で実施 【症状】 雄: 500 mg/kg 体重以上: 立毛及び脊椎の上方弯曲 625 mg/kg 体重以上: 活動性低下、体温低下、安定性の欠如、尿失禁、脱水及び呼吸異常 【死亡例】 雄: 500 mg/kg 体重(1 例)、625 mg/kg 体重(2 例)、750、875 mg/kg 体重(各 5 例)、1,000 mg/kg 体重(4 例) 雌: 500、625 mg/kg 体重(なし)、750、875 mg/kg 体重(各 1 例)、1,000 mg/kg 体重(4 例)
経皮	Wistar(Alpk 系) ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	尿失禁、脊椎の上方湾曲、鼻及び口周囲の汚れ、紅涙及び腹側部陥凹
吸入 (ダスト)	Wistar(Alpk:AP) ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		呼吸異常、流涙、がに股歩行、尿失禁の徴候及び毛づくろいの欠如
		>5,900	>5,900	

- 1 a: 投与 10 日後に事故死(ケージに挟まれた)した 1,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹は除外。
 2 b: 5,000 mg/kg 体重投与群の死亡数が 3,000 mg/kg 体重投与群より少なく、4,000 mg/kg 体重
 3 投与群で死亡例がなかったため、算出不能。

ヘキサコナゾールの代謝物 I 及び L 並びに原体混在物 R を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 I	経口	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	1,080	1,500	鎮静、安定性の欠如、正向反射の減少、筋弛緩、脱水、立毛、腹側部陥凹、脊椎の上方弯曲及び呼吸異常
代謝物 L	経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500～ 5,000	/	5,000 mg/kg 体重投与群： 全例死亡 500 mg/kg 体重投与群：症 状及び死亡例なし
	経皮	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200～ 2,000		2,000 及び 5,000 mg/kg 体 重投与群：全例死亡 200 mg/kg 体重投与群：症 状及び死亡例なし
原体混在物 R	経口	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

/：適用なし。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

① 原体

NZW ウサギを用いたヘキサコナゾール（原体）の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施された。その結果、軽度又は中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

② 代謝物 L

NZW ウサギを用いた代謝物 L の眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して中等度～強度、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 2）

1 10. 亜急性毒性試験

2 (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

3 Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000
4 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施さ
5 れた。

7 表 18 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.03	41.0	420
	雌	4.57	44.8	433

8 各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

9 500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増
10 加がみられた。

11 本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で小葉
12 中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（雄：4.03 mg/kg
13 体重/日）、雌で 500 ppm（44.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

15 表 19 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1~4 週) ・ RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCHC 減少 ・ WBC 及び Lym 増加 ・ ALT、TP 及び Alb 増加 ・ Glu 及び Chol 減少 ・ 尿量及び尿蛋白減少 ・ 尿ケトン体増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ MCV 及び MCH 減少 ・ TP、Alb 及び Chol 増加 ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び補正重量²増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・ 副腎皮質空胞化[§]
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化 ・ 副腎皮質空胞化[§] 	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

17 [§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

18 (2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

19 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、25、75/50 及
20 び 125 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。最高用
21 量群は当初、125 mg/kg 体重/日に設定されたが、嘔吐、摂餌量減少、活動性低
22

² 最終体重を共変量とし、共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

1 下(鎮静状態含む)、跛行及び死亡(雌1匹)がみられたため、8日後に投与を
 2 打ち切った。その後、新たに75 mg/kg 体重/日投与群が設定されたが、重篤な毒
 3 性を示唆する症状がみられたため、投与11日後から50 mg/kg 体重/日に用量を
 4 下げた。

5 各投与群で認められた毒性所見は表20に示されている。

6 本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪化等が認め
 7 られたので、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2)

8

9 表20 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見 事務局修正

投与群	雄	雌
75/50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、歩行異常及び又は行動異常^a(投与1013日まで) ・体重減少(投与1~2週)及び増加抑制(投与3週以降) ・摂餌量減少(投与1~2週) ・PLT増加 ・Alb及びTG減少 ・肝絶対及び比重量^{3, b}増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、歩行異常及び行動異常^a(投与10日まで) ・体重減少(投与1週)及び摂餌量減少(投与1~2週) ・PLT増加 ・ALT増加 ・Chol減少 ・肝絶対及び比重量^b増加
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT及びALP増加 ・Chol減少 ・肝細胞脂肪化^c 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(25 mg/kg 体重/日投与群：投与3週以降、75/50 mg/kg 体重/日投与群：投与2週以降) ・ALP増加 ・Alb及びTG減少 ・肝細胞脂肪化^c
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

