資料８－２

農薬評価書

ヘキサコナゾール

２０１５年１０月

食品安全委員会

目　次

＜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
2015 年	9 月	8 日	第 576 回食品安全委員会（報告）
2015 年	9 月	9 日	から 10 月 8 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年	10 月	14 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年	10 月	20 日	第 581 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（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
上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜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	根岸友惠	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

（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	根岸友惠	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
**：2015 年 9 月 30 日まで

要　約

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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/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（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

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）、肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（皮質空胞化：ラット）に認められた。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。

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、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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（親化合物のみ）と設定した。

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 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。

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 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：ヘキサコナゾール

英名：hexaconazole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

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

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

CAS（No.79983-71-4）

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

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

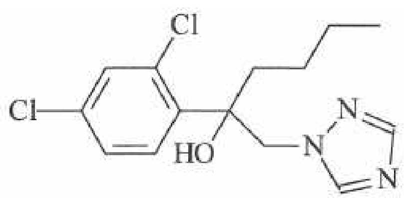
４．分子式

$C_{14}H_{17}Cl_2N_3O$

５．分子量

314.2

６．構造式



７．開発の経緯

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ゾール系の化合物で、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る。糸状菌に対して細胞膜のステロール生合成を阻害して活性を示すと考えられて

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、マレーシア、パキスタン等で登録されている。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。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

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。）及びトリアゾール環の 3 位又は 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール」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μg/g）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紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）吸収

① 血中濃度推移

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 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[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施された。

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）

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} (μg/g)	0.28	0.17	34.8	31.8
T_{max} (hr)	10	6	6	2
$T_{1/2}$ (hr)	13	9	19	17
$AUC_{0\text{-}73}$ (hr・μg/g)[a]	8.86	3.38	1,660	925

a：200 mg/kg 体重投与時は $AUC_{0\text{-}72}$。

② 吸収率

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されたヘキソ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%、雌で 81.2～82.2%であった。（参照 2）

（2）分布

① 体内分布

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、[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、体内分布試験が実施された。

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。

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 時間後には全ての組織で低用量群で 0.028 μg/g （0.167%TAR）、高用量群で 5.1 μg/g （0.17%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 0.1%TAR 以下であった。

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度が高かったのは雄の肝臓で 0.02 μg/g（0.12%TAR）であり、その他の組織における残留放射能は 0.01%TAR 以下であった。

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）

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（μg/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)

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、雄が投与 6 時間後、雌が投与 3 時間後。

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、雌雄とも投与 96 時間後。

② 体内分布（全身オートラジオグラフィー）

Wistar ラット（雌雄各 2 匹）に、[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[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを低用量で 14 日間反復経口投与し、オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

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 に示されている。

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 時間後には多くの臓器組織で検出限界未満となった。

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、他の組織では極めて微量であった。

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、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）

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)、腎臓髄放線(0.42)、肺組織[b] (0.36)、腎臓皮質(0.30)、心臓(0.26)、血液(0.26)、副腎髄質(0.21)、肺(0.21)、ハーダー腺(0.21)、腎臓髄質(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)、腎臓髄質(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)、膵臓(0.48)、唾液腺(0.47)、心臓(0.36)、脾臓(0.35)、腎臓髄質(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)、膵臓(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)、膵臓(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)、腎臓髄質(0.56)、肺(0.52)、筋肉(0.50)、脳(0.39)、血液(0.31)	肝臓(0.04)

[a]：投与 24 時間後に残留放射能をデンシ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 1.00 として、これに対する相対値として示した。
[b]：気管及び/又は気管支

（３）代謝

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)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・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

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。

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。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 を超えるものはなかった。

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

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められた。（参照 2）

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)

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。
C-gluc：代謝物 C のグルクロン酸抱合体。

（４）排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

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。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

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の放射能排泄率は、雌雄とも 0.2%TAR 未満であった。（参照 2）

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-^{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		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

－：試料採取せず。

③ 尿、糞及び胆汁中排泄

無処置の Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール若しくは[tri-^{14}C]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ューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール若しくは[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

