

## IX. 動植物および土壌等における代謝分解

### <標識化合物一覧表>

名称 (略称)	標識位置 (*)
標識ヘキサコナゾール	
標識ヘキサコナゾール	

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・ 処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																																								
M-01 (GLP)	動物 代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>投与方法： 単回経口投与 (1 mg/kg)</p> <p>試料採取： 血中濃度試験；投与後 2、4、6、8、12、16、 23、47 および 73 時間に 採血 組織中濃度試験；最高 血中濃度到達時点およ び消失半減期またはそ の近辺を含む 5 時点に 組織を採取</p> <p>検査項目： 血中濃度の測定、組織 中濃度の測定</p>	<p>・血中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>算定項目</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最高濃度到達時間</td> <td>10 時間</td> <td>6 時間</td> </tr> <tr> <td>消失半減期</td> <td>13 時間</td> <td>9 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>・組織中分布 組織中放射能の投与量に対する割合は、肝臓で最も高く、最高血中濃度到達時点において、雄で 7.1% TAR、雌で 5.4% TAR を示した。次いで肺で雄 0.53% TAR、雌 0.27% TAR、腎臓で雄 0.36% TAR、雌 0.47% TAR の割合であったが、その他の臓器で 0.2% TAR を超えるものはなかった。</p> <p>・組織からの放射能の消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="2">消失半減期 (時間)</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>副腎</td><td>10</td><td>7</td></tr> <tr><td>脳</td><td>13</td><td></td></tr> <tr><td>卵巣</td><td>-</td><td>9</td></tr> <tr><td>精巣</td><td>11</td><td>-</td></tr> <tr><td>心臓</td><td>11</td><td>9</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>12</td><td>10</td></tr> <tr><td>肝臓</td><td>11</td><td>9</td></tr> <tr><td>肺</td><td>12</td><td>16</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>10</td><td>9</td></tr> <tr><td>骨</td><td>10</td><td>10</td></tr> <tr><td>脂肪</td><td>14</td><td>9</td></tr> <tr><td>筋肉</td><td>10</td><td>9</td></tr> <tr><td>血液</td><td>12</td><td>9</td></tr> <tr><td>血漿</td><td>11</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	算定項目	雄	雌	最高濃度到達時間	10 時間	6 時間	消失半減期	13 時間	9 時間	組織	消失半減期 (時間)		雄	雌	副腎	10	7	脳	13		卵巣	-	9	精巣	11	-	心臓	11	9	腎臓	12	10	肝臓	11	9	肺	12	16	脾臓	10	9	骨	10	10	脂肪	14	9	筋肉	10	9	血液	12	9	血漿	11	10	(1989)	m-16
算定項目	雄	雌																																																												
最高濃度到達時間	10 時間	6 時間																																																												
消失半減期	13 時間	9 時間																																																												
組織	消失半減期 (時間)																																																													
	雄	雌																																																												
副腎	10	7																																																												
脳	13																																																													
卵巣	-	9																																																												
精巣	11	-																																																												
心臓	11	9																																																												
腎臓	12	10																																																												
肝臓	11	9																																																												
肺	12	16																																																												
脾臓	10	9																																																												
骨	10	10																																																												
脂肪	14	9																																																												
筋肉	10	9																																																												
血液	12	9																																																												
血漿	11	10																																																												

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・ 処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																																																			
M-02 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>投与方法： 単回経口投与（200 mg/kg）</p> <p>試料採取： 血中濃度試験；投与後 2、4、6、8、12、16、24、48 および 72 時間に採血 組織中濃度試験；最高血中濃度到達時点および消失半減期またはその近辺を含む 5 時点で組織を採取</p> <p>検査項目： 血中濃度の測定、組織中濃度の測定</p>	<p>・血中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>算定項目</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最高濃度到達時間</td> <td>6 時間</td> <td>2 時間</td> </tr> <tr> <td>消失半減期</td> <td>19 時間</td> <td>17 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>・組織中分布 組織中放射能の投与量に対する割合は、肝臓で最も高く、最高値は雄で 3.6%TAR、雌で 2.4%TAR を示した。次いで腎臓で雄 0.42%TAR、雌 0.24%TAR、肺で雄 0.22%TAR、雌 0.12%TAR の割合であったが、その他の臓器で 0.2%TAR を超えるものはなかった。</p> <p>・組織からの放射能の消失半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="2">消失半減期（時間）</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>副腎</td><td>14</td><td>18</td></tr> <tr><td>脳</td><td>10</td><td>10</td></tr> <tr><td>卵巣</td><td>-</td><td>15</td></tr> <tr><td>精巣</td><td>17</td><td>-</td></tr> <tr><td>心臓</td><td>16</td><td>17</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>14</td><td>18</td></tr> <tr><td>肝臓</td><td>19</td><td>21</td></tr> <tr><td>肺</td><td>17</td><td>21</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>13</td><td>24</td></tr> <tr><td>骨</td><td>12</td><td>27</td></tr> <tr><td>脂肪</td><td>10</td><td>21</td></tr> <tr><td>筋肉</td><td>10</td><td>19</td></tr> <tr><td>血液</td><td>18</td><td>21</td></tr> <tr><td>血漿</td><td>15</td><td>18</td></tr> </tbody> </table>	算定項目	雄	雌	最高濃度到達時間	6 時間	2 時間	消失半減期	19 時間	17 時間	組織	消失半減期（時間）		雄	雌	副腎	14	18	脳	10	10	卵巣	-	15	精巣	17	-	心臓	16	17	腎臓	14	18	肝臓	19	21	肺	17	21	脾臓	13	24	骨	12	27	脂肪	10	21	筋肉	10	19	血液	18	21	血漿	15	18	(1989)	m-21											
算定項目	雄	雌																																																																							
最高濃度到達時間	6 時間	2 時間																																																																							
消失半減期	19 時間	17 時間																																																																							
組織	消失半減期（時間）																																																																								
	雄	雌																																																																							
副腎	14	18																																																																							
脳	10	10																																																																							
卵巣	-	15																																																																							
精巣	17	-																																																																							
心臓	16	17																																																																							
腎臓	14	18																																																																							
肝臓	19	21																																																																							
肺	17	21																																																																							
脾臓	13	24																																																																							
骨	12	27																																																																							
脂肪	10	21																																																																							
筋肉	10	19																																																																							
血液	18	21																																																																							
血漿	15	18																																																																							
M-03 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>投与方法： 単回経口投与（1 mg/kg）</p> <p>試料採取： 排泄試験；尿および糞を毎日採取 全身オートラジオグラフィ試験；投与後 24 時間および 72 時間に屠殺 組織内分布試験；投与後 7 日に組織を採取</p> <p>検査項目： 排泄率の測定、全身オートラジオグラフィの作成、組織中放射能の測定</p>	<p>・排泄率（用量 1 mg/kg、投与後 7 日）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="5">投与量に対する割合（%）</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>ケージ洗浄液</th> <th>組織・残屍体</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>雄</td><td>42.8</td><td>52.7</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>96.7</td></tr> <tr><td>雌</td><td>66.4</td><td>29.0</td><td>0.6</td><td>0.4</td><td>96.4</td></tr> </tbody> </table> <p>・組織中放射能（用量 1 mg/kg、投与後 7 日） （放射能が認められた組織のみ記載）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>副腎皮質</td><td>0.03</td><td>&lt;0.01</td><td>0.01</td><td>&lt;0.01</td></tr> <tr><td>副腎髄質</td><td>0.01</td><td>&lt;0.01</td><td>0.01</td><td>&lt;0.01</td></tr> <tr><td>肝臓</td><td>0.01</td><td>0.09</td><td>&lt;0.01</td><td>0.02</td></tr> <tr><td>下垂体</td><td>0.02</td><td>&lt;0.01</td><td>0.02</td><td>&lt;0.01</td></tr> <tr><td>全血</td><td>&lt;0.01</td><td>0.03</td><td>&lt;0.01</td><td>&lt;0.01</td></tr> <tr><td>残屍体</td><td>&lt;0.01</td><td>0.50</td><td>&lt;0.01</td><td>0.33</td></tr> <tr><td>合計</td><td>-</td><td>0.64</td><td>-</td><td>0.36</td></tr> </tbody> </table> <p>μg/g：ヘキサゾール換算濃度 %TAR：投与量に対する割合（%）</p>	性別	投与量に対する割合（%）					尿	糞	ケージ洗浄液	組織・残屍体	合計	雄	42.8	52.7	0.6	0.6	96.7	雌	66.4	29.0	0.6	0.4	96.4	組織	雄		雌		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	副腎皮質	0.03	<0.01	0.01	<0.01	副腎髄質	0.01	<0.01	0.01	<0.01	肝臓	0.01	0.09	<0.01	0.02	下垂体	0.02	<0.01	0.02	<0.01	全血	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	残屍体	<0.01	0.50	<0.01	0.33	合計	-	0.64	-	0.36	(1984)	m-27
性別	投与量に対する割合（%）																																																																								
	尿	糞	ケージ洗浄液	組織・残屍体	合計																																																																				
雄	42.8	52.7	0.6	0.6	96.7																																																																				
雌	66.4	29.0	0.6	0.4	96.4																																																																				
組織	雄		雌																																																																						
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR																																																																					
副腎皮質	0.03	<0.01	0.01	<0.01																																																																					
副腎髄質	0.01	<0.01	0.01	<0.01																																																																					
肝臓	0.01	0.09	<0.01	0.02																																																																					
下垂体	0.02	<0.01	0.02	<0.01																																																																					
全血	<0.01	0.03	<0.01	<0.01																																																																					
残屍体	<0.01	0.50	<0.01	0.33																																																																					
合計	-	0.64	-	0.36																																																																					