10 ^a：歩行異常：失調性歩行、不安定歩行及び跛行。行動異常：鼻を床に幾度もこすり付ける動作。

11 ^b：統計学的解析が行われていないが、検体投与の影響と判断した。

12 ^c：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

13

【長野専門委員コメント】

歩行異常及び行動異常は「75 mg/kg 体重/日投与群を投与していた10日までみられたが、投与用量を50 mg/kg 体重/日に下げた投与11日からはこれらの症状は発現しなかった」というデータのように思います。ARfDの設定において「歩行異常及び行動異常のNOAELを50 mg/kg 体重/日」とする考え方もあると思います。

【事務局より】

報告書を再度確認したところ、投与量を50 mg/kg 体重/日に下げた日(投与11日)及び2日後(投与13日)に雄2~3匹に歩行異常が認められたと記載されています。また、投与量を50 mg/kg 体重/日に下げた後の症状は雌では認められていなかったため、表20及び表32の記載内容を修正しました。

14

15 **(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)**

16 Wistarラット(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体：0、100、300及び1,000

1 mg/kg 体重/日、6時間/日貼付）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施さ
2 れた。

3 本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった
4 ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考え
5 られた。（参照2）

7 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

8 (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

9 ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、2、10及び50 mg/kg
10 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。なお、投与5日目に50
11 mg/kg 投与群の雄1頭で死亡が認められたため、6日目に1頭が追加された。

12 各投与群で認められた毒性所見は表21に示されている。

13 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、ALP
14 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えら
15 れた。（参照2）

16
17 表21 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降) ・PLT 増加 ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^a ・肝中心静脈周囲線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与2週以降)^a ・ALT 増加 ・TP、Alb、Chol、TG、BUN 及び Ca 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化(び漫性)及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着^a
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^b ・肝絶対及び比重量増加^c ・肝細胞脂肪化(限局性・門脈周囲) 	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・ALP 増加^b ・肝絶対及び比重量増加^c
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

18 ^a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

19 ^b：10 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

20 ^c：10 mg/kg 体重投与群では、雄で絶対重量、雌で比重量に統計学的有意差はないが、検体投与の
21 影響と判断した。

22 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

23 Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各52匹、1年間中間と殺群：一群
24 雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、10、100及び1,000 ppm：平均検体摂取
25 量は表22参照）投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。
26

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.47	4.58	47.0
	雌	0.61	6.09	60.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23、精巣ライディッヒ細胞腫の発生率は表 24 に示されている。

100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓の APDM 活性の増加がみられた。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において精巣ライディッヒ細胞腫の発生率の有意な増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm（雄：0.47 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（6.09 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

【長野専門委員コメント】

肝細胞空胞化が脂肪化であることが確認されたということなら、「肝細胞空胞化等」は「肝細胞脂肪化等」の方が良いと思います。ADI の設定根拠とした試験であり、「肝細胞脂肪化等」とした方が、要約の文章である「肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）」との整合性があると思います。

【事務局より】

評価第三部会では、報告書から脂肪化であることが確認されているものについて「脂肪化」とされました。本試験では、脂肪化によるものかどうか明らかではなかったため「空胞化」としています。なお、要約等では代表的な所見を挙げており、初版において「脂肪化」を記載すべきとのご判断をいただいております。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ALT 及び AST 増加 ・TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化及び肝海綿状変性 ・副腎皮質脂肪空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Chol 増加 ・肝補正重量及び比重量増加 ・肝細胞肥大、空胞化及び小葉中心性肝細胞脂肪化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞空胞化 ・び慢性/散在性肝細胞脂肪化^b 	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

^a：統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と判断した。

^b：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表24 精巣ライディッヒ細胞腫の発生率

投与群	0 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検査動物数	64	64	64	64
発生数	2	2	4	8
発生率 (%)	3.1	3.1	6.3	12.5*

* : $p < 0.05$ (Fisherの直接確率検定法(片側))。

(3) 2年間発がん性試験(マウス)

C57BL/10JfCD-1/Alpk マウス(対照群:雌雄各100匹、5 ppm 投与群:雌雄各50匹、40及び200 ppm 投与群:雄48匹、雌50匹)を用いた混餌(原体:0、5、40及び200 ppm、平均検体摂取量は表25参照)投与による2年間発がん性試験が実施された。

表25 2年間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	40 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.57	4.66	23.5
	雌	0.74	5.94	29.0

各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で~~肝絶対及び補正重量の増加~~、**事務局** **局修文**小葉中心性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも40 ppm(雄:4.66 mg/kg 体重/日、雌:5.94 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照2)

【長野専門委員コメント】

雌の「肝絶対及び補正重量の増加」は表26に記載されていません。確認をお願いいたします。

【事務局より】

本文の記載を修正いたしました。

表26 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与18週以降)及び摂餌効率減少(投与1~12週) 肝絶対及び補正重量増加 小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与2週以降) 小葉中心性肝細胞脂肪化
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 12. 生殖発生毒性試験