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 体重投与群では、胆汁中排泄率は雌で 41.2～46.6%TAR、雄で 74.9～81.2%TAR であり、雌雄ともに腸肝循環が認められた。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-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]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ーンに差は認められなかった。（参照 2）

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。）。

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-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]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ソ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)	ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ	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。
ヘキサコナゾール並びに代謝物 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℃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-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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)	ﾍｷｻｺﾅｿﾞｰﾙ [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。

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）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 の生成と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験

砂壌土、壌質砂土及びシルト質埴壌土（いずれも英国）に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾール又は[tri-^{14}C]ヘキサコナゾールを 100 g ai/ha 又は 500 g ai/ha となるように添加し、表 11 に示す条件で好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液及び表面水中の分解物は表 12 に示されている。

F 区を除き、残留放射能はいずれの土壌抽出液中でも経時的に減少し、土壌残渣では増加した。揮発性成分として $^{14}CO_2$ が認められ、処理 40 週後には 1.4～

39.4%TAR に増加した。

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 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、土壌におけるヘキサコナゾールの分解は、微生物によるものと考えられた。

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、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 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して、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール処理区のみに分解物 B 及び C が検出された。分解物 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。湛水土壌における表面水中の分解物は微量であった。（参照 2）

表 11　好気的土壌中及び好気的湛水土壌中運命試験条件

<table>
<tr><th>試験区</th><th>土壌</th><th>標識位置</th><th>インキュベーション条件</th><th>処理濃度
(g ai/ha)</th><th>試料採取時期（週）</th></tr>
<tr><td>A</td><td rowspan="7">砂壌土</td><td>[tri-^{14}C]</td><td rowspan="2">好気的、20℃</td><td rowspan="4">100</td><td rowspan="2">0、2、5、12、20、40</td></tr>
<tr><td>B</td><td>[phe-^{14}C]</td></tr>
<tr><td>C</td><td>[tri-^{14}C]</td><td rowspan="2">5 週間好気的培養後、
湛水条件、20℃</td><td>5、8、12、20、40</td></tr>
<tr><td>D</td><td>[phe-^{14}C]</td><td>5、8、12、20、40</td></tr>
<tr><td>E</td><td>[tri-^{14}C]</td><td>好気的、20℃</td><td>500</td><td>0、5、20、40</td></tr>
<tr><td>F</td><td>[tri-^{14}C]</td><td>好気的、20℃
（滅菌土壌）</td><td rowspan="4">100</td><td>0、5、12</td></tr>
<tr><td>G</td><td>[tri-^{14}C]</td><td>好気的、30℃</td><td>0、5、20、40</td></tr>
<tr><td>H</td><td>壌質砂土</td><td>[tri-^{14}C]</td><td rowspan="2">好気的、20℃</td><td rowspan="2">0、2、5、12、20、40</td></tr>
<tr><td>I</td><td>シルト質
埴壌土</td><td>[tri-^{14}C]</td></tr>
</table>

表 12　土壌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	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	
D	土壌抽出液	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	
E	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	土壌抽出液	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	

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。
－：算出せず。
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。

（２）土壌吸着試験①

砂土、壌質砂土、砂壌土及び埴土（いずれも英国）を用いて、ヘキサコナゾールを分析対象化合物とした土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_F^{ads} は 13（砂土、壌質砂土）～44（埴土）、有機炭

素含有率により補正した吸着係数 $K_F{}^{ads}{}_{oc}$ は 684（壌質砂土）～1,630（砂土）であった。（参照 2）

（３）土壌吸着試験②

埴壌土（福島）、シルト質埴壌土（茨城）、軽埴土（和歌山）及び砂質埴壌土（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壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 $K_F{}^{ads}$ は 9.16（埴壌土）～28.2（軽埴土）で、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_F{}^{ads}{}_{oc}$ は 557（シルト質埴壌土）～1,610（軽埴土）であった。（参照 2）