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																																															
M-19 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサコナゾール 非標識ヘキサコナゾール</p> <p>投与方法： 14日間反復経口投与(1 mg/kg/日) 単回経口投与(1 mg/kg)</p> <p>試料採取： 排泄試験；反復投与および単回投与でそれぞれ最終投与後7日間(24時間毎)又は3日間(24時間毎)に尿および糞を採取、また7日目又は3日目にケージ洗浄液を回収</p> <p>組織内分布試験；反復投与では最終投与後7日に組織を採取</p> <p>検査項目： 排泄率の測定、組織中放射能量の測定、排出傾向の比較、代謝物プロファイルの比較</p>	<p>・排泄率(反復投与 用量 1 mg/kg、最終投与後 7日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="4">投与量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>ケージ洗浄液</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>40.8</td> <td>55.2</td> <td>0.2</td> <td>96.2</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>63.5</td> <td>35.0</td> <td>0.4</td> <td>98.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>・組織中放射能量(反復投与 用量 1 mg/kg、最終投与後 7日) (放射能が認められた組織のみ記載)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>0.02</td> <td>0.12</td> <td>&lt;0.01</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.01</td> <td>0.01</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>腎周囲脂肪</td> <td>0.01</td> <td>-</td> <td>&lt;0.01</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>残屍体</td> <td>&lt;0.01</td> <td>1.46</td> <td>&lt;0.01</td> <td>0.84</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>-</td> <td>1.61</td> <td>-</td> <td>0.87</td> </tr> </tbody> </table> <p>μg/g：ヘキサコナゾール換算濃度 %TAR：投与量に対する割合</p> <p>・排泄傾向の比較 雌雄ラットにおける尿中および糞中への排泄量を反復投与群(本試験の結果)と単回投与群(資料 No.M-03)とで比較した結果、雌雄ともに類似の排出傾向を示した。</p> <p>・代謝物プロファイル TLCにより比較した結果、反復投与群と単回投与群において、類似した代謝プロファイルを示した。</p>	性別	投与量に対する割合 (%)				尿	糞	ケージ洗浄液	合計	雄	40.8	55.2	0.2	96.2	雌	63.5	35.0	0.4	98.9	組織	雄		雌		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	肝臓	0.02	0.12	<0.01	0.02	腎臓	0.01	0.01	<0.01	<0.01	腎周囲脂肪	0.01	-	<0.01	-	残屍体	<0.01	1.46	<0.01	0.84	合計	-	1.61	-	0.87	(1988)	m-32										
性別	投与量に対する割合 (%)																																																																				
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計																																																																	
雄	40.8	55.2	0.2	96.2																																																																	
雌	63.5	35.0	0.4	98.9																																																																	
組織	雄		雌																																																																		
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR																																																																	
肝臓	0.02	0.12	<0.01	0.02																																																																	
腎臓	0.01	0.01	<0.01	<0.01																																																																	
腎周囲脂肪	0.01	-	<0.01	-																																																																	
残屍体	<0.01	1.46	<0.01	0.84																																																																	
合計	-	1.61	-	0.87																																																																	
M-04 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサコナゾール</p> <p>投与方法： 単回経口投与(200 mg/kg)</p> <p>試料採取： 排泄試験；尿および糞を毎日採取 全身オートラジオグラフィ試験；投与後24時間および72時間に屠殺 組織内分布試験；投与後7日に組織を採取</p> <p>検査項目： 排泄率の測定、全身オートラジオグラフィの作成、組織中放射能量の測定</p>	<p>・排泄率(用量 200 mg/kg、投与後 7日)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="4">投与量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>ケージ洗浄液</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>42.2</td> <td>51.9</td> <td>0.8</td> <td>94.9</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>65.0</td> <td>32.4</td> <td>0.6</td> <td>98.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>・組織中放射能量(用量 200 mg/kg、投与後 7日) (放射能が認められた組織のみ記載)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> <th>μg/g</th> <th>%TAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>2.36</td> <td>0.07</td> <td>0.73</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>脂肪組織</td> <td>1.12</td> <td>-</td> <td>0.80</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>全血</td> <td>&lt;0.50</td> <td>0.01</td> <td>&lt;0.46</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>0.80</td> <td>-</td> <td>&lt;0.57</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>0.45</td> <td>&lt;0.01</td> <td>&lt;0.19</td> <td>&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>残屍体*</td> <td>1.37</td> <td>0.62</td> <td>1.14</td> <td>0.49</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>-</td> <td>0.70</td> <td>-</td> <td>0.51</td> </tr> </tbody> </table> <p>μg/g：ヘキサコナゾール換算濃度 %TAR：投与量に対する割合 (%) *：残屍体には脂肪組織および全血が含まれる。</p>	性別	投与量に対する割合 (%)				尿	糞	ケージ洗浄液	合計	雄	42.2	51.9	0.8	94.9	雌	65.0	32.4	0.6	98.0	組織	雄		雌		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	肝臓	2.36	0.07	0.73	0.02	脂肪組織	1.12	-	0.80	-	全血	<0.50	0.01	<0.46	0.01	血漿	0.80	-	<0.57	-	脾臓	0.45	<0.01	<0.19	<0.01	残屍体*	1.37	0.62	1.14	0.49	合計	-	0.70	-	0.51	(1986)	m-37
性別	投与量に対する割合 (%)																																																																				
	尿	糞	ケージ洗浄液	合計																																																																	
雄	42.2	51.9	0.8	94.9																																																																	
雌	65.0	32.4	0.6	98.0																																																																	
組織	雄		雌																																																																		
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR																																																																	
肝臓	2.36	0.07	0.73	0.02																																																																	
脂肪組織	1.12	-	0.80	-																																																																	
全血	<0.50	0.01	<0.46	0.01																																																																	
血漿	0.80	-	<0.57	-																																																																	
脾臓	0.45	<0.01	<0.19	<0.01																																																																	
残屍体*	1.37	0.62	1.14	0.49																																																																	
合計	-	0.70	-	0.51																																																																	

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・ 処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																																										
M-05 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>投与方法： 14日間反復経口投与 (1 mg/kg/日)</p> <p>試料採取： 最終投与後 24 時間および 48 時間に屠殺</p> <p>検査項目： 全身オートラジオグラムの作成</p>	<p>・全身オートラジオグラムによる組織内分布の観察 雄ラットにおいて認められた放射能は雌ラットよりもやや高かったが、組織内分布は雌雄ラットにおいてほぼ同様の傾向を示した。最終投与後 24 時間では、大部分の放射能が小腸および大腸内容物中に認められた。組織では副腎に高濃度の放射能が認められ、そのほとんどが皮質に認められた。肝臓、腎臓（主として腎乳頭）および肺（巣状に分布）にも少量の放射能が認められた。最終投与後 48 時間には、残存放射能のほぼ全部が腸管に認められ、副腎、肝臓および肺に認められた量は極めて少量であった。以上の結果から、反復経口投与したラットにおいて、ヘキサゾールまたは代謝物の組織への顕著な残留は認められないことが示された。</p>	(1988)	m-42																																																										
M-06 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール、 標識ヘキサゾール（標識位置の選定理由は最後頁に記載）</p> <p>投与方法： 排泄試験；単回経口投与（100 および 200 mg/kg） 胆汁排泄試験；単回経口投与（200 mg/kg）</p> <p>試料採取： 排泄試験；尿および糞を 24 時間毎に採取 胆汁排泄試験；胆汁、尿および糞を 24 時間毎に採取</p> <p>検査項目： 排泄率の測定、代謝物の同定</p>	<p>・排泄率（用量 100 mg/kg、投与後 72 時間）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識化合物</th> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="3">投与量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>雄</td> <td>35.3</td> <td>55.2</td> <td>90.5</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>62.4</td> <td>32.5</td> <td>94.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>雄</td> <td>48.9</td> <td>42.5</td> <td>91.4</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>63.5</td> <td>28.4</td> <td>91.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>・胆汁排泄率（用量 200 mg/kg、投与後 72 時間）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識化合物</th> <th rowspan="2">性別</th> <th colspan="4">投与量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>胆汁</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>雄</td> <td>81.2</td> <td>16.1</td> <td>9.6</td> <td>106.9</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>41.2</td> <td>41.0</td> <td>13.8</td> <td>96.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">標識体</td> <td>雄</td> <td>74.9</td> <td>16.3</td> <td>4.4</td> <td>95.6</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>46.6</td> <td>34.6</td> <td>7.8</td> <td>89.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>・代謝物 尿中には未変化のヘキサゾール [A] のほかに代謝物として、 が認められた。また胆汁中には、ヘキサゾール [A]、 の が認められた。</p> <p>・代謝経路</p>	標識化合物	性別	投与量に対する割合 (%)			尿	糞	合計	標識体	雄	35.3	55.2	90.5	雌	62.4	32.5	94.9	標識体	雄	48.9	42.5	91.4	雌	63.5	28.4	91.9	標識化合物	性別	投与量に対する割合 (%)				胆汁	尿	糞	合計	標識体	雄	81.2	16.1	9.6	106.9	雌	41.2	41.0	13.8	96.0	標識体	雄	74.9	16.3	4.4	95.6	雌	46.6	34.6	7.8	89.0	(1988)	m-46
標識化合物	性別	投与量に対する割合 (%)																																																														
		尿	糞	合計																																																												
標識体	雄	35.3	55.2	90.5																																																												
	雌	62.4	32.5	94.9																																																												
標識体	雄	48.9	42.5	91.4																																																												
	雌	63.5	28.4	91.9																																																												
標識化合物	性別	投与量に対する割合 (%)																																																														
		胆汁	尿	糞	合計																																																											
標識体	雄	81.2	16.1	9.6	106.9																																																											
	雌	41.2	41.0	13.8	96.0																																																											
標識体	雄	74.9	16.3	4.4	95.6																																																											
	雌	46.6	34.6	7.8	89.0																																																											

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・ 処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																	
M-07-1 (GLP)	植物 代謝	りんご	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール、 標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法： 3回噴霧散布（46 およ び 51 日間隔）、処理総 量 243 g ai/ha</p> <p>試料採取： 最終処理後 33 日（成熟 期）にりんご果実を採 取し、果皮、果肉およ び種子に分画</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度の測 定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能（TRR）濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識 化合物</th> <th colspan="4">TRR 濃度 (mg/kg) *</th> </tr> <tr> <th>果皮</th> <th>果肉</th> <th>種子</th> <th>果実 全体**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>標識体</td> <td>0.408</td> <td>0.025</td> <td>0.039</td> <td>0.127</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.358</td> <td>0.028</td> <td>0.138</td> <td>0.111</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：ヘキサゾール換算値 **：各試料の重量比から計算</p> <p>・果実全体中のヘキサゾールおよび代謝物</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>濃度*</th> <th>%TRR</th> <th>濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘキサゾール [A]</td> <td>52.6</td> <td>0.067</td> <td>48.4</td> <td>0.054</td> </tr> </tbody> </table> <p>%TRR：総残留放射能に対する割合 *：ヘキサゾール換算値 (mg/kg) -：標識位置より該当しない</p>	標識 化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *				果皮	果肉	種子	果実 全体**	標識体	0.408	0.025	0.039	0.127	標識体	0.358	0.028	0.138	0.111	化合物	標識		標識		%TRR	濃度*	%TRR	濃度	ヘキサゾール [A]	52.6	0.067	48.4	0.054	(1986)	m-55
標識 化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *																																						
	果皮	果肉	種子	果実 全体**																																			
標識体	0.408	0.025	0.039	0.127																																			
標識体	0.358	0.028	0.138	0.111																																			
化合物	標識		標識																																				
	%TRR	濃度*	%TRR	濃度																																			
ヘキサゾール [A]	52.6	0.067	48.4	0.054																																			

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																				
M-07-2 (GLP)	植物代謝	りんご	<p>供試化合物： 標識ヘキサコナゾール、 標識ヘキサコナゾール</p> <p>処理方法： 3回噴霧散布 (46 および 51 日間隔)、処理総量 243 g ai/ha</p> <p>試料採取： 最終処理後 33 日 (成熟期) にりんご果実採取 (資料 No. M-07 で得られた試料を 24~36 カ月間冷凍保存した試料を使用)</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <tr> <th>標識化合物</th> <th>果実全体の TRR 濃度* (mg/kg)</th> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.12</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.04</td> </tr> </table> <p>*:ヘキサコナゾール換算値</p> <p>・果実全体中のヘキサコナゾールおよび代謝物</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化 物</th> <th colspan="2">標 識</th> <th colspan="2">標 識</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>濃度*</th> <th>%TRR</th> <th>濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘキサコナゾール [A]</td> <td>49.4</td> <td>0.060</td> <td>39.8</td> <td>0.016</td> </tr> </tbody> </table> <p>%TRR: 総残留放射能に対する割合 *:ヘキサコナゾール換算値 (mg/kg) NA: 分析せず</p> <p>・代謝経路</p>	標識化合物	果実全体の TRR 濃度* (mg/kg)	標識体	0.12	標識体	0.04	化 物	標 識		標 識		%TRR	濃度*	%TRR	濃度	ヘキサコナゾール [A]	49.4	0.060	39.8	0.016	(1989)	m-63
標識化合物	果実全体の TRR 濃度* (mg/kg)																									
標識体	0.12																									
標識体	0.04																									
化 物	標 識		標 識																							
	%TRR	濃度*	%TRR	濃度																						
ヘキサコナゾール [A]	49.4	0.060	39.8	0.016																						
M-08-1 (GLP)	植物代謝	ぶどう	<p>供試化合物： 標識ヘキサコナゾール、 標識ヘキサコナゾール</p> <p>処理方法： 3回噴霧散布 (27 および 30 日間隔)、処理量総量 214~255 g ai/ha</p> <p>試料採取： 最終処理後 21 日にぶどう果実を採取し、果肉 (果皮を含む) および種子に分画</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">標識化合物</th> <th colspan="3">TRR 濃度 (mg/kg) *</th> </tr> <tr> <th>果皮 (果肉を含む)</th> <th>種子</th> <th>果実全体**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>標識体</td> <td>0.118</td> <td>0.45</td> <td>0.128</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.054</td> <td>0.166</td> <td>0.057</td> </tr> </tbody> </table> <p>*:ヘキサコナゾール換算値 **:抽出液から計算</p> <p>・ぶどう果実中のヘキサコナゾールおよび代謝物 未変化のヘキサコナゾールは、果肉 (果皮を含む) 中に 24~26%TRR (%TRR: 総残留放射能に対する割合) 存在したが、種子中には検出されなかった。これら試料中に、同定された代謝物は見つけれなかった。</p>	標識化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *			果皮 (果肉を含む)	種子	果実全体**	標識体	0.118	0.45	0.128	標識体	0.054	0.166	0.057	(1985)	m-69					
標識化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *																									
	果皮 (果肉を含む)	種子	果実全体**																							
標識体	0.118	0.45	0.128																							
標識体	0.054	0.166	0.057																							