2 (1) 2世代繁殖試験（ラット）

3 Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及
4 び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施
5 された。

7 表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.21	11.2	111
		雌	2.36	11.8	116
	F ₁ 世代	雄	2.03	10.2	105
		雌	3.72	10.5	108

8 各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

9 本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌
10 量減少、肝絶対及び補正重量の増加、肝細胞空胞化等、児動物では同用量投与群
11 の雌雄で体重増加抑制、肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は親動物及
12 び児動物の雌雄とも 100 ppm（P 雄：11.2 mg/kg 体重/日、P 雌：11.8 mg/kg 体
13 重/日、F₁ 雄：10.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えら
14 れた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

16 表 28 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1～12 週)及び摂餌量減少(投与 1～5 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5～12 週)及び摂餌量減少(投与 3～12 週) ・肝絶対及び補正重量増加 ・副腎皮質脂肪空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1～2 週) ・肝絶対[§]及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎皮質脂肪空胞化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・副腎皮質脂肪空胞化[§]
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞空胞化

				・肝細胞脂肪化	・肝細胞脂肪化
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日（膈垢中に精子が認められた日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が妊娠 21 日に異常分娩の徴候を示し、切迫と殺された。同用量投与群では妊娠 7～22 日に体重増加抑制及び摂餌量減少、妊娠 8～10 日に被毛の汚れ（毛づくろいの低下）、後期胚死亡による着床後損失率の増加が認められた。

胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で第 14 肋骨の発現率が胎児及び腹単位の両方で試験実施施設における背景データ範囲の上限を超えて認められたことから、検体投与による影響と考えられた。また、250 mg/kg 体重/日投与群で低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頸肋、第 4 及び第 6 胸骨分節部分骨化、第 1 頸椎未骨化、第 7 頸椎横突起両側部分骨化、第 7 頸椎横突起片側部分骨化並びに前肢及び後肢の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

【西川専門委員コメント】

米国ではこれ（網掛け部：胎児における 2.5 mg/kg 体重/日）を ARfD のエンドポイントにしているの、採用しなかった理由を記載した方が親切と思います。

【事務局より】

EPA は、25 mg/kg 体重/日投与群の児動物に認められた第 7 頸椎横突起片側部分骨化及び第 14 肋骨の発生を ARfD のエンドポイントとしています。評価第三部会では、これらの所見は器官形成期の後期での変化であり、検体投与初期の影響であると考えられる他の所見が認められないことから、ARfD のエンドポイントとしないことと判断されました。

追記案：また、母動物に毒性の認められない用量で第 14 肋骨の発現率の増加が認められたが、器官形成期後期における変化であり、単回投与による影響ではないと考えられた。

(3) 発生毒性試験（ウサギ①）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日（人工授精日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

1 本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠 7～10 日以降
2 投与期間を通して体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、
3 25 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、100 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨及
4 び仙椎前椎骨数 27 の発現頻度の増加が認められた。

5 本試験における無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/
6 日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

7 8 **（4）発生毒性試験（ウサギ②）＜参考資料＞⁴**

9 NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日（人工授精日を妊娠 1 日とした）
10 に強制経口（原体：0、2.5、12.5 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与
11 して、発生毒性試験が実施された。

12 いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。（参
13 照 2）

14 15 **1 3. 遺伝毒性試験**

16 ヘキサコナゾール(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、
17 ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた
18 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用
19 いた小核試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

20 結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ヘキサコナゾ
21 ールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

22

⁴ 最高用量の設定濃度が低く母動物、胎児とも影響が認められていないことから参考資料とした。

1
2

表 29 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1~200 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA pKM101 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Alpk:AP ラット初代培養肝細胞	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	① 7.8~125 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ② 53~125 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、72 時間後標本作製) ③ 40~94 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) ④ 30~70 µg/mL (-S9、2 時間処理、48 時間後標本作製) 40~94 µg/mL (+S9、2 時間処理、48 時間後標本作製)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	15~150 µg/mL (-S9、3 時間処理、72 時間後標本作製) 20~250 µg/mL (+S9、3 時間処理、72 時間後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験	C57/BL/6J マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	75 及び 120 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髓を採取)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (一群雄 15 匹、雌 30 匹)	10、30 及び 100 mg/kg 体重 (5 日間強制経口投与)	陰性

3 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

4

5 ヘキサコナゾールの分解物 I (土壌由来)、代謝物 L (動物、植物等由来) 及び
6 原体混在物 R について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表
7 30 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