（４）土壌溶脱性試験

砂土、壌質砂土、砂壌土及び埴壌土（いずれも英国）を幅 5 cm、厚さ 0.5 cm、長さ 30 cm のアルミニウム板に載せて土壌厚層プレートを作製した。厚層プレートの上端から 2～3 cm の土壌を 1 cm 幅で吸引してビーカー内に入れ、[tri-^{14}C]ヘキサコナゾール 100 g ai/ha を処理し、一晩室温で静置後、それぞれ元のプレートの位置に戻し、0.01M 塩化カルシウム溶液 80 mL（降雨量 32 cm に相当）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壌溶脱性試験が実施された。なお、対照区としてエチル側鎖 ^{14}C で標識したアトラジン（600 g ai/ha）が用いられた。

溶脱性試験の結果は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13　溶脱性試験結果

処理化合物	土壌	ピーク溶脱距離（cm）	ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾑ上部 4 cm 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
	壌質砂土	1	86	<0.1	<0.0001
	砂壌土	1	93	<0.1	<0.0001
	埴壌土	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
	壌質砂土	8	12	16.4	0.057
	砂壌土	6	31	0.6	0.003
	埴壌土	6	31	1.0	0.006

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

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（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L と

なるように添加し、25℃、暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

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、分解物は検出されなかった。（参照 2）

（２）水中光分解試験①（滅菌緩衝液）

pH 7（市販の緩衝剤粉末を用いて調製）の滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]ヘキサコナゾールを 10 mg/L となるように添加し、50℃で 10 日間、キセノン光［光強度 20 W/m^2：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。暗所対照区が設定された。

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なかった。（参照 2）

（３）水中光分解試験②（滅菌自然水①）

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 となるように添加し、25±2℃で 7 日間、キセノン光［光強度：40.2 W/m^2、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。

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）

（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-^{14}C]ヘキサコナゾールを 4.06 mg/L 又は[tri-^{14}C]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/m^2：28 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 $^{14}CO_2$ が[phe-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]ヘキサコナゾール処理では E、[tri-^{14}C]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-^{14}C]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・埴壌土（茨城）、沖積土・埴壌土（埼玉）、沖積土・砂質埴壌土（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・埴壌土	約97	75.9
		沖積土・埴壌土	約130	149
容器内試験（畑地状態）	0.1 mg/kg[b]	火山灰土・埴壌土	約120	－
		沖積土・砂質埴壌土	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、ヘキソ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）

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 (*in vitro*)	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

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
	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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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
		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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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	LD50 (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 (ﾀﾞｽﾄ)	Wistar(Alpk:AP) ラット 一群雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/m³）		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	

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。
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）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、500 及び 5,000 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れた。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

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

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 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）

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	・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	・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	・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	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、5、25、75/50 及び 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/日に用量を下げた。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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)

[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。）。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75/50 mg/kg 体重/日	・嘔吐、歩行異常又は行動異常[a](投与 13 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	・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	・ALT 及び ALP 増加 ・Chol 減少 ・肝細胞脂肪化[c]	・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

[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。
[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。
[c]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（３）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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 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れた。

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/日であると考えられた。（参照 2)

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、2、10 及び 50 mg/kg 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 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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 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/日であると考えられた。（参照 2)

---

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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	・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	・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	・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)	・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

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[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。
[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、検体投与の影響と判断した。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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。

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脂肪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）

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）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>1,000 ppm</td><td>・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</td><td>・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</td></tr>
<tr><td>100 ppm 以上</td><td>・肝細胞空胞化
・び漫性/散在性肝細胞脂肪化 [b]</td><td rowspan="2">100 ppm 以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>10 ppm</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

[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）

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	・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	・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

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0､20、100 及び 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された。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

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 体重/日、F_1 雄：10.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：10.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

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	・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	・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§	・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§	・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	・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化	・体重増加抑制 ・肝細胞空胞化 ・肝細胞脂肪化	・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	・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
	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

§：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（膣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。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。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（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。

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、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 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 の発現頻度の増加が認められた。

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 25 mg/kg 体重/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）

（４）発生毒性試験（ウサギ②）＜参考資料＞[4]

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）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）投与して、発生毒性試験が実施された。

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。（参照 2）

１３．遺伝毒性試験

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、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。

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、ヘキサコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