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																								
M-08-2 (GLP)	植物代謝	ぶどう	<p>供試化合物： 標識ヘキサコナゾール、 標識ヘキサコナゾール</p> <p>処理方法： 3回噴霧散布 (27 および 30 日間隔)、処理量 総量 214~255 g ai/ha</p> <p>試料採取： 最終処理後 21 日にぶどう果実を採取し、果肉 (果皮を含む) および種子に分画 (資料 No. M-09 で得られた試料を約 1 年間冷凍保存した試料を使用)。 最終処理後 1 年経過後もぶどう果実を採取し、果肉 (果皮を含む) および種子に分画</p> <p>検査項目： 総残留放射能濃度の測定、代謝物の検索</p>	<p>・総残留放射能 (TRR) 濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">最終処理からの経過時間</th> <th rowspan="2">標識化合物</th> <th colspan="3">TRR 濃度 (mg/kg) *</th> </tr> <tr> <th>果皮 (果肉を含む)</th> <th>種子</th> <th>果実全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">21 日</td> <td>標識体</td> <td>0.087</td> <td>0.27</td> <td>0.094</td> </tr> <tr> <td>標識体</td> <td>0.096</td> <td>0.22</td> <td>0.100</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1 年</td> <td>標識体</td> <td>0.004</td> <td>0.008</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>標体</td> <td colspan="3">定量限界未満</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: ヘキサコナゾール換算値</p> <p>・果実全体中のヘキサコナゾールおよび代謝物</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="2">標識</th> <th colspan="2">標識</th> </tr> <tr> <th>%TRR</th> <th>濃度*</th> <th>%TRR</th> <th>濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘキサコナゾール [A]</td> <td>13.7</td> <td>0.013</td> <td>15.4</td> <td>0.015</td> </tr> </tbody> </table> <p>%TRR: 総残留放射能に対する割合 *: ヘキサコナゾール換算値 (mg/kg) &lt;LOQ: 定量限界未満</p> <p>NA: 標識体のみ 2 回目抽出を行った。</p> <p>・代謝経路</p>	最終処理からの経過時間	標識化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *			果皮 (果肉を含む)	種子	果実全体	21 日	標識体	0.087	0.27	0.094	標識体	0.096	0.22	0.100	1 年	標識体	0.004	0.008	0.004	標体	定量限界未満			化合物	標識		標識		%TRR	濃度*	%TRR	濃度	ヘキサコナゾール [A]	13.7	0.013	15.4	0.015	(1987)	m-75
最終処理からの経過時間	標識化合物	TRR 濃度 (mg/kg) *																																												
		果皮 (果肉を含む)	種子	果実全体																																										
21 日	標識体	0.087	0.27	0.094																																										
	標識体	0.096	0.22	0.100																																										
1 年	標識体	0.004	0.008	0.004																																										
	標体	定量限界未満																																												
化合物	標識		標識																																											
	%TRR	濃度*	%TRR	濃度																																										
ヘキサコナゾール [A]	13.7	0.013	15.4	0.015																																										
M-09	土壌代謝	好氣的 湛水 土壌	本剤は、水田において使用されないため、試験成績を省略した。 (なお資料 No. M-10 には、一部好氣的湛水土壌運命の試験成績が含まれている。)			m-85																																								



資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																																																																															
M-10 (GLP)	土壌代謝	好氣的土壌	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール、 標識ヘキサゾール</p> <p>供試土壌： 砂壤土、壤質砂土、シルト質埴壤土</p> <p>処理方法・試験条件： 土壌表面に供試化合物を濃度 100 g ai/ha で処理した後、好氣的条件または湛水条件下、20℃の暗所でインキュベート。また、異なる温度条件 (30℃)、処理量 (500 g ai/ha) や滅菌の分解への影響についても調べた。</p> <p>試料採取： 最大処理後 40 週まで採取。</p> <p>検査項目： 揮発性物質 (<math>^{14}\text{CO}_2</math>) 測定、半減期算出、分解物検索</p>	<p>・ <math>^{14}\text{CO}_2</math> 生成量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>処理量 (g/ha)</th> <th>温度 (°C)</th> <th>インキュベーション条件</th> <th>処理後週</th> <th>%TAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">標識ヘキサゾール</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>砂壤土、好氣</td> <td>40</td> <td>39.4</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>砂壤土、湛水</td> <td>40</td> <td>17.3</td> </tr> <tr> <td colspan="5">標識ヘキサゾール</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>砂壤土、好氣</td> <td>40</td> <td>15.7</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>砂壤土、湛水</td> <td>40</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>500</td> <td>20</td> <td>砂壤土、好氣</td> <td>40</td> <td>5.6</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>砂壤土、滅菌</td> <td>12</td> <td>&lt;0.1</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>30</td> <td>砂壤土、好氣</td> <td>40</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>壤質砂土、好氣</td> <td>40</td> <td>12.8</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>シルト質埴壤土、好氣</td> <td>40</td> <td>29.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ ヘキサゾールの推定半減期</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th>処理量 (g/ha)</th> <th>温度 (°C)</th> <th>インキュベーション条件</th> <th>半減期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>砂壤土</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>好氣</td> <td>7 週</td> </tr> <tr> <td>壤質砂土</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>好氣</td> <td>34 週</td> </tr> <tr> <td>シルト質埴壤土</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>好氣</td> <td>12 週</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>湛水</td> <td>20 週</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>100</td> <td>30</td> <td>好氣</td> <td>20 週</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>500</td> <td>20</td> <td>好氣</td> <td>10 週</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ 検出された分解物</p> <p>・ 代謝経路</p>	処理量 (g/ha)	温度 (°C)	インキュベーション条件	処理後週	%TAR	標識ヘキサゾール					100	20	砂壤土、好氣	40	39.4	100	20	砂壤土、湛水	40	17.3	標識ヘキサゾール					100	20	砂壤土、好氣	40	15.7	100	20	砂壤土、湛水	40	1.4	500	20	砂壤土、好氣	40	5.6	100	20	砂壤土、滅菌	12	<0.1	100	30	砂壤土、好氣	40	2.7	100	20	壤質砂土、好氣	40	12.8	100	20	シルト質埴壤土、好氣	40	29.0	土壌	処理量 (g/ha)	温度 (°C)	インキュベーション条件	半減期	砂壤土	100	20	好氣	7 週	壤質砂土	100	20	好氣	34 週	シルト質埴壤土	100	20	好氣	12 週	砂壤土	100	20	湛水	20 週	砂壤土	100	30	好氣	20 週	砂壤土	500	20	好氣	10 週	(1988)	m-86
処理量 (g/ha)	温度 (°C)	インキュベーション条件	処理後週	%TAR																																																																																																	
標識ヘキサゾール																																																																																																					
100	20	砂壤土、好氣	40	39.4																																																																																																	
100	20	砂壤土、湛水	40	17.3																																																																																																	
標識ヘキサゾール																																																																																																					
100	20	砂壤土、好氣	40	15.7																																																																																																	
100	20	砂壤土、湛水	40	1.4																																																																																																	
500	20	砂壤土、好氣	40	5.6																																																																																																	
100	20	砂壤土、滅菌	12	<0.1																																																																																																	
100	30	砂壤土、好氣	40	2.7																																																																																																	
100	20	壤質砂土、好氣	40	12.8																																																																																																	
100	20	シルト質埴壤土、好氣	40	29.0																																																																																																	
土壌	処理量 (g/ha)	温度 (°C)	インキュベーション条件	半減期																																																																																																	
砂壤土	100	20	好氣	7 週																																																																																																	
壤質砂土	100	20	好氣	34 週																																																																																																	
シルト質埴壤土	100	20	好氣	12 週																																																																																																	
砂壤土	100	20	湛水	20 週																																																																																																	
砂壤土	100	30	好氣	20 週																																																																																																	
砂壤土	500	20	好氣	10 週																																																																																																	
M-11	土壌代謝	嫌氣的土壌	<p>土壌吸着試験の結果、ヘキサゾールの有機炭素吸着係数 (<math>K_{F^{adsoc}}</math>) が 500 を超えたため、試験成績を省略した。</p>			m-96																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																			
M-12 (PC-11) (GLP)	加水 分解	滅菌 緩衝液	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法・試験条件： pH 5、7 および 9 の緩衝液を用いて、試験濃度 10 mg/L の反応溶液を調製し、25℃、暗条件下で 30 日間インキュベート。</p> <p>試料採取： 0、7、14 および 30 日後</p> <p>検査項目： 半減期算出、分解物検索</p>	<p>・半減期 ヘキサゾールは、pH 5、7 および 9 において、25℃で 30 日間安定であったため、半減期は算出できなかった。</p> <p>・分解物</p>	(1984)	m-97																			
M-13 (PC-12) (GLP)	水中 光分解	滅菌 緩衝液	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法・試験条件： pH 7 の緩衝液に試験濃度が 10 mg/L になるように供試化合物のメタノール溶液を添加し、50℃で 10 日間キネノール光(光強度 <math>2 \times 10^{-3}</math> W/cm<sup>2</sup>/nm (波長 365 nm)) を連続照射。</p> <p>試料採取： 0 および 10 日後</p> <p>検査項目： 半減期算出、分解物検索</p>	<p>・半減期 ヘキサゾールは、10 日間の光照射でまったく分解されなかったため、半減期は算出できなかった。</p> <p>・分解物</p>	(1984)	m-99																			
M-14 (PC-13) (GLP)	水中 光分解	滅菌 自然水	<p>供試化合物： ヘキサゾール (非標識)</p> <p>処理方法・試験条件： 河川水 (pH 7.46) に試験濃度が 2 mg/L になるように供試化合物のメタノール溶液を添加し、25℃で 7 日間キネノール光(光強度 40.2 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)) を連続照射。</p> <p>試料採取： 0、1、2、3、4、5 および 7 日後</p> <p>検査項目： 半減期算出</p>	<p>・ヘキサゾール量の推移</p> <table border="1" data-bbox="734 1394 1284 1542"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験区</th> <th colspan="4">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>0 日</th> <th>1 日</th> <th>3 日</th> <th>7 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>光照射区</td> <td>100</td> <td>89.8</td> <td>84.7</td> <td>61.4</td> </tr> <tr> <td>暗対照区</td> <td>100</td> <td>101</td> <td>96.5</td> <td>105</td> </tr> </tbody> </table> <p>・消失半減期 光照射区 10.42 日 (<math>r^2 = 0.90</math>) 東京・春の自然太陽光換算 53.9 日</p>	試験区	処理量に対する割合 (%)				0 日	1 日	3 日	7 日	光照射区	100	89.8	84.7	61.4	暗対照区	100	101	96.5	105	(2001)	m-101
試験区	処理量に対する割合 (%)																								
	0 日	1 日	3 日	7 日																					
光照射区	100	89.8	84.7	61.4																					
暗対照区	100	101	96.5	105																					