8

9

表 30 遺伝毒性試験概要(分解物 I 及び L 並びに原体混在物 R)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	分解物 I 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i>	① 1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 1.6~5,000 µg/プレート (-S9) 1.6~5,000 µg/プレート (+S9 : TA100、WP2uvrA pKM101 株)	陰性

		(WP2 <u>uvrA</u> pKM101 株)	0.32~1,000 µg/プレート (+S9 : TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株) ③ 1.6~5,000 µg/プレート (+S9 : TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株)	
代謝物 L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	① 100~7,500 µg/プレート (+/-S9) ② 500~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 R	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> pKM101 株)	① 1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 0.32~1,000 µg/プレート (-S9 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 1.6~5,000 µg/プレート (-S9 : WP2 <u>uvrA</u> pKM101 株) 1.6~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性

1 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

2

3 14. その他の試験

4 (1) ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験 5 (ラット)

6 ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)]において、ライディッヒ細胞腫の発生率の増加が認められたことから、Wistar ラットの精巣から
7 ライディッヒ細胞を分離し、ヘキサコナゾールのステロイド合成能に対する影響
8 が検討された。陽性対照として、イミダゾール系抗真菌薬であるケトコナゾール
9 が用いられた。

11 ヘキサコナゾール処理により、テストステロンの産生が濃度依存的に減少し、
12 一方、プロゲステロン及び17αヒドロキシプロゲステロンの増加が認められた。
13 陽性対照のケトコナゾールでも、ヘキサコナゾールと同様の反応がみられた。

14 ヘキサコナゾールのテストステロン産生に対するIC₅₀値は7~20 µMであり、
15 ケトコナゾールのIC₅₀値(0.1~0.2 µM)と比べて高値を示した。(参照2)

16

17 (2) ライディッヒ細胞を用いた *in vitro* ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験 18 (ラット及びヒト)

19 Wistar ラットの精巣及び前立腺癌の患者から摘出した精巣のライディッヒ細胞
20 を用いて、ヘキサコナゾール並びに代謝物C、D、H及びLのテストステロン
21 産生能阻害作用が検討された。陽性対照として、ケトコナゾールが用いられた。

22 ラットのライディッヒ細胞では、ヘキサコナゾールは2~10 µMの濃度でテスト
23 ステロン及びアンドロステンジオン産生を濃度依存的に減少させ、プロゲステ
24 ロン及び17αヒドロキシプロゲステロンを増加させた。

25 代謝物Cはヘキサコナゾールとほぼ同等のテストステロン産生阻害活性

1 (IC₅₀: 10 μM) を示したが、代謝物 D 及び H はヘキサコナゾールと比べて阻
2 害活性が小さく (IC₅₀ 値: 30 及び 500 μM)、代謝物 L はテストステロン産生に
3 影響を及ぼさなかった。ヒトのライディッヒ細胞においても、ヘキサコナゾール
4 はテストステロン産生を減少させた (IC₅₀ 値: 7 μM)。

5 また、ラット精巣ミクロソーム分画を用いてチトクローム P450 への結合性
6 について検討したところ、ヘキサコナゾールは 23 μM で II 型スペクトルを示した。

7 更に、ステロイド生合成の各段階に関与する酵素への作用についてラットのラ
8 イディッヒ細胞を用いて検討され、ヘキサコナゾールは、17α ヒドロキシプロゲ
9 ステロンからアンドロステンジオンに変換する C17, 20 リアーゼ活性を阻害
10 (IC₅₀ 値: 3 μM) したが、3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、17α ヒ
11 ドロキシラーゼ、17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及びアロマトラーゼ
12 活性には影響を及ぼさなかった。

13 一方、陽性対照のケトコナゾールは、テストステロン及びアンドロステンジオ
14 ン産生に対する作用並びにステロイド生合成に関与する酵素への作用がヘキサ
15 コナゾールと同様であったが、その程度はヘキサコナゾールに比べ高かった。

16 以上のことから、ヘキサコナゾールはラット及びヒト精巣ライディッヒ細胞に
17 おいて、C17,20 リアーゼ活性を阻害することによりテストステロン産生能を低
18 下させると考えられた。

19 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)]において認められ
20 たライディッヒ細胞腫の発生率の増加は、ヘキサコナゾールがライディッヒ細胞
21 においてチトクローム P450 依存性酵素である C17,20 リアーゼ活性を阻害して
22 テストステロン産生を減少させ、それによってテストステロンを機能的なレベル
23 に維持するためにライディッヒ細胞の機能が代償的に増大したことによると考
24 えられた。(参照 2、5、6)