[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。

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	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	1～200 μg/ﾃﾞｨｽｸ (+/－S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株）	1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Escherichia coli* (WP2*uvrA* pKM101 株)	1.6～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/－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) (骨髄細胞)	75 及び 120 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髄を採取)	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

+/－S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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 30 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）

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	***S. typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ***Escherichia coli*** (WP2*uvrA* pKM101 株)	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、WP2*uvrA* 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)	陰性
	代謝物L	復帰突然変異試験	***S. typhimurium*** (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	***Salmonella typhimurium*** (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ***Escherichia coli*** (WP2*uvrA* 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*uvrA* pKM101 株) 1.6～5,000 μg/プレート (+S9)	陰性

+/－S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（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（ラット）

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が用いられた。

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、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。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。

ヘキサコナゾールのテストステロン産生に対する IC_{50} 値は 7～20 μM であり、ケトコナゾールの IC_{50} 値（0.1～0.2 μM）と比べて高値を示した。（参照 2）

（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（ラット及びヒト）

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

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。

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、プロゲステロン及び 17α ヒドロキシプロゲステロンを増加させた。

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（IC_{50}：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害活性が小さく（IC_{50} 値：30 及び 500 μM）、代謝物 L はテストステロン産生に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、ヘキサコナゾールはテストステロン産生を減少させた（IC_{50} 値：7 μM）。

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。

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（IC_{50} 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ターゼ活性には影響を及ぼさなかった。

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。

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下させると考えられた。

In vitro 試験の結果から、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えられた。（参照 2、5、6）

Ⅲ．食品健康影響評価

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した。

^{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%、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%、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、雌の尿中では代謝物 C の抱合体が多く認められた。

^{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 10.1%TRR 認められた。

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。代謝物 C、D 及び I は全て定量限界未満であった。

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）、肝臓（重量増加、肝細胞脂肪化等）及び副腎（皮質空胞化：ラット）に認められた。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。

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、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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ゾールの代謝物 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。

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られる毒性影響等は表 32 にそれぞれ示されている。

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

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（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/日を下回ることはないと考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/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ADIと設定した。

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体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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

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
（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
（不確実係数）	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
（不確実係数）	100

（参照 3～4）

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

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	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 雄：0、4.03、41.0、420 雌：0、4.57、44.8、433		2.5	雄：4.03 雌：44.8 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：4.03 雌：4.57 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
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.47、4.58、47.0 雌：0、0.61、6.09、60.5		雄：4.7 雌：6.1 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 (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：0.47 雌：6.09 雌雄：肝細胞脂肪化等 (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)	雄：0.47 雌：0.61 雄：肝脂肪化（肝細胞空胞化、び漫性/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 (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	0、20、100、1,000 ppm P 雄:0、2.21、11.2、111 P 雌:0、2.36、11.8、116 F_1 雄：0、2.03、		P：1 F_1：5	P 雄：11.2 P 雌：11.8 F_1 雄：10.2 F_1 雌：10.5 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂	P 雄：2.21 P 雌：2.36 F1 雄：2.03 F1 雌：3.72 親動物 雌雄：肝細胞空胞化、肝

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	参考 (農薬抄録)
		10.2、105 F_1 雌：0、3.72、10.5、108			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）	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、頚肋等 (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 (発がん性は認められない)	雄：4.66 雌：5.94 雌雄：小葉中心性肝細胞脂肪化等	雄：4.66 雌：5.94 雄：体重増加抑制、肝重量増加、小葉中心性肝脂肪化等 雌：摂餌量減少、肝重量

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	参考 (農薬抄録)
						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)
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、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	NOAEL：2 UF：100	NOAEL：0.47 SF：100	NOAEL：0.47 SF：100

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	参考 (農薬抄録)
			ADI：0.005	cRfD：0.02	ADI：0.0047	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

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量　cRfD：慢性参照用量
－：無毒性量は設定できなかった。
[1]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
[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。

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	雄：25 雄：歩行異常、行動異常及び体重減少/増加抑制
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

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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	(*RS*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1*H*-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*H*-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*H*-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*H*-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	

－：一般名なし。

＜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 ***N***-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