資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																																							
M-15 (PC-14) (GLP)	水中 光分解	滅菌 自然水	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール、 標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法・試験条件： 湖水 (pH 6.53) に試験濃度が 2~4 mg/L になるように供試化合物のアセトニトリル溶液を添加し、25℃で 28 日間キソアークランプ光 (光強度 27 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)) を連続照射。</p> <p>試料採取： 0、1、3、7、10、14、18 および 28 日後</p> <p>検査項目： 半減期算出、分解物検索</p>	<p>・ヘキサゾールおよび分解物の推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">処理量に対する割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>試料採取時点</th> <th>7 日</th> <th>14 日</th> <th>28 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>標識</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヘキサゾール [A]</td> <td>84.5</td> <td>40.4</td> <td>34.7</td> </tr> <tr> <td>ヘキサゾール [A]</td> <td>79.5</td> <td>20.1</td> <td>55.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>・消失半減期 東京・春の自然太陽光換算 89.3 日 (<math>r^2 = 0.78</math>)</p> <p>・分解経路</p>		処理量に対する割合 (%)			試料採取時点	7 日	14 日	28 日	標識				ヘキサゾール [A]	84.5	40.4	34.7	ヘキサゾール [A]	79.5	20.1	55.5	(2006)	m-104																			
	処理量に対する割合 (%)																																												
試料採取時点	7 日	14 日	28 日																																										
標識																																													
ヘキサゾール [A]	84.5	40.4	34.7																																										
ヘキサゾール [A]	79.5	20.1	55.5																																										
M-16 (GLP)	土壌吸着脱着	英国 土壌	<p>供試化合物： 標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法・試験条件： 吸着試験；4 種類の土壌 (乾土 2 g 相当) に、被験物質濃度 0.05、0.1、0.2、0.4、0.5 µg/mL の 0.01 M 塩化カルシウム溶液 (20 mL) を加え、20℃で 24 時間振盪 (平衡化)。 脱着試験；24、48 および 72 時間後に上清 10 mL を採取して、等量の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加して再度振盪。</p> <p>検査項目： フイソトリック土壌吸着係数 (<math>K_F^{ads}</math>) および脱着係数 (<math>K_d</math>) の測定</p>	<p>・土壌吸着係数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th><math>K_F^{ads}</math></th> <th><math>K_F^{ads,om}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>粗砂</td> <td>13</td> <td>1625</td> </tr> <tr> <td>壤質砂土</td> <td>13</td> <td>684</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>21</td> <td>795</td> </tr> <tr> <td>埴土</td> <td>44</td> <td>821</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>K_F^{ads}</math>：フイソトリック等温式より求めた土壌吸着係数 <math>K_F^{ads,om}</math>：有機物含有率 (%) で補正した土壌吸着係数</p> <p>・土壌脱着係数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Kd</th> </tr> <tr> <th>脱着段階</th> <th>1 回</th> <th>2 回</th> <th>3 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>粗砂</td> <td>28~51</td> <td>35~72</td> <td>44~71</td> </tr> <tr> <td>壤質砂土</td> <td>20~34</td> <td>27~45</td> <td>26~45</td> </tr> <tr> <td>砂壤土</td> <td>35~51</td> <td>41~66</td> <td>42~64</td> </tr> <tr> <td>埴土</td> <td>70~103</td> <td>80~127</td> <td>84~319</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kd：土壌脱着係数</p>	土壌	$K_F^{ads}$	$K_F^{ads,om}$	粗砂	13	1625	壤質砂土	13	684	砂壤土	21	795	埴土	44	821		Kd			脱着段階	1 回	2 回	3 回	粗砂	28~51	35~72	44~71	壤質砂土	20~34	27~45	26~45	砂壤土	35~51	41~66	42~64	埴土	70~103	80~127	84~319	(1989)	m-109
土壌	$K_F^{ads}$	$K_F^{ads,om}$																																											
粗砂	13	1625																																											
壤質砂土	13	684																																											
砂壤土	21	795																																											
埴土	44	821																																											
	Kd																																												
脱着段階	1 回	2 回	3 回																																										
粗砂	28~51	35~72	44~71																																										
壤質砂土	20~34	27~45	26~45																																										
砂壤土	35~51	41~66	42~64																																										
埴土	70~103	80~127	84~319																																										

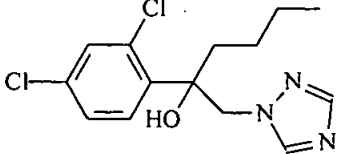
資料 No.	試験の種類	供試動物等	投与方法・処理方法等	結果	試験場所 (報告年)	頁																									
M-17 (PC-10)	土壌 吸着	日本 土壌	<p>供試化合物： 非標識ヘキサゾール</p> <p>処理方法・試験条件： 4種類の土壌（風乾細土 5g）および純水（5mL） に、被験物質濃度が0.2、 0.5、1.5 µg/mLの0.01 M 塩化カルシウム溶液（20 mL） を加え、25℃で6～8時 間振盪（平衡化）。</p> <p>検査項目： フイットリット土壌吸着係数 （<math>K_F^{ads}</math>）および有機炭素 吸着定数（<math>K_F^{adsoc}</math>）の測 定</p>	<p>・土壌吸着係数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>土壌</th> <th><math>1/n^{1)}</math></th> <th><math>K_F^{ads}</math></th> <th><math>r^{1)}</math></th> <th><math>K_F^{adsoc}^{2)}</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>福島農試</td> <td>0.786</td> <td>9.16</td> <td>0.992</td> <td>848</td> </tr> <tr> <td>日植防牛久</td> <td>0.823</td> <td>20.1</td> <td>0.999</td> <td>557</td> </tr> <tr> <td>和歌山農試</td> <td>0.810</td> <td>28.2</td> <td>1.00</td> <td>1610</td> </tr> <tr> <td>岡山農試</td> <td>0.793</td> <td>10.3</td> <td>0.999</td> <td>1490</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) フイットリット吸着等温式による定数項と相関係数 2) <math>K_F^{ads}</math>を有機炭素含有率（%）で除して求めた有機炭素吸着係数</p>	土壌	$1/n^{1)}$	$K_F^{ads}$	$r^{1)}$	$K_F^{adsoc}^{2)}$	福島農試	0.786	9.16	0.992	848	日植防牛久	0.823	20.1	0.999	557	和歌山農試	0.810	28.2	1.00	1610	岡山農試	0.793	10.3	0.999	1490	(1990)	m-115
土壌	$1/n^{1)}$	$K_F^{ads}$	$r^{1)}$	$K_F^{adsoc}^{2)}$																											
福島農試	0.786	9.16	0.992	848																											
日植防牛久	0.823	20.1	0.999	557																											
和歌山農試	0.810	28.2	1.00	1610																											
岡山農試	0.793	10.3	0.999	1490																											
MR-01 (GLP)	土壌 溶脱性					m-119																									

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

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	投与方法・ 処理方法等	結果		試験場所 (報告年)	頁												
M-18 (PC-09) (GLP)	生物 濃縮性	ブルー ギル (流水 式)	供試化合物： 標識ヘキサゾールお よび非標識ヘキサゾール 試験濃度：0.05 mg/L 取り込み期間：28 日間 排泄期間：14 日間	・ BCF <sub>ss</sub>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">試験区 (µg/L)</th> <th>濃縮係数 (BCF<sub>ss</sub>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">50</td> <td>可食部</td> <td>36.4</td> </tr> <tr> <td>内臓</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>カス</td> <td>60.7</td> </tr> <tr> <td>魚全体</td> <td>123</td> </tr> </tbody> </table>	試験区 (µg/L)		濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> )	50	可食部	36.4	内臓	800	カス	60.7	魚全体	123	(1991)	m-124
試験区 (µg/L)		濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> )																	
50	可食部	36.4																	
	内臓	800																	
	カス	60.7																	
	魚全体	123																	

<代謝分解物一覧表>

(親) : 親化合物、 (動) : 動物代謝物、 (植) : 植物代謝物、  
 (土) : 土壌代謝物、 (水) : 加水分解、 (光) : 水中光分解

記号	一般名/略称	化学名	構造式	由来
A	ヘキサコナゾール	(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)ヘキサン-2-オール		(親)

記号	一般名/略称	化学名	構造式	由来

## 1. 動物代謝

(1) ラットにおける代謝試験 (1 mg/kg、吸収/分布)

(資料 No.M-01)

試験実施機関:

報告書作成年: 1989年 [GLP 対応]

報告書番号:

供試標識化合物:

標識ヘキサコナゾール;

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)ヘキサン-2-オール

供試動物: Alpk: APfSD 系ラット、6~9 週齢

血中濃度測定; 雌雄各 6 匹

体重: 雄; 195~225 g、雌; 195~200 g

組織中濃度測定; 雌雄各 15 匹

体重: 雄; 170~180 g、雌; 175~195 g

方 法:

投与方法;

標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール (純度 )

とともにポリエチレングリコール (PEG) 600 に溶解させて投与液を調製した。投与量は 1 mg/kg (投与放射能 2.0 MBq/kg、投与液量 4 mL/kg) とし、単回経口投与した。なお、血中濃度測定に用いた雌ラット 1 匹については、投与が不正確であったため、試験から除外した。

試料の採取; 血中濃度測定では、

標識ヘキサコナゾールを投与後、2 (雌の

み)、4、6、8、12、16、23、47 および 73 時間後に尾静脈から採血、または二酸化炭素を吸入させて窒息死させ、心臓穿刺により採血した (1~3 匹/性/時点)。

組織中濃度測定における組織の採取時点は、血中測定濃度測定の結果に基づき、雌雄について最高血中濃度到達時点 (Tmax) および消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) またはその近辺を含む 5 時点を設定した。即ち、

標識ヘキサコナゾールを投与後、雄については

10、26、48、72 および 95 時間、雌については 6、15、24、48 および 96 時間の各 5 時点で、二酸化炭素を吸入させて窒息死させた (3 匹/性/時点)。心臓穿刺により採血し



た後、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、心臓、脳、生殖腺、腎周囲脂肪、筋肉および骨（大腿骨）を採取した。血液の一部を遠心分離して血漿を得た。

放射能測定；

結 果：

血中濃度推移； 血中濃度の経時変化および血中キネティクスパラメーターを下図および表 1 に示す。雄では T<sub>cmax</sub> は 10 時間、半減期は 13 時間であった。雌では T<sub>cmax</sub> は 6 時間、半減期は 9 時間であった。

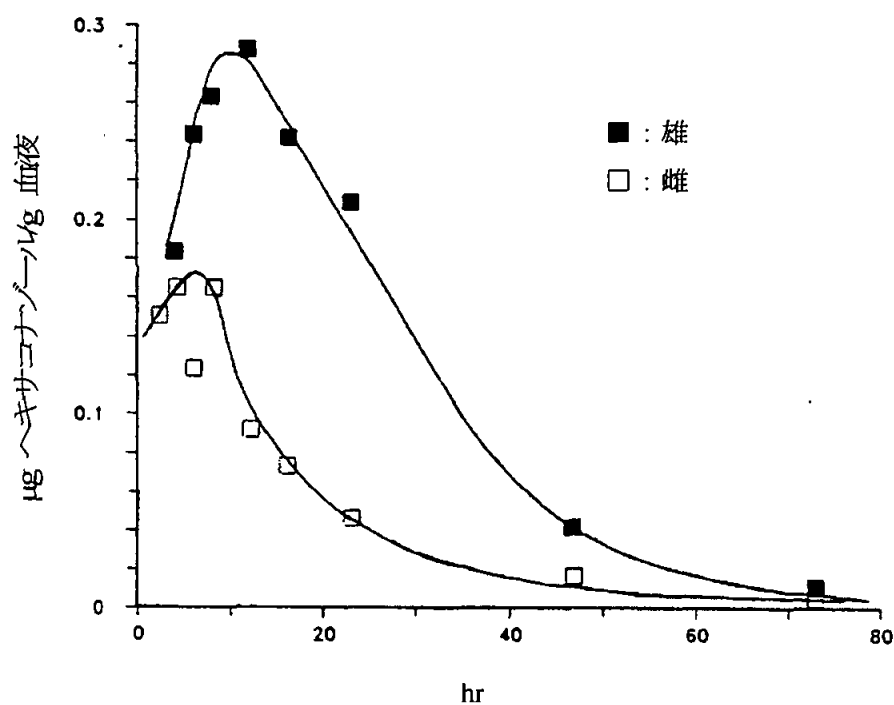


図. 雌雄ラットにおける血中放射能濃度推移

表 1 血中放射能濃度の経時変化 (3 匹平均)

投与後の時間	血中放射能濃度 (µg/g) <sup>a</sup>	
	雄	雌
2	-	0.152
4	0.186 <sup>b</sup>	0.166
6	0.249	0.125
8	0.266	0.166
12	0.291	0.093
16	0.244	0.074 <sup>c</sup>
23	0.212 <sup>b</sup>	0.048 <sup>b</sup>
47	0.043	0.017 <sup>c</sup>
73	0.011	0.004 <sup>b</sup>
Cmax (µg/g) *	0.28	0.17
Tcmax (hr)	10	6
T <sub>1/2</sub> [半減期] (hr)	13	9
AUC <sub>0-73hr</sub> * (µg · hr/g)	8.86	3.38

a: 親化合物換算値      -: 測定せず      b: 2 匹の平均      c: 1 匹の値  
\*: 申請者が算出

組織中分布： 組織中分布の経時変化を表 2 および表 3 に示す。また、組織からの放射能の消失半減期を表 4 に示す。

組織中分布において顕著な性差は認められなかったが、いくつかの組織では、Tcmax (雄：投与 10 時間後、雌：投与 6 時間後) における組織中濃度は、雌の方が雄より高い傾向が認められた。組織中放射能濃度の最高値は副腎で最も高く、最高血中濃度到達時点において、雄で 3.2 µg/g、雌で 4.8 µg/g であったが、その後速やかに減少し、副腎からの消失半減期は、雄および雌でそれぞれ 10 時間および 7 時間であった。組織中放射能濃度は次に肝臓で高く、雄で 1.7 µg/g、雌で 1.4 µg/g であった。