25

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ヘキサコナゾール」の食品健康影響評価を実施
3 した。

4 ^{14}C で標識したヘキサコナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経
5 口投与されたヘキサコナゾールの投与72時間後の体内吸収率は、雄で91.2～97.3%、
6 雌で81.2～82.2%と算出された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{\max} 付近では
7 肝臓、副腎及び腎臓で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留
8 は認められなかった。投与後72時間の胆汁中への排泄率は、雄で74.9～81.2%、
9 雌で41.2～46.6%であり、ヘキサコナゾールは雄では主に胆汁を介して糞中へ排泄
10 され、雌では胆汁中排泄後、腸管循環により約半分は尿中へ排泄されると考えられ
11 た。尿及び胆汁中における主要成分は代謝物 C、G、H、L 等で、雌の尿中では代
12 謝物 C の抱合体が多く認められた。

13 ^{14}C で標識されたヘキサコナゾールの植物体内運命試験の結果、りんご及びぶど
14 うにおける主要成分は未変化のヘキサコナゾールであった。10%TRR を超える代
15 謝物として C 及び D（抱合体を含む）が認められ、代謝物 C（抱合体を含む）はぶ
16 どうの果実に最大 16.0%TRR、代謝物 D（抱合体を含む）はりんご果実に最大
17 10.1%TRR 認められた。

18 ヘキサコナゾール並びに代謝物 C、D、I、J 及び K を分析対象化合物とした作物
19 残留試験の結果、可食部におけるヘキサコナゾールの最大残留値は、おうとう（果
20 実）における 0.15 mg/kg であった。代謝物 J 及び K の最大残留値は、それぞれな
21 し（果実）における 0.14 mg/kg 及びかき（果実）における 0.16 mg/kg であった。
22 代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。

23 各種毒性試験結果から、ヘキサコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑
24 制）、肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（ラット：皮質空胞化）に認め
25 られた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。西川専
26

門委員コメントに基づき事務局修文

【西川専門委員コメント】

副腎（皮質空胞化）はラットのみ影響であり、動物種を特定するか、削除。

27
28 発がん性試験において、雄ラットで精巣のライディッヒ細胞腫の発生率の増加が
29 認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考え難く、評価に
30 当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

31 植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C 及び D（抱合体を
32 含む。）が認められた。しかし、代謝物 C はラットにおいても検出される代謝物で
33 あったこと、代謝物 D はラットで認められていないが、ラットにおけるヘキサコナ
34 ザールの代謝物 H への代謝過程で生成する中間代謝物と考えられることから、農
35 産物中の暴露評価対象物質をヘキサコナゾール（親化合物のみ）と設定した。

36 各試験における無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考え

1 られる毒性影響等は表 32 にそれぞれ示されている。

2 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発
3 がん性併合試験の 0.47 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除し
4 た場合、一日摂取許容量 (ADI) として 0.0047 mg/kg 体重/日が算出される。仮に
5 ウサギを用いた発生毒性試験①における最小毒性量である 25 mg/kg 体重/日に所見
6 (低体重) の重篤度を考慮して追加の安全係数 3 を適用してもラットを用いた 2 年
7 間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした 0.0047 mg/kg 体重/日を下回ることは
8 ないと考えられた。

9 したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性
10 /発がん性併合試験を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0047 mg/kg 体重/日を
11 ADI と設定した。

12 また、ヘキサコナゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に
13 対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 25 mg/kg
14 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg
15 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

16

ADI	0.0047 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.47 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.25 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

17

18

19

参考

<JMPR> (1990 年)

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌

1
2
3

(無毒性量) 0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

<米国> (1999年)

cRfD 0.02 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 2 mg/kg 体重/日
(不确实係数) 100

ARfD 0.025 mg/kg 体重/日
(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 10日間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 2.5 mg/kg 体重/日
(不确实係数) 100