＜別紙 3：作物残留試験成績＞
(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	80$^{\mathrm{WP}}$ 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	80$^{\mathrm{WP}}$ 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	80$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	80$^{\mathrm{WP}}$ 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	80$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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	100$^{\mathrm{WP}}$ 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 ヘキサコナゾール 最高値	平均値	民間分析機関 最高値	平均値
もも （果皮） 1993 年度	1	100[WP] 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	100[WP] 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	100～120[WP] 散布	3	1			0.10	0.10
			3	3			0.06	0.06
			3	7			0.07	0.07
	1	100～120[WP] 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	100[WP] 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	100[WP] 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	100[WP] 散布	2	1	0.13	0.13		
			2	3	<0.05	<0.05		
			2	7	<0.05	<0.05		
	1	100[WP] 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	100[WP] 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	100[WP] 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	100[WP] 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	100[WP] 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

WP：水和剤。
/：分析せず。
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 を付した。

（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	80WP 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	100WP 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	80WP 散布	3	7	0.14	0.14	/	/
			3	14	0.13	0.12		
			3	21	0.14	0.14		
	1	80WP 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	80WP 散布	3	6 a	0.03	0.03	/	/
			3	13	0.04	0.04		
			3	20	0.03	0.04		
	1	80WP 散布	3	7	<0.02	<0.02	/	/
			3	14	<0.02	<0.02		
			3	21	<0.02	<0.02		

WP：水和剤。
/：分析せず。
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 を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（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		

WP：水和剤。
/：分析せず。
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 を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（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

WP：水和剤。
/：分析せず。
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 を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

（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	80WP 散布	2	30	/	/	<0.04	<0.04
			2	44	/	/	<0.04	<0.04
			2	89	/	/	<0.04	<0.04
	1	100WP 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	80WP 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14	/	/	<0.1	<0.1
			3	21	/	/	<0.1	<0.1
	1	80WP 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	80WP 散布	3	6 a	/	/	<0.1	<0.1
			3	13	/	/	<0.1	<0.1
			3	20	/	/	<0.1	<0.1
	1	80WP 散布	3	7	/	/	<0.1	<0.1
			3	14	/	/	<0.1	<0.1
			3	21	/	/	<0.1	<0.1

WP : 水和剤。
/ : 分析せず。
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 を付した。
・数値はヘキサコナゾール換算値を示す。

＜参照＞
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）
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 ジャパン株式会社、一部公表
3. JMPR : Hexaconazole: Pesticide residues in food: 1990 evaluations Toxicology.
4. US EPA: PP#0E03853. Hexaconazole (ANVIL 25 SC; ANVIL 25EC/OL) in or on imported Bananas. HED RISK Assessment. DP Barcode: D252487. PC Code: 128925. Submission #: S544138. Case#: 194111. 1999.
5. Ayub, M. and Levell, M. J.: Inhibition of testicular 17 alpha-hydroxylase and 17, 20-lyase but not 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase or 17beta-hydroxysteroid oxidoreductase by ketoconazole and other imidazole drugs. J. Steroid Biochem. 28: 521-531, 1987.
6. Cook, J. C., Klinefelter, G. R., Hardisty, J. F. and Sharpe, R. M.: Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. Crit. Rev. Toxicol., 29: 169-261, 1987.

参　考

トリアゾール
共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討において参考資料として利用するため、現時点で得られている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

目　次

＜審議の経緯＞

2012 年	2 月	14 日	第 14 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年	3 月	7 日	第 15 回農薬専門調査会評価第一部会
2012 年	8 月	24 日	第 85 回農薬専門調査会幹事会
2012 年	9 月	3 日	第 445 回食品安全委員会（報告）
2012 年	9 月	4 日	から 10 月 3 日まで　国民からのご意見・情報の募集
2012 年	10 月	11 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年	10 月	15 日	第 449 回食品安全委員会（報告）
2013 年	5 月	31 日	第 93 回農薬専門調査会幹事会
2013 年	7 月	25 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年	7 月	29 日	第 483 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

＜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	根岸友惠	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

（2012 年 4 月 1 日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田　清	吉田　緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	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	根岸友惠	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）	代田眞理子	森田　健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　真