組織中放射能の投与量に対する割合は、肝臓で最も高く、最高血中濃度到達時点において、雄で 7.1% TAR、雌で 5.4% TAR を示した。いずれの組織においても放射能の消失は速やかであり、消失半減期は 7~16 時間であった。放射能の消失半減期は、肺および骨を除き、雌の方が雄よりやや短かった。投与 95 または 96 時間後には、組織中放射能濃度は 0.03 µg/g 未満となった。

表 2 雄ラットにおける組織中分布の経時変化 (3 匹平均)

組織	組織中放射能濃度 (µg/g) <sup>a</sup>				
	10 時間	26 時間	48 時間	72 時間	95 時間
副腎	3.213 [0.065]	0.778 [0.018]	0.195 [0.004]	0.038 [0.001]	0.021 [0.001]
脳	0.055 [0.049]	0.020 [0.020]	0.008 [0.008]	<0.004 [0.003]	<0.004 [0.002]
生殖腺 (精巣)	0.151 [0.166]	0.050 [0.057]	0.013 [0.014]	<0.005 [0.004]	<0.005 [0.002]
心臓	0.190 [0.071]	0.063 [0.028]	0.016 [0.007]	<0.005 [0.002]	<0.004 [0.001]
腎臓	0.425 [0.364]	0.129 [0.118]	0.039 [0.037]	0.014 [0.014]	0.008 [0.008]
肝臓	1.707 [7.077]	0.419 [2.259]	0.119 [0.684]	0.040 [0.236]	0.028 [0.167]
肺	0.391 [0.525]	0.175 [0.244]	0.045 [0.067]	0.014 [0.018]	0.010 [0.013]
脾臓	0.105 [0.040]	0.031 [0.013]	0.009 [0.003]	<0.004 [0.001]	<0.004 [0.001]
骨	0.075	0.023	0.009 <sup>b</sup>	<0.006	<0.006
脂肪	0.094	0.036	0.014	<0.006	<0.005
筋肉	0.114	0.034	0.010	0.003	0.002
血液	0.263	0.117	0.026	0.007	0.004
血漿	0.527	0.217	0.051	0.010	<0.005 <sup>b</sup>

a: 親化合物換算値

[ ] 内は%TAR

b: 2 匹の平均値

表3 雌ラットにおける組織中分布の経時変化

組織	組織中放射能濃度 (µg/g) <sup>a</sup>				
	6 時間	15 時間	24 時間	48 時間	96 時間
副腎	4.777 [0.160]	1.708 [0.056]	0.752 [0.029]	0.090 [0.003]	0.020 [0.001]
脳	0.089 [0.080]	0.036 [0.033]	0.023 [0.007]	0.007 [0.020]	<0.004 [0.003]
生殖腺 (卵巣)	0.227 [0.012]	0.087 [0.005]	0.053 [0.003]	0.014 [0.001]	<0.005 [<0.001]
心臓	0.210 [0.082]	0.082 [0.035]	0.050 [0.019]	0.012 [0.005]	<0.005 [0.002]
腎臓	0.526 [0.467]	0.168 [0.149]	0.104 [0.090]	0.027 [0.024]	0.009 [0.009]
肝臓	1.358 [5.444]	0.434 [2.012]	0.251 [1.202]	0.059 [0.315]	0.018 [0.097]
肺	0.305 [0.270]	0.162 [0.178]	0.125 [0.135]	0.046 [0.057]	0.014 [0.018]
脾臓	0.142 [0.039]	0.060 [0.018]	0.036 [0.011]	0.009 [0.002]	<0.004 [0.001]
骨	0.074	0.030 <sup>b</sup>	0.021	<0.007	<0.006
脂肪	0.109	0.036	0.024	0.011	<0.005
筋肉	0.157	0.065	0.037	0.008	<0.003
血液	0.140	0.052	0.034	0.009	<0.004
血漿	0.225	0.086	0.056	0.016 <sup>b</sup>	<0.018

a: 親化合物換算値

[ ] 内は%TAR

b: 2匹の平均値

表4 組織からの放射能の消失半減期

組織	消失半減期 (時間)	
	雄	雌
副腎	10	7
脳	13	9
卵巣	-	9
精巣	11	-
心臓	11	9
腎臓	12	10
肝臓	11	9
肺	12	16
脾臓	10	9
骨	10	10
脂肪	14	9
筋肉	10	9
血液	12	9
血漿	11	10

(2) ラットにおける代謝試験 (200 mg/kg、吸収・分布)

(資料 No. M-02)

試験実施機関：

報告書作成年：1989年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

標識ヘキサコナゾール；

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-2-オール

供試動物： Alpk: APfSD 系ラット、7～10 週齢

血中濃度測定； 雌雄各 5 匹

体重； 雄 203～218 g、雌 194～218 g

組織中放射能濃度試験； 雄 15 匹、雌 18 匹

体重； 雄 206～233 g、雌 184～210 g

方 法：

投与方法；

標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール（純度            ）

とともにポリエチレングリコール (PEG) 600 に溶解させて、血中放射能濃度試験用（比放射能；                    ）および組織中放射能濃度試験用（比放射能；                    ）の

投与液を調製した。投与量は 200 mg/kg

とし、単回経口投与した。

試料の採取； 血中放射能濃度試験では、投与 2（雌のみ）、4、6、8、12、16、24、48 および 72 時間後に尾静脈から採血、または二酸化炭素を吸入させて窒息死させ、心臓穿刺により採血した（2～3 匹/性/12 あるいは 72 時間後）。

組織中放射能濃度試験における組織の採取時点は、血中放射能濃度試験の結果に基づき、雌雄について最高血中濃度到達時点および消失半減期またはその近辺を含む 5 時点を設定した。即ち、雄については 6、22、48、72 および 96 時間後の 5 時点、雌については 3、6、16、24、48 および 96 時間後の 6 時点で、二酸化炭素を吸入させて窒息死させた（3 匹/性/時点）。心臓穿刺により採血した後、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、心臓、脳、生殖腺、腎周囲脂肪組織（腹腔内）、筋肉および骨（大腿骨）を採取した。

血液の一部を遠心分離して血漿を得た。

放射能測定；

結 果：

血中濃度の経時変化；血中濃度の経時変化および血中キネティクスパラメーターを下図および表1に示す。

Tmax は雄で6時間、雌で2時間であり、半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、雄で19時間、雌で17時間であった。

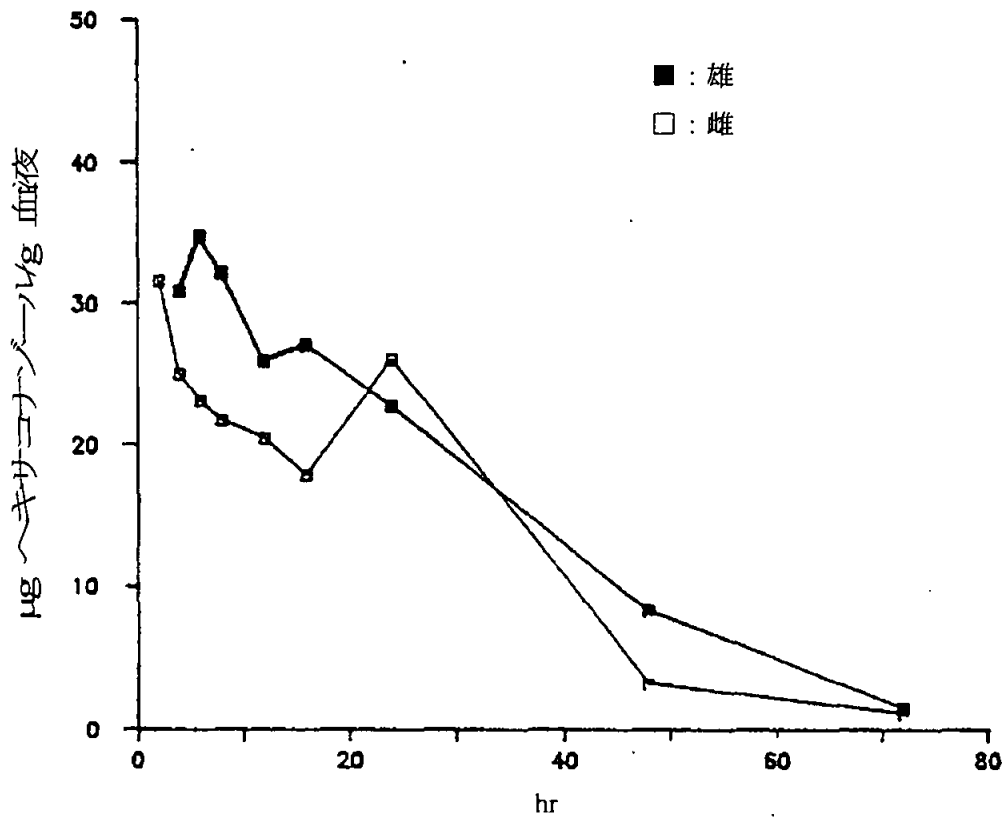


図. 雌雄ラットにおける血中放射能濃度推移

表1 血中濃度の経時変化

投与後の時間	血中放射能濃度 (µg/g) *	
	雄	雌
2	—	31.8 <sup>a</sup>
4	30.9 <sup>a</sup>	25.1 <sup>b</sup>
6	34.8 <sup>a</sup>	23.2 <sup>b</sup>
8	32.2 <sup>a</sup>	21.8 <sup>b</sup>
12	26.0 <sup>a</sup>	20.5 <sup>b</sup>
16	27.1 <sup>b</sup>	17.9 <sup>a</sup>
24	22.8 <sup>b</sup>	26.2 <sup>a</sup>
48	8.3 <sup>b</sup>	3.2 <sup>a</sup>
72	1.5 <sup>b</sup>	1.2 <sup>a</sup>
Cmax** (µg/g)	34.8	31.8
Tcmax (hr)	6	2
T <sub>1/2</sub> (hr)	19	17
AUC <sub>0~72hr</sub> (µg · hr/g) **	1663.7	925.4

\*: 親化合物換算値 a: 2匹の平均値 b: 3匹の平均値 —: 測定せず

\*\* : 申請者が算出

組織内分布 ; 組織中分布の経時変化を表2および表3に示し、組織からの放射能の消失半減期を表4に示す。

各組織における最高放射能濃度は、雄の方が雌より高かった。組織中最高放射能濃度は雌雄ともに肝臓で最も高く、雄で139 µg/g、雌で90 µg/gであった。組織中放射能濃度は次に副腎(雄:109 µg/g、雌:80 µg/g)で高く、さらに、腎臓、脂肪、卵巣および心臓が続いた。他の組織中放射能濃度は、血漿中濃度と同等またはそれより低い値を示した。

組織中放射能の投与量に対する割合も肝臓で最も高く、最高値は雄で3.6% TAR、雌で2.4% TARを示した。いずれの組織においても放射能の消失は速やかであり、消失半減期は雄で10~19時間、雌で10~27時間であった。脳および生殖腺を除き、雄の方が雌より消失がやや速い傾向がみられた。投与96時間後までには、組織中放射能濃度は低値あるいは検出限界未満となった。

表2 雄ラットにおける組織中分布の経時変化 (3匹平均)