1

表31 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性毒性 試験	0、50、500、5,000、 ppm	/	2.5	雄：4.03 雌：44.8	雄：4.03 雌：4.57
		雄：0、4.03、41.0、 420 雌：0、4.57、44.8、 433			雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等	雄：体重増加抑制、肝細胞 肥大及び肝細胞脂肪 化等 雌：摂餌量減少及び肝の 体重補正重量増加
	0、10、100、1,000 ppm	雄：4.7 雌：6.1			雄：0.47 雌：6.09	雄：0.47 雌：0.61
2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	雄：0、0.47、4.58、 47.0 雌：0、0.61、6.09、 60.5	雄：小葉中心性肝細胞脂 肪化、副腎皮質細胞空 胞化等 雌：体重増加抑制	雌雄：肝細胞空胞化等	雄：肝脂肪化（肝細胞空 胞化、び慢性/散在性肝細 胞脂肪増加）等 雌：体重増加抑制、肝重 量増加、肝細胞空胞化等		
	0、20、100、1,000 ppm	(高用量投与群で精巣ラ イディッヒ細胞腫の発 生頻度増加)	(雄：1,000 ppm 投与群 で、精巣ライディッヒ細 胞腫の発生率増加)	(1,000 ppm 投与群で精 巣ライディッヒ細胞腫 の発生頻度増加)		
2世代 繁殖試験	P雄：0、2.21、11.2、 111 P雌：0、2.36、11.8、 116	P：1 F ₁ ：5	P雄：11.2 P雌：11.8 F ₁ 雄：10.2 F ₁ 雌：10.5	P雄：2.21 P雌：2.36 F ₁ 雄：2.03 F ₁ 雌：3.72		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
		F ₁ 雄 : 0、2.03、 10.2、105 F ₁ 雌 : 0、3.72、 10.5、108			親動物 雌雄 : 体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び体重補正重量増加、肝細胞空胞化等 児動物 雌雄 : 体重増加抑制、肝細胞空胞化等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄 : 肝細胞空胞化、肝細胞内脂肪増加、副腎皮質細胞空胞化等 児動物 雌雄 : 肝細胞内脂肪増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、2.5、25、250		母動物 : 25 胎児 : 2.5 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 : 第7頸椎横突起骨化遅延、第14肋骨	母動物 : 25 胎児 : 2.5 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児 : 第14肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物 : 25 胎児 : 25 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少、着床後損失率増加等 胎児 : 低体重、片側尿管の中等度拡張及び蛇行、頸肋等 (催奇形性は認められない)
マウス	2年間発がん性試験	0、5、40、200 ppm 雄 : 0、0.57、4.66、23.5 雌 : 0、0.74、5.94、29.0		4.66 雌雄 : 体重増加抑制、食餌効率減少	雄 : 4.66 雌 : 5.94 雌雄 : 肝絶対及び体重補正重量増加、長野専門委	雄 : 4.66 雌 : 5.94 雄 : 体重増加抑制、肝重量増加、小葉中心性肝脂

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
				(発がん性は認められない)	員のコメントに基づき 事務局修正 小葉中心性 肝細胞脂肪化等	脂肪化等 雌：摂餌量減少、肝重量 増加、小葉中心性肝脂肪 化等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、25、50、100			母動物：25 胎児：－ 母動物：体重減少/体重増 加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物：25 胎児：50 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：第13肋骨正常長 及び仙椎前椎骨数27の 発現頻度の増加 (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験②	0、2.5、12.5、50		母動物：50 胎児：25	<参考資料>	母動物及び胎児：50 母動物及び胎児：毒性所 見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性毒性 試験	0、5、25、50/75 ²⁾		5	雌雄：5 雌雄：肝細胞脂肪化等	雌雄：5 雌雄：肝重量増加傾向、

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
						肝細胞質内脂肪蓄積等
	1年間慢性 毒性試験	0、2、10、50		2 雄：肝脂肪浸潤 雌：肝重量増加	雌雄：2 雌雄：肝絶対及び比重量 増加、ALP 増加等	雌雄：2 雄：体重増加抑制、ALP 及び肝重量増加等 雌：肝重量増加、ALP 及 び PLT 増加
ADI			NOAEL : 0.5 SF : 100 ADI : 0.005	NOAEL : 2 SF : 100 cRfD : 0.02	NOAEL : 0.47 SF : 100 ADI : 0.0047	NOAEL : 0.47 SF : 100 ADI : 0.0047
ADI 設定根拠資料			ラット 1 年間慢性経口投 与/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 -：無毒性量は設定できなかった。

3 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4 ²⁾：投与開始から 10 日後まで 75 mg/kg 体重/日で投与したが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため、11 日後から 50 mg/kg 体重/日に用量を下げた。

1 表 32 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、5、25、75/50	雌雄：25 雌雄：歩行異常、行動異常及び又は体重減少/ 増加抑制長野専門委員のコメントに基づき事 務局修正
ARfD			NOAEL: 25 SF: 100 ARfD: 0.25
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90日間亜急性毒性試験

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

1 <別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	ヘキサコナゾール-2,4	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,4-ジオール
C	ヘキサコナゾール-2,5	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,5-ジオール
D	ヘキサコナゾール-2,6	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-2,6-ジオール
E	4-ケト-ヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-4-ケト-2-オール
F	5-ケト-ヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)ヘキサン-5-ケト-2-オール
G	ヒドロキシ-ケト-ヘキサコナゾール	(ヒドロキシル基及びケトン基の位置は未確定)
H	ヘキサコナゾール酸	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-ヘキサノイック酸
I	脱ブチルヘキサコナゾール	(<i>RS</i>)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-エタノール
J	トリアゾールアラニン	2-アミノ-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピオン酸
K	トリアゾール酢酸	2-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
L	1,2,4-トリアゾール	1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール
M	—	(テトラヒドロフラン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-メタン
R	原体混在物	