＜第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　真

要　約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（イヌ、ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅰ．検討対象物質の概要

１．一般名

和名：1,2,4-トリアゾール
英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸
英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン
英名：Triazole alanine

２．化学名

1,2,4-トリアゾール（CAS No. 288-88-01）

IUPAC

和名： 1*H*-1,2,4-トリアゾール
英名： 1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸（CAS No. 28711-29-7）

IUPAC

和名： 1*H* -1,2,4-トリアゾール-1-イル-酢酸
英名： 1*H* -1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名： 1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン
英名： 1,2,4-triazolyl-3-alanine

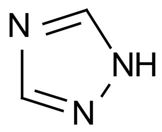
３．分子式

1,2,4-トリアゾール：$C_2H_3N_3$
トリアゾール酢酸：$C_4H_5N_3O_2$
トリアゾールアラニン：$C_5H_8N_4O_3$

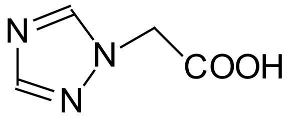
４．分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07
トリアゾール酢酸：127.10
トリアゾールアラニン: 172.14

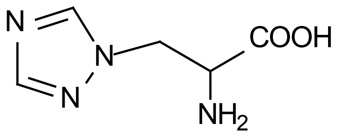
５．構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

６．経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壌中で生成される。トリアゾールアラニンは 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 年に JMPR で評価され ADI が設定された。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

Ⅱ－１．【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1、2）

各種運命試験［Ⅱ-1.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール」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、特に断りがない場合は 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80%と推定された。（参照 1）

表 1　投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

（２）ラット②

SD ラット（一群雄各 5 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1%TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55%TAR に、3 日後に 1.9%TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く（1.2 μg/g）、腎脂肪で最も低かった（0.48 μg/g）。

表 2　投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与経路	静脈内投与				経口投与
投与量 (mg/kg 体重)	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄各 4 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後 24 時間で胆汁中に約 12%TAR、尿中に 60～65%TAR 及び糞中に 3.5～4%TAR が排泄された。また組織に 14～18%TAR、消化管に 6～9%TAR の残留が認められた。（参照 1）

（３）ラット③

SD ラット（一群雄 10 匹）に ^{14}C-トリアゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の 95.3%は 1,2,4-トリアゾールであった。（参照 1）

２．急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。（参照 1、2）

表 3　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	SD ラット 一群雄 3 匹	$500<LD_{50}<5{,}000$		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5～20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	$200<LD_{50}<5{,}000$		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC_{50}（mg/ m^3） 2,050 mg/m^3		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m^3		参照した資料に記載なし

３．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson＆Kligman 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1）

４．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、100、500 及び 2,500 ppm：検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（２）90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm[1]：検体摂取量は表 5 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 5　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T_3及び T_4に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

[1] 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。

表 6　90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm		
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・TG 及び尿酸減少 ・網膜変性 ・脳絶対重量減少 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根） ・小脳組織の変性/壊死	・体重増加抑制 ・網膜変性 ・黄体のう胞 §1 ・脳絶対重量減少 §2 ・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大 ・運動量及び自発運動量減少 ・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）§1 ・小脳組織の変性/壊死
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：有意差はないが投与の影響と判断した。
§2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差がないが、投与の影響と判断した。

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量	雄	9	47	90	356
（mg/kg 体重/日）	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm（90 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（479 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm（161 mg/kg 体重/日）、雌で 3,000 ppm（663 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 9　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・粗毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少	・振戦 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・プルキンエ細胞減少
3,000 ppm 以上	・振戦 ・脳絶対重量減少 ・精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

5．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm[2]：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

[2] 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F_1世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F_1雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日未満、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日未満、F_1雌：18.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：36.2 mg/kg 体重/日、F_1雄：32.0 mg/kg 体重/日、F_1雌：37.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F_1雄：16.0 mg/kg 体重/日、F_1雄：18.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 11　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	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・精子数減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・小脳組織の変性/壊死 ・受胎率低下 ・着床数減少 ・卵巣重量増加 ・黄体数増加 ・子宮拡張		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	・異常精子増加 ・脳絶対重量減少	・黄体数減少 ・膣開口の遅れ
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