組織	組織中放射能濃度 (µg/g) *				
	6 時間	22 時間	48 時間	72 時間	96 時間
副腎	108.6 [0.02]	39.0 [<0.01]	8.8 [<0.01]	2.8 [<0.01]	<1.4 [<0.01]
脳	42.2 [0.18]	7.0 [0.03]	<1.5 [<0.01]	<1.2 [<0.01]	<1.2 [<0.01]
生殖腺 (精巣)	33.6 [0.18]	11.5 [0.07]	2.5 [0.01]	<0.9 [<0.01]	<0.9 [<0.01]
心臓	51.5 [0.10]	15.4 [0.03]	3.1 [<0.01]	<1.1 [<0.01]	<0.9 [<0.01]
腎臓	81.8 [0.42]	31.9 [0.15]	10.9 [0.06]	3.1 [0.02]	0.9 [<0.01]
肝臓	139.3 [3.58]	70.9 [2.26]	26.8 [0.99]	12.5 [0.45]	5.1 [0.17]
肺	41.5 [0.22]	20.7 [0.11]	6.7 [0.03]	1.8 [<0.01]	<1.2 [<0.01]
脾臓	34.0 [0.06]	11.3 [0.02]	1.9 [<0.01]	<1.5 [<0.01]	<1.5 [<0.01]
骨	20.9	6.4	1.5	<0.9	<0.9
脂肪	56.1	12.6	3.6	<2.5	<2.1
筋肉	35.0	11.0	1.8	<0.8	<0.6
血液	19.4	15.8	6.0	1.7	<0.8
血漿	43.5	30.1	12.2	2.5	<0.8

\*: 親化合物換算値 [ ] 内の数値は、%TAR



表3 雌ラットにおける組織中分布の経時変化 (3匹平均)

組織	組織中放射能濃度 (µg/g) *					
	3 時間	6 時間	16 時間	24 時間	48 時間	96 時間
副腎	79.5 [<0.02] <sup>b</sup>	66.2 [0.02]	63.8 [0.01]	46.1 [<0.01]	4.1 [<0.01]	2.2 [<0.01]
脳	25.7 [0.12]	19.8 [0.09]	14.3 [0.07]	6.1 [0.02]	<1.2 [<0.01]	<1.2 [<0.01]
生殖腺 (卵巣)	33.2 [0.01]	27.7 [0.01]	24.3 [<0.01]	14.5 [<0.01]	1.4 [<0.01]	<0.9 [<0.01]
心臓	27.3 [0.05]	23.1 [0.05]	24.1 [0.05]	13.5 [0.03]	1.1 [<0.01]	<0.9 [<0.01]
腎臓	50.0 [0.24]	39.2 [0.18]	38.5 [0.18]	29.9 [0.13]	4.3 [0.02]	1.8 [<0.01]
肝臓	90.0 [2.39]	79.7 [2.01]	73.9 [2.06]	58.4 [1.61]	11.6 [0.34]	4.3 [0.12]
肺	24.1 [0.12]	23.7 [0.07]	18.9 [0.13]	15.1 [0.06]	1.9 [<0.01]	<1.2 [<0.01]
脾臓	18.6 [0.03]	17.0 [0.02]	16.7 [0.03]	9.4 [0.01]	<1.5 [<0.01]	<1.5 [<0.01]
骨	9.1	7.8	7.5	4.0	<0.9	<0.9
脂肪	41.3	48.0	30.3	21.6	<2.1	<2.3
筋肉	18.8	15.9	16.1	9.4	0.8	<0.7
血液	14.9	11.7	13.2	9.1	1.5	<0.8
血漿	24.5	19.0	23.7	16.1	2.1	<0.8

\*: 親化合物換算値 [ ] 内の数値は、%TAR

表 4 組織からの放射能の消失半減期

組織	放射能の消失半減期 (時間)	
	雄	雌
副腎	14	18
脳	10	10
生殖腺*	17	15
心臓	16	17
腎臓	14	18
肝臓	19	21
肺	17	21
脾臓	13	24
骨	12	27
脂肪	10	21
筋肉	10	19
血液	18	21
血漿	15	18

\* 雄：精巣、雌：卵巣

(3) ラットにおける代謝試験 (1 mg/kg、分布/排泄)

(資料 No. M-03)

試験実施機関：

報告書作成年：1984年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

標識ヘキサコナゾール；

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)ヘキサン-2-オール

供試動物： Alpk/AP 系ラット、8～10 週齢

全身オートラジオグラフィ試験； 雌雄各 2 匹

体重； 雄 199～208 g、雌 208～217 g

排泄および組織内分布試験； 雌雄各 5 匹

体重； 雄 193～209 g、雌 172～195 g

方 法：

投与方法； 標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール（純度 ）  
とともにポリエチレングリコール (PEG) 600 に溶解させて、全身オートラジオグラフィ試験用（比放射能； ）および排泄および組織内分布試験用（比放射能； ）の投与液を調製した。投与量は 1 mg/kg（投与液量 4 mL/kg）とし、単回経口投与した。

試料の採取； 全身オートラジオグラフィ試験では、 標識ヘキサコナゾール  
を投与後、雌雄 1 匹ずつのラットをプラスチック製代謝ケージに個別に収容して尿および糞を採取し、24 時間後にハロタンを吸入させて屠殺した。また、別の雌雄 1 匹ずつのラットをガラス製代謝ケージに個別に収容して、尿、糞および呼気を 24 時間毎に採取し、投与 72 時間後に屠殺した。呼気は、

捕集した。屠殺後、ラットを凍結させて、2%カルボキシメチルセルロースに包埋させ、ミクロトームを用いて 20 μm 厚の切片を作成し、X 線フィルムに密着させて、全身オートラジオグラムを作成した。臓器における放射能の相対密度をデンストメーターで

測定した。

排泄および組織分布試験では、標識ヘキサコナゾールを投与後、ラットを個別に代謝ケージに収容し、尿および糞を 24 時間毎に 7 日間採取した。投与 7 日後にラットを屠殺し、心臓穿刺により採血後、腎周囲脂肪、生殖腺、副腎、腎臓、脾臓、肝臓、肺、筋肉、骨（大腿骨）、脳および下垂体を摘出した。血液の一部を遠心分離して血漿を得た。試験終了時に代謝ケージをメタノール/水（1:1）を用いて洗浄し、洗浄液も採取した。

放射能測定；

結 果：

排泄；標識ヘキサコナゾールを 1 mg/kg の用量でラットに単回経口投与後、24 時間または 72 時間までの放射能の排泄量を表 1 に示し、投与後 7 日までの物質収支（放射能の累積排泄量および組織残留量）を表 2 に示す。  
放射能の排泄は速やかであり、投与後 3 日までに、75.0～91.3% TAR が排泄され、投与後 7 日までには、96.0～96.1% TAR が排泄された。雄では、尿中（42.8% TAR）より糞中（52.7% TAR）にやや多く排泄されたのに対し、雌では、糞中（29.0% TAR）より尿中（66.4% TAR）に多く排泄された。また、雌雄ともに、72 時間後までに呼気中に認められた放射能は 0.2% TAR 未満、7 日後の組織中残留は 1% TAR 未満であった。

表1 24時間または72時間までの排泄量 (全身オートラジオグラフィ試験群)

試料	排泄量 (%TAR)			
	雄 <sup>a</sup>	雌 <sup>a</sup>	雄 <sup>b</sup>	雌 <sup>b</sup>
	0~24時間	0~24時間	0~72時間	0~72時間
尿	26.04	49.15	39.39	61.57
糞	5.21	2.55	34.38	17.31
ケージ洗浄液	2.30	2.80	1.14	2.54
呼気溶媒捕集液 <sup>c</sup>	-	-	0.003	0.004
呼気 NaOH 捕集液 <sup>c</sup>	-	-	0.05	0.15
合計	33.55	54.50	74.97	81.57

a: 投与 24 時間後に屠殺したラット雌雄 1 匹ずつのデータを示す

b: 投与 72 時間後に屠殺したラット雌雄 1 匹ずつのデータを示す

c: 呼気は 0~48 時間採取した

-: 試料採取せず

表2 放射能の累積排泄量および組織残留量 (排泄および組織内分布試験群、5 匹平均)

性別	試料	累積排泄量または組織残留量 (%TAR) <sup>a</sup>						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
雄	尿	26.01	36.23	39.55	41.11	42.00	42.46	42.75
	糞	13.12	40.79	48.73	51.00	52.10	52.50	52.73
	ケージ洗浄液	-	-	-	-	-	-	0.60
	組織およびカーカス	-	-	-	-	-	-	0.64
	回収率	39.13	77.02	88.28	92.11	94.10	94.96	96.71
雌	尿	50.98	60.99	64.29	65.44	65.96	66.21	66.39
	糞	11.45	23.99	27.03	28.29	28.72	28.92	28.99
	ケージ洗浄液	-	-	-	-	-	-	0.64
	組織およびカーカス	-	-	-	-	-	-	0.36
	回収率	62.43	84.98	91.32	93.73	94.68	95.13	96.38

a: データは 5 匹の平均値を示す

-: 試料採取せず

全身オートラジオグラフィ; 投与後 24 および 72 時間の組織中放射能の相対濃度を表 3 に示す。

オートラジオグラムにおいて、投与 24 時間後には雌雄ともに、放射能の大部分が消化管内容物中に認められた。

雄で副腎皮質にやや高濃度の放射能が認められたが、副腎髄質中の濃度は低かった。雄の肝臓における濃度は副腎皮質の約 1/3 程度であり、雌の肝臓ではさらに低濃度であった。腎臓では雌雄ともに、主として皮質部に放射能が認められた。気管および気管支に対応すると思われる部分に、比較的強い巣状の放射能が認められたが、肺の放射能はわずかであった。また、血液、生殖器、心臓、ハーダー腺および唾液腺にも少量

の放射能が認められた。

投与 72 時間後には、残存放射能は 24 時間後よりかなり低下していた。雌雄ともに放射能の大部分は消化管内容物中に認められた。雄では、胆管中濃度が高かったが、肝臓では極めて低かった。副腎皮質中の放射能は 24 時間後と比較してかなり低下していた。

肺にも少量の放射能が巣状に認められたが、他の組織においては有意な放射能は認められなかった。雌では、72 時間後に認められた放射能は極微量に過ぎなかった。

表 3 投与 24 または 72 時間後における組織中放射能の分布

組織	組織中放射能相対濃度 <sup>a</sup>			
	雄	雌	雄	雌
	24 時間	24 時間	72 時間	72 時間
副腎皮質	2.62 (2)	ns	0.17 (2)	0.06 (3)
副腎髄質	0.21 (1)	ns	min	min
肝臓	1.00 (6)	0.24 (5)	0.06 (5)	0.05 (4)
胆管	nd	nd	1.01 (4)	nd
腎臓皮質	0.30 (4)	0.24 (2)	min	min
腎臓髓放線	0.42 (4)	nd	min	min
腎臓髄質	0.18 (5)	0.18 (1)	min	min
精巣	0.14 (6)	-	min	-
精巣上体	0.48 (1)	-	min	-
血液	0.26 (5)	min	min	min
心臓	0.26 (2)	min	min	min
唾液腺	0.18 (3)	0.12	min	min
ハーダー腺	0.21 (2)	min	min	min
肺	0.21 (6)	0.01	min	min
肺組織 (気管および /または気管支)	0.36 (6)	0.14	0.06 (2)	0.12 (2)
胸腺	0.06 (2)	min	min	min
脳	0.02 (1)	min	min	min
気道上皮	0.07 (1)	min	min	min
脾臓	0.07 (1)	0.06 (2)	min	min
卵巣	-	0.12	-	min
骨格筋	0.06 (2)	0.06 (6)	min	min

a: 全身オートラジオグラフィーから、デンストメーターを用いて測定した。投与 24 時間後の雄ラットの肝臓の放射能密度を 1.00 とし、これに対する相対値として他の組織の放射能密度を示した。

( ) 内の数値は、測定した切片の数を示す。

nd: 識別不能      ns: 切片なし      min: 微量      -: 該当せず

組織内分布； 投与後 7 日における組織中放射エネルギーを表 4 に示す。

組織中放射エネルギー濃度は非常に低く、副腎皮質、副腎髄質、肝臓および下垂体に 0.01~0.03  $\mu\text{g/g}$  が認められたに過ぎなかった。組織およびカーカス中に残存した放射エネルギーの割合は、雄では 0.64% TAR、雌では 0.36% TAR であった。肝臓には雄で 0.09% TAR、雌で 0.02% TAR、血液中には雄で 0.03% TAR、カーカス中には雄で 0.50% TAR、雌で 0.33% TAR の放射エネルギーが認められたが、他の組織中に残存した放射エネルギーは 0.01% TAR 未満であった。