2 —:一般名なし。

3

4

5

1

2 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APDM	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IC ₅₀	50%阻害濃度
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

3

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

2 (ヘキサコナゾール)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	7	0.03	0.03	0.024	0.024
			3	14	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	21	0.01	0.01	0.012	0.012
	1	80WP 散布	3	7	0.12	0.12	0.082	0.082
			3	14	0.07	0.07	0.060	0.060
			3	21	0.07	0.06	0.049	0.047
りんご (果実) 1988年度	1	80WP 散布	2	30	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	44	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	89	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	2	32	0.02	0.02	0.014	0.014
			2	45	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	90	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
なし (果実) 1987年度	1	80WP 散布	3	7	<0.01	<0.01	0.005	0.005
			3	14	0.02	0.02	0.012	0.012
			3	21	0.02	0.02	0.011	0.011
	1	80WP 散布	3	7	0.08	0.08	0.052	0.051
			3	14	0.06	0.06	0.035	0.034
			3	21	0.03	0.02	0.018	0.018
もも (果肉) 1990年度	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.015	0.014
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
	1	100WP 散布	1	1	<0.01	<0.01	0.013	0.012
			1	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012
			1	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
もも (果皮) 1990年度	1	100WP 散布	1	1	1.37	1.36	0.95	0.93
			1	7	0.40	0.38	0.47	0.47
			1	14	0.19	0.19	0.22	0.22
	1	100WP 散布	1	1	0.62	0.60	0.45	0.44
			1	7	0.25	0.25	0.20	0.20
			1	14	0.13	0.12	0.09	0.08
もも (果肉) 1993年度	1	100WP 散布	3	1	0.02	0.02	0.014	0.014
			3	3	0.02	0.02	0.016	0.016
			3	7	<0.01	<0.01	0.010	0.010
	1	100WP 散布	3	1	0.01	0.01	0.016	0.016
			3	3	0.02	0.02	0.015	0.014
			3	7	<0.01	<0.01	0.007	0.007

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1993年度	1	100WP 散布	3	1	0.69	0.66	0.69	0.68
			3	3	0.26	0.25	0.62	0.61
			3	7	0.23	0.22	0.24	0.24
	1	100WP 散布	3	1	0.70	0.69	0.51	0.50
			3	3	0.60	0.59	0.26	0.25
			3	7	0.13	0.12	0.10	0.10
ネクタリン (果実) 2003年度	1	100~120WP 散布	3	1	/	/	0.10	0.10
			3	3	/	/	0.06	0.06
			3	7	/	/	0.07	0.07
	1	100~120WP 散布	3	1	/	/	0.08	0.08
			3	3	/	/	0.12	0.12
			3	7	/	/	0.09	0.09
あんず (果実) 1996年度	1	100WP 散布	2	1 ^a	0.07	0.06	0.094	0.091
			2	3 ^a	0.04	0.04	0.050	0.049
			2	7	0.03	0.03	0.031	0.029
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
	1	100WP 散布	2	1 ^a	0.25	0.24	0.260	0.248
			2	3 ^a	0.20	0.19	0.214	0.214
			2	7	0.03	0.03	0.040	0.039
			2	14	<0.03	<0.03	0.022	0.020
すもも (果実) 1995年度	1	100WP 散布	2	1	0.13	0.13	/	/
			2	3	<0.05	<0.05	/	/
			2	7	<0.05	<0.05	/	/
	1	100WP 散布	2	1	<0.05	<0.05	/	/
			2	3	<0.05	<0.05	/	/
			2	7	<0.05	<0.05	/	/
すもも (果実) 1996年度	1	100WP 散布	2	1	0.022	0.022	0.018	0.018
			2	3	0.023	0.022	0.026	0.025
			2	7	0.011	0.011	0.011	0.010
	1	100WP 散布	2	1	0.012	0.012	0.022	0.021
			2	3	0.019	0.018	0.014	0.014
			2	7	0.014	0.014	0.012	0.012
おうとう (果実) 1990年度	1	100WP 散布	1	7	0.10	0.09	0.082	0.081
			1	21	0.02	0.02	0.020	0.020
			1	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	100WP 散布	1	7	0.15	0.14	0.116	0.115
			1	21	<0.01	<0.01	0.012	0.011
			1	43	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					ヘキサコナゾール			
					最高値	平均値	最高値	平均値
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	0.04	0.04	0.049	0.048
			3	13	0.03	0.03	0.030	0.029
			3	21	0.02	0.02	0.017	0.016
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.06	0.06	0.054	0.054
			3	14	0.06	0.06	0.052	0.050
			3	21	0.06	0.06	0.047	0.045
いちじく (果実) 1997年度	1	40 ^{WP} 散布	2	1	0.03	0.02	0.015	0.015
			2	3	0.02	0.02	0.010	0.010
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1	40 ^{WP} 散布	2	1	0.03	0.03	0.019	0.019
			2	3	0.01	0.01	0.008	0.008
			2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