／：F1 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、25 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（４）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日では有意差なし）が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 1）

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（1,2,4-トリアゾール：0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16～24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形（腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 1）

６．遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（*Hgprt* 遺伝子）、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 12　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S.typhimurium（TA98、TA100、TA1535 TA1537 株）	100~7,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（*Hgprt* 遺伝子）	43.2~691 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球細胞	10.8~691 μg/mL	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

７．その他の試験

（１）エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを 10^{-5} mol/L で添加し、37℃で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。（参照 1）

（２）ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児（9.5 日齢）に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 μmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 μmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 μmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。（参照 1）

Ⅱ－２．【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ-2.］は、トリアゾール環を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾール酢酸」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、特に断りがない場合はトリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3～103.7%TAR、糞中に 1.2～7.4%TAR が排泄され、組織中に 0.8～3.1%TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。（参照 1）

（２）ラット②

ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し（詳細不明）、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 1）

表 13　急性毒性試験概要（トリアゾール酢酸）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、背彎姿勢 死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　14 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

４．遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2P、WP2P *uvrA* 株）	20~5,120 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	0.0801~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL（+/-S9）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅱ－３．【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験［Ⅱ-3.］は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-トリアゾールアラニン」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、特に断りがない場合はトリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど（雄：96.1～97.7%TAR、雌：92.0～99.0%TAR）が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3～7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022 μg/g 以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72～86 及び 8～19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69～89%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8～19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体（***N***-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に ^{14}C-トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4～97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6～18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82～93%TAR 及び糞中の 1～2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13～30%TAR はアセチル誘導体（***N***-acetyl-D,L-triazole alanine）であった。（参照 1）

２．急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた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 1）

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 ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

３．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（トリアゾールアラニン：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量 [3]増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Bor:WISW 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm：検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm

[3] 体重比重量を比重量という。

（370 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,680 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）2 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[4]＞

Bor:WISW 系ラット（一群雄 10 匹）を用いた飲水（トリアゾールアラニン：0、3,000 及び 10,000 ppm：それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm（1,490 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm：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れた。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm（850 mg/kg 体重/日）、雌で 8,000 ppm（345 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

４．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄各 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニン：0、500、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F_{1a} で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F_{2b} で同腹児重量の減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（929 mg/kg 体重/日）、児動物で 2,000 ppm（192 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 1）

（２）2 世代繁殖試験（ラット）　＜参考資料[5]＞

Wistar ラット（一群雄各 6 匹、雌 12 匹）を用いた混餌（トリアゾールアラニ

---

[4] 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。
[5] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm （1,000 mg/kg 体重/日[6]）、児動物で 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）、繁殖能に対して 2,500 ppm（250 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（３）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起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本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 1）

５．遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞（BALB/3T3）を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 19　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*E. coli* （pol A^{+}、pol A$_{1}^{-}$）	62.5~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Bacillus subtulis （H17、M45 株）	20~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
		ラット肝細胞	80~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株）	20~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

[6] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 3）。以下同じ

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1535 TA1537 株、TA1538 株）	20~12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	500~10,000 μg/0.1mL in water（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター細胞（CHO）	500~10,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
	細胞形質転換試験	マウス線維芽細胞 （BALB/3T3）	62.5~1,000 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス （匹数不明）	8,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
		CBC F1 マウス （匹数不明）	2,500、5,000 mg/kg 体重 （腹腔内投与）	陰性
		チャイニーズハムスター （匹数不明）	5,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。（参照 4～7）

１．フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用（*in vitro*）

SD ラットの培養胚（9.5 日齢；胚形成期（1～3 体節））にフルコナゾールを 125 μM 若しくはシトラールを 200 μM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7%及び 0.0%であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72%であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。（参照 4）