表 4 投与 7 日後における組織中放射エネルギー (5 匹平均)

組織	組織中放射エネルギー			
	雄		雌	
	$\mu\text{g/g}^a$	%TAR	$\mu\text{g/g}^a$	%TAR
脂肪組織	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>
副腎 (皮質)	0.03	<0.01	0.01	<0.01
副腎 (髄質)	0.01	<0.01	0.01	<0.01
生殖腺	<0.01 <sup>d</sup>	<0.01 <sup>d</sup>	<0.01 <sup>d</sup>	<0.01 <sup>d</sup>
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.01	0.09	<0.01	0.02
筋肉	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
骨 (大腿骨)	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>	<0.01	<0.01 <sup>b</sup>
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
下垂体	0.02	<0.01	0.02	<0.01
全血	<0.01	0.03 <sup>c</sup>	<0.01	<0.01 <sup>c</sup>
血漿	<0.01	-	<0.01	-
カーカス	<0.01	0.50 <sup>c</sup>	<0.01	0.33 <sup>c</sup>
合計	-	0.64	-	0.36

a: 親化合物換算値

b: ラット 1 匹からの採取試料のみによる値を示した。

c: 血液の値は、屠殺時の総血液容量中の放射エネルギーを示し、55 mL (57.57 g) 血液/kg 体重の値を用いて算出した。  
屠殺時に心臓穿刺により 5~6 mL の血液 (容量を測定) を採取したため、各カーカス中に残存した血液中の放射エネルギーを算出し、この値を各カーカス中の総放射エネルギーの値から差し引いた。

d: 雄の生殖腺は精巣が含まれる。雌の生殖腺には卵巣と卵管が含まれる。

(4) ラットにおける代謝試験 (1 mg/kg ; 反復投与、分布/排泄)

(資料 No. M-19)

試験実施機関 :

報告書作成年 : 1988 年 [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 :

標識ヘキサコナゾール ;

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)ヘキサン-2-オール

供試動物 : Alpk:APfSD 系ラット、8~10 週齢、雌雄各 7 匹、体重 : 180~210 g

方 法 :

投与液の調製 ; 非標識ヘキサコナゾール(純度 )をポリエチレングリコール(PEG)600 に溶解させた投与液と、 標識ヘキサコナゾールおよび非標識ヘキサコナゾールを PEG600 に溶解させた投与液をそれぞれ調製した。

試験群 ; 以下に示す投与群を設け、1mg/kg の用量で経口投与した。

群	投与方法	動物数	試料採取時点 <sup>b</sup>
反復投与群	非標識ヘキサコナゾールを 14 日間、その後 標識ヘキサコナゾールを単回	雌雄各 4 匹 <sup>a</sup>	尿/糞:最終投与後 1~7 日間(24 時間毎) 組織 <sup>c</sup> :最終投与 7 日後 ケージ洗浄液:最終投与 7 日後
単回投与群 <sup>d</sup>	標識ヘキサコナゾールを単回	雌雄各 1 匹	尿/糞:最終投与後 1~3 日間(24 時間毎) ケージ洗浄液:最終投与 3 日後

<sup>a</sup> : 非標識ヘキサコナゾールは雌雄各 6 匹に投与したが、 標識ヘキサコナゾールは雌雄各 4 匹にのみ投与した。

<sup>b</sup> : 標識ヘキサコナゾールを投与した日を投与 0 日として起算した。

<sup>c</sup> : 全血、血漿、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、心臓、副腎、肺、脳、腎周囲脂肪、筋肉、骨(大腿骨)およびカーカス。

<sup>d</sup> : TLC 比較のために設けた群。排泄傾向は反復投与群と資料 No.M-03 とにおいて比較した。



放射能の測定；

結果：

排泄； 尿中および糞中における放射能の排泄量を表1に示す。放射能は尿中および糞中に速やかに排出され、雄では投与後4日目に、雌では投与後3日目に投与量の90%TAR以上が排泄された。雄では尿中(40.8%TAR)より糞中(55.2%TAR)にやや多く排出されたのに対し、雌では、糞中(35.0%TAR)より尿中(63.5%TAR)に多く排出された。

表1 放射能の排泄量 (反復投与群、4匹平均)

性別	試料	排泄量(%TAR)							合計
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	
雄	尿	25.8	8.1	4.0	1.5	0.8	0.4	0.3	40.8
	糞	21.3	22.6	6.9	3.2	1.6	0.7	0.6	55.2
	ケージ洗浄液*	-	-	-	-	-	-	0.2	0.2
	合計								96.2
雌	尿	46.6	8.7	5.7	1.6	0.6	0.3	0.1	63.5
	糞	13.4	14.8	3.9	1.0	0.5	0.3	0.4	35.0
	ケージ洗浄液	-	-	-	-	-	-	0.4	0.4
	合計								98.9

-：採取せず

分布； 最終投与7日後における組織中放射エネルギーを表2に示す。組織中で最も残留濃度が高かったのは肝臓であり、雄で0.12%TAR(濃度0.02 $\mu$ g/g)、雌で0.02%TAR(濃度<0.01 $\mu$ g/g)であった。その他の組織において残留量は0.01%TAR以下であった。組織中残留量の合計は雌で1.61%TAR、雄で0.87%TARであった。

表2 最終投与7日後における組織中放射エネルギー(反復投与群、4匹平均)

組織	組織中放射エネルギー			
	雄		雌	
	$\mu$ g/g <sup>a</sup>	%TAR	$\mu$ g/g <sup>a</sup>	%TAR
肝臓	0.02	0.12	<0.01	0.02
腎臓	0.01	0.01	<0.01	<0.01
脾臓 <sup>b</sup>	<0.01	<0.01	ND	<0.01
精巣	ND	<0.01		
卵巣			ND	<0.01
心臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	<0.01	<0.01	ND	<0.01
副腎	<0.01	<0.01	ND	<0.01
筋肉	<0.01	-	ND	-
骨(大腿骨)	ND	-	ND	-
腎周囲脂肪	0.01	-	<0.01	-
全血	<0.01	-	ND	-
血漿	ND	-	ND	-
カーカス	<0.01	1.46	<0.01	0.84
合計	-	1.61	-	0.87

a: 親化合物換算値

b: 雌雄ともに3匹の平均

ND: 検出せず

-: 該当せず

<0.01: 定量限界未満

排泄の比較； 雌雄ラットにおける尿中および糞中への排泄量を反復投与群(本試験の結果)と単回投与群(資料 No.M-03)とで比較した結果を図 1 および 2 に示す。雌雄ともに反復投与群と単回投与群は類似の排出傾向を示した。

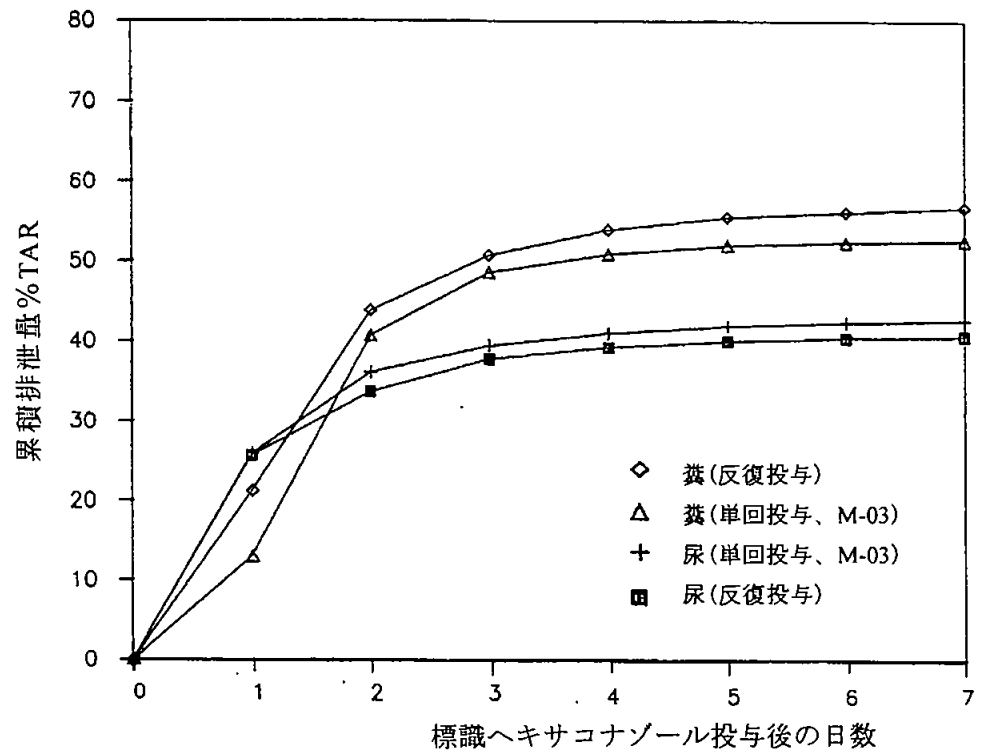


図 1 雄ラットにおける尿中および糞中の累積排泄量(単回投与群と反復投与群の比較)

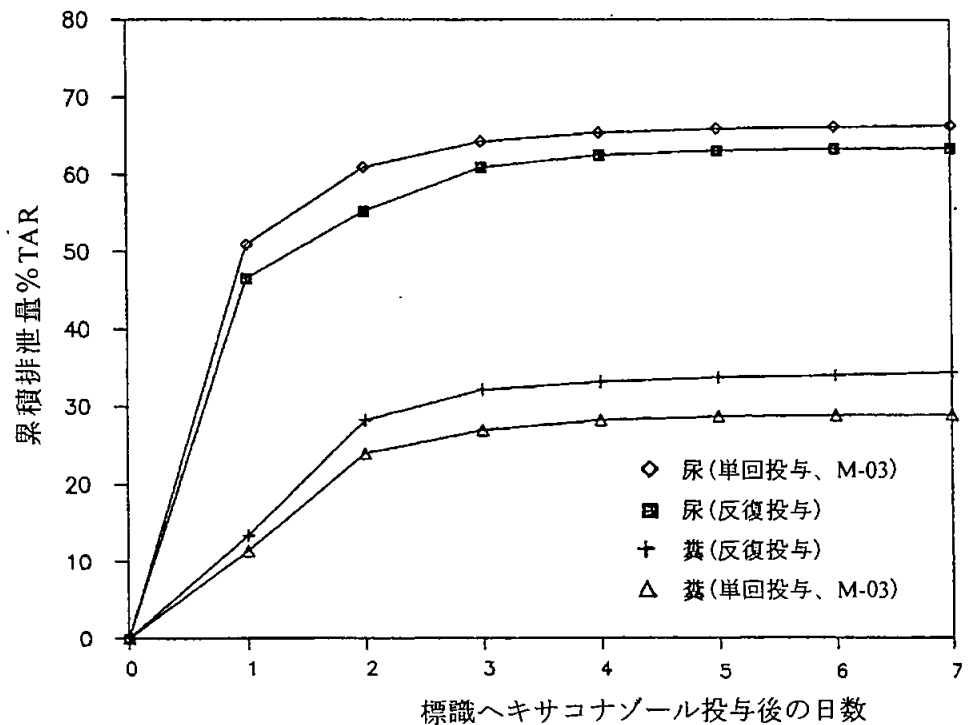


図 2 雌ラットにおける尿中および糞中の累積排泄量(単回投与群と反復投与群の比較)

TLC による比較； 反復投与群と単回投与群における雄雌ラットの尿中および糞抽出物中の代謝物プロファイルを TLC による比較した結果を図 3 および 4 に示す。反復投与群と単回投与群において、類似した代謝プロファイルを示した。

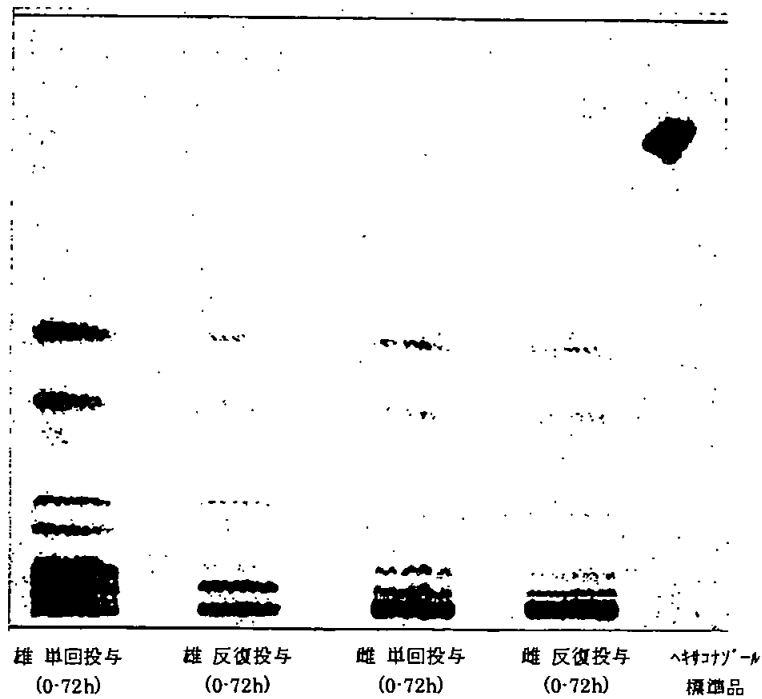


図 3 雄雌ラットにおける尿中代謝物の TLC による比較(反復投与または単回投与した場合)

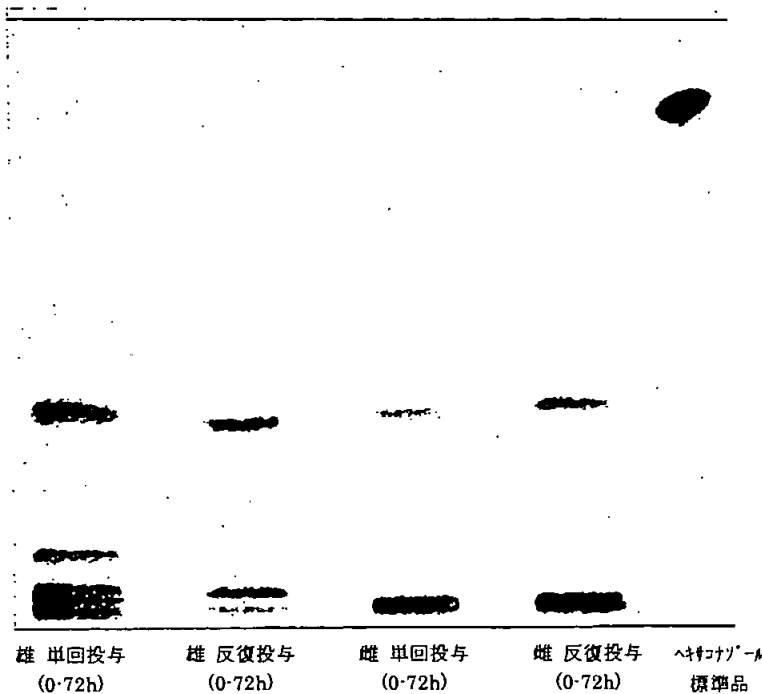


図 4 雄雌ラットにおける糞抽出物中の代謝物の TLC による比較(反復投与または単回投与した場合)

(5) ラットにおける代謝試験 (200 mg/kg、分布/排泄)

(資料 No. M-04)

試験実施機関：

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

標識ヘキサコナゾール；

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)ヘキサン-2-オール

供試動物： Alpk:AP系ラット、8～10週齢

全身オートラジオグラフィ試験； 雌雄各2匹

体重； 雄 226～250 g、雌 192～224 g

排泄および組織内分布試験； 雌雄各5匹

体重； 雄 214～230 g、雌 198～224 g

方法：

投与方法； 標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール（純度 ）  
とともにポリエチレングリコール (PEG) 600 に溶解させて、全身オートラジオグラフィ試験用（比放射能：25.79 KBq/mg）および排泄および組織内分布試験用（比放射能：7.94KBq/mg）の投与液を調製した。投与量は200 mg/kgとし、単回経口投与した。

用量設定理由；

試料の採取； 全身オートラジオグラフィ試験では、ヘキサコナゾールを投与後、ラットをステンレススチール製代謝ケージに個別に収容して、尿および糞を24時間毎に採取し、雌雄1匹ずつを投与24時間後および72時間後に、ハロタンを吸入させて屠殺した。屠殺後、ラットを凍結させて、2%カルボキシメチルセルロースに包埋させ、マイクロトームを用いて30 μm厚の切片を作成し、X線フィルムに密着させて、全身オートラジオグラムを作成した。臓器における放射能の相対密度をデンストメーターで測定した。

排泄および組織分布試験では、ヘキサコナゾールを投与後、ラットをプラスチック製代謝ケージに個別に収容し、尿および糞を24時間毎に7日間採取した。投与7日後にラットを屠殺し、心臓穿刺により採血後、腎周囲脂肪、肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺、肺、脳、副腎および膵臓を摘出した。血液の一部を遠心分離して血漿を得た。試験終了時に代謝ケージをメタノール/水(1:1)を用いて洗浄し、洗浄液も採取した。

放射能測定；

結 果：

排泄；24時間または72時間後までの放射能の排泄量を表1に示し、投与後7日までの放射能の累積排泄量を表2に示す。

放射能は尿および糞中に速やかに排泄された。雌の方が雄より排泄がやや速く、約93% TARが排泄されたのは、雌では投与3日後、雄では投与6日後であった。投与7日後までには、94.9~98.0% TARが排泄された。雄では、尿中(42.2% TAR)および糞中(51.9% TAR)にほぼ同程度の放射能が排泄されたのに対し、雌では、糞中(32.4% TAR)より尿中(65.0% TAR)に多く排泄された。

表1 24時間または72時間後までの放射能の排泄量(全身オートラジオグラフィー試験群)

試料	放射能の排泄量(%TAR)			
	雄 <sup>a</sup>	雌 <sup>a</sup>	雄 <sup>b</sup>	雌 <sup>b</sup>
	0~24時間		0~72時間	
尿	7.3	30.4	40.5	54.4
糞	1.5	4.0	37.3	29.9
ケージ洗浄液	0.6	4.7	1.4	2.2
合計	9.4	39.1	79.2	86.6

a: 投与24時間後に屠殺したラット雌雄1匹ずつのデータ

b: 投与72時間後に屠殺したラット雌雄1匹ずつのデータ

表 2 放射能の累積排泄量（排泄および組織内分布試験群、5匹平均）

性別	試料	累積排泄量 (%TAR)						
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
雄	尿	11.6	28.6	36.6	39.8	41.2	41.8	42.2
	糞	1.2	21.6	39.8	48.4	50.6	51.3	51.9
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.8
	合計	12.8	50.2	76.4	88.2	91.8	93.1	94.9
雌	尿	31.0	57.8	62.7	63.9	64.4	64.7	65.0
	糞	3.4	20.3	30.0	31.5	31.9	32.3	32.4
	ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.6
	合計	34.4	78.1	92.7	95.4	96.3	97.0	98.0

—：採取せず

全身オートラジオグラフィー； 投与 24 および 72 時間後の組織中放射能の相対濃度を表 3 に示す。

オートラジオグラムにおいて、投与 24 時間後には雄では、放射能の大部分が胃および消化管に認められ、雌では胃の放射能は消化管より相対的に低かった。雌雄ともに副腎に高濃度の放射能が認められた。他の組織では、雄より雌の方が放射能濃度は高かった。腎臓では、髄質より皮質の方が高濃度であった。投与 72 時間後には、雌では肝臓に低濃度の放射能が認められたのを除き、放射能は消失していた。雄では認められた放射能の大部分は消化管の下半分に限定されており、肝臓、腎臓、膵臓、副腎および腹膜の脂肪に少量が認められた。

表3 投与24または72時間後における組織中放射能の分布

組織	組織中放射能相対濃度 <sup>a</sup>			
	24時間後		72時間後	
	雄	雌	雄	雌
鼻腔	0.27	n.p.	0	0
ハーダー腺	0.53	1.17	0	0
唾液腺	0.47	0.83	0	0
脳	0.11	0.39	0	0
筋肉	0.23	0.50	0	0
肺	0.25	0.52	0	0
心臓	0.36	0.61	0	0
血液	0.21	0.31	0	0
肝臓	1.00	1.38	0.15	0.04
脾臓	0.35	0.58	0	0
腎臓(皮質)	0.53	0.82	0.11	0
腎臓(皮質-髄質)	0.53	1.12	0	0
腎臓(髄質)	0.30	0.56	0	0
副腎	2.03	2.03	0.06	0
膵臓	0.48	0.85	0.16	0
腹膜脂肪	n.p.	0.62	0.22	0
精巣	0.11	—	0	—
卵巣	—	0.63	—	0

a: 全身オートラジオグラフィーから、デンストメーターを用いて測定した。投与24時間後の雄ラットの肝臓の放射能密度を1.00とし、これに対する相対値として他の組織の放射能密度を示した。

n.p.; 定量可能な切片なし      —: 該当せず

組織内分布; 投与7日後における組織中放射能を表4に示す。

肝臓、脂肪組織およびカーカスに放射能が認められ、濃度は雄の方が雌より高かった。雄の組織では血漿および膵臓にも低濃度の放射能が認められたが、他の組織では検出限界未満であった。組織およびカーカス中に残存した放射能の割合は、雄では0.70% TAR、雌では0.51% TARであった。肝臓には雄で0.07% TAR、雌で0.02% TAR、血液中には雄雌ともに0.01% TARが残存したが、他の組織中放射能は0.01% TAR未満であった。



表4 投与7日後における組織中放射能 (5匹平均)

組織	組織中放射能			
	雄		雌	
	μg/g*	%TAR	μg/g*	%TAR
肝臓	2.36	0.07	0.73	0.02
腎臓	<0.69	<0.01	<0.43	<0.01
脂肪組織	1.12	—	0.80	—
肺	<0.59	<0.01	<0.59	<0.01
脾臓	<0.87	<0.01	<0.87	<0.01
脳	<0.31	<0.01	<0.37	<0.01
生殖腺	<0.45	<0.01	<1.05	<0.01
全血	<0.50	0.01	<0.46	0.01
血漿	0.80	—	<0.57	—
膵臓	0.45	<0.01	<0.19	<0.01
副腎皮質	<5.96	<0.01	<21.12	<0.01
副腎髄質	<4.40	<0.01	<3.95	<0.01
カーカス**	1.37	0.62	1.14	0.49
合計	—	0.70	—	0.51

\*: 親化合物換算値

\*\* : 各動物から採取した脂肪組織および全血の値が含まれる

— : 該当せず

(6) ラットにおける代謝試験 (1 mg/kg ; 14 日間連続投与による全身オートラジオグラフィー)  
(資料 No. M-05)

試験実施機関 :

報告書作成年 : 1988 年 [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 :

標識ヘキサコナゾール ;

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)ヘキサン-2-オール

供試動物 : Alpk:APfSD 系ラット、8~10 週齢、雌雄各 2 匹、体重 : 200~230 g

方 法 :

投与方法 ; 標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール (純度 ) とともにポリエチレングリコール (PEG) 600 に溶解させて、投与液 (比放射能 : ) を調製した。投与量は 1 mg/kg/日 (投与液量 2 mL/kg/日) とし、1 日 1 回、14 日間経口投与した。

全身オートラジオグラフィー ; 投与期間中、雌雄 2 匹ずつのラットをステンレススチール製ケージに性別に 2 匹ずつ収容した。14 回目の投与 24 時間後に、雌雄 1 匹ずつのラットを二酸化炭素により窒息死させた。14 回目の投与 48 時間後に、残りの雌雄 1 匹ずつを同様に屠殺した。屠殺後、ラットを凍結させて、2%カルボキシメチルセルロースに包埋させ、マイクローム (20°C) を用いて 30 μm 厚の切片を作成し、凍結乾燥させた後、X 線フィルムに密着させて、全身オートラジオグラムを作成した。

結 果 :

全身オートラジオグラフィー ; 24 時間、および 48 時間後に屠殺した雌雄ラットの全身オートラジオグラムを、それぞれ図 1 および図 2 に示す。雄ラットにおいて認められた放