1 WP：水和剤。

2 /：分析せず。

3 注) 農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付

4 した。

5

1 (代謝物 J)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 J			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988 年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	100 ^{WP} 散布	2	32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	45	<0.02	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なし (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.14	0.14		
			3	14	0.13	0.12		
			3	21	0.14	0.14		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		
かき (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	0.03	0.03		
			3	13	0.04	0.04		
			3	20	0.03	0.04		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	<0.02	<0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		

2 WP：水和剤。

3 /：分析せず。

4 注)・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を

5 付した。

6 ・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

7

1 (代謝物 K)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 K			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	44	0.03	0.03	<0.02	<0.02
			2	89	0.06	0.05	<0.02	<0.02
	1	100 ^{WP} 散布	2	32	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			2	45	0.03	0.02	<0.02	<0.02
			2	90	0.04	0.04	<0.02	<0.02
なし (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.03	0.02		
			3	14	0.05	0.05		
			3	21	0.03	0.02		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	0.05	0.04		
			3	14	0.03	0.02		
			3	21	0.08	0.07		
かき (果実) 1987年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	<0.02	<0.02		
			3	13	0.06	0.05		
			3	20	0.16	0.15		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.02	<0.02		
			3	14	0.04	0.04		
			3	21	0.10	0.09		

2 WP：水和剤。

3 /：分析せず。

4 注)・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を

5 付した。

6 ・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

7
8

1 (代謝物 I)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 I			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988 年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	/	/	<0.01	<0.01
			2	44			<0.01	<0.01
			2	89			<0.01	<0.01
	1	100 ^{WP} 散布	2	32			<0.01	<0.01
			2	45			<0.01	<0.01
			2	90			<0.01	<0.01
なし (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
			3	21	<0.01	<0.01		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
			3	21	<0.01	<0.01		
かき (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	<0.01	<0.01		
			3	13	<0.01	<0.01		
			3	20	<0.01	<0.01		
	1	80 ^{WP} 散布	3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
			3	21	<0.01	<0.01		

2 WP：水和剤。

3 /：分析せず。

4 注)・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を

5 付した。

6 ・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

7
8

1 (代謝物 C 及び D)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		民間分析機関	
					代謝物 C 及び D			
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1988 年度	1	80 ^{WP} 散布	2	30	/	/	<0.04	<0.04
			2	44			<0.04	<0.04
			2	89			<0.04	<0.04
	1	100 ^{WP} 散布	2	32			<0.04	<0.04
			2	45			<0.04	<0.04
			2	90			<0.04	<0.04
なし (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
	1	80 ^{WP} 散布	3	7			<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1
かき (果実) 1987 年度	1	80 ^{WP} 散布	3	6 ^a	/	/	<0.1	<0.1
			3	13			<0.1	<0.1
			3	20			<0.1	<0.1
	1	80 ^{WP} 散布	3	7			<0.1	<0.1
			3	14			<0.1	<0.1
			3	21			<0.1	<0.1

2 WP：水和剤。

3 /：分析せず。

4 注)・農薬の使用時期 (PHI) が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を

5 付した。

6 ・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

7

8

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する
3 件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 4 2. 農薬抄録 ヘキサコナゾール（平成2年3月15日作成）：シンジェンタ ジャパ
5 ン株式会社、一部公表予定
- 6 3. JMPR : Hexaconazole: Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology.
- 7 4. US EPA: PP#0E03853. Hexaconazole (ANVIL 25 SC; ANVIL 25EC/OL) in or
8 on imported Bananas. HED RISK Assessment. DP Barcode: D252487. PC
9 Code: 128925. Submission #: S544138. Case#: 194111. 1999.
- 10 5. Ayub, M. and Levell, M. J.: Inhibition of testicular 17 alpha-hydroxylase and
11 17, 20-lyase but not 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase or
12 17beta-hydroxysteroid oxidoreductase by ketoconazole and other imidazole
13 drugs. J. Steroid Biochem. 28: 521-531, 1987.
- 14 6. Cook, J. C., Klinefelter, G. R., Hardisty, J. F. and Sharpe, R. M.: Rodent
15 Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms,
16 and relevance to humans. Crit. Rev. Toxicol., 29: 169-261, 1987.

17