２．タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール（CYP26 阻害剤）を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と ***Tbx1*** 欠損型のマウス胚(9.5 日齢)を用いたリアルタイム PCR の結果、***Tbx1*** 欠損型の ***CYP26b1*** 及び ***CYP26c1*** の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚（9.5～10.5 日齢）を用いた ***CYP26a1***、***CYP26b1*** 及び ***CYP26c1*** の ***in situ*** ハイブリダイゼーション分析においても、***Tbx1*** 欠損型の ***CYP26a1***、***CYP26b1*** 及び ***CYP26c1*** の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24～48 時間培養されたニワトリ胚（ステージ 10 又は 14）では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは ***Tbx1*** 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の ***Raldh2*** の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の ***Hoxb1*** の発現が誘発された。

Tbx1 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、***Tbx1*** の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。（参照 5）

３．レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酢酸を強制経口（0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日；それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当）投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25%で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。（参照 6）

４．トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

　トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans*-レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。（参照 7）

Ⅳ. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

^{14}C で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80%TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

表 20　各試験における無毒性量（1,2,4-トリアゾール）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、7.8、37.9、212 雌：0、10.2、54.2、267	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：38 雌雄：体重増加抑制等	雄：37.9 雌：54.2 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、500、3,000、1,000/4,000 ppm 雄：0、16、33、183、210 雌：0、19、41、234、276	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：16 雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41 雌雄：体重増加抑制等
	2 世代繁殖試験	0、250、500、3,000 ppm* P 雄：0、15.4、30.9、189 P 雌：0、17.5、36.2、218 F_1雄：0、16.0、32.0 F_1雌：0、18.9、37.5	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物：毒性所見なし	親動物 雌雄：－ 児動物 雌雄：19 繁殖能：15 親動物 雌雄：体重増加抑制、脾臓重量減少等 児動物：体重減少、脾臓重量減少等 繁殖能：異常精子	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1雄：－ F_1雌：－ 児動物 P 雄：30.9 P 雌：36.2 F_1雄：32.0 F_1雌：37.5 親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少 児動物：毒性所見なし
	発生毒性試験	0、25、100	母動物、胎児：100 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：100 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)] JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30 母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－ 母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm 雄：0、9、47、90、356 雌：0、12、60、120、479	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：90 雌雄：精巣変性	雄：90 雌：479 雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
	90 日間亜急性毒性試験	0、500、1,000、3,000、6,000 ppm 雄：0、80、161、487、988 雌：0、105、215、663、1,350	雄：161 雌：633 雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄：80 雌雄： 精巣重量減少等	雄：161 雌：663 雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、臨床症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30 母動物：瀕死、体重増加抑制等 胎児：胎児体重減少、尿路奇形等

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。
＊：3,000 ppm 投与群では F_1児動物が十分に得られなかったため、F_1親は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20　各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1]		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28 日間亜急性毒性試験	雌雄：25、100、400	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし	雌雄：400 雌雄：毒性所見なし
		90 日間亜急性毒性試験	0、1,250、5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680	雄：90 雌：160	雄：370 雌：1,680
			雄：0、90、370、1,510 雌：0、160、400、1,680	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：WBC 減少 雌 TG 減少	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
		2 世代繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm	親動物：929 児動物：192	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199
			F0 雄：0、50、213、1,100 F0 雌：0、51、223、1,110 F1 雄：0、47、192、929 F1 雌：0、49、199、988	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少 （繁殖能に対する影響なし）
		発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：100 母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
	イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、3,200、8,000、20,000、ppm	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345	雄：850 雌：345
			雄：0、144、322、850 雌：0、150、345、902	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾール酢酸	ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5 雌雄:毒性所見なし	雄：788.3 雌：703.5 雌雄:毒性所見なし	雄：788 雌：704 雌雄:毒性所見なし
			雄：10.6、103、788 雌：10.1、97.2、704			

1）：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙１：検査値等略称＞

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン　*O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照＞

1 JMPR: “Triazole fungicide metabolites”, Pesticide Residues in food-2008 evaluations. PartⅡ. Toxicological. p437-490(2008)

2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)

3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)

4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332

5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410

6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al:Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derivered structures:A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226

7 Menegola E, Broccia ML,: Citral, Renzo FD, Giavini E:Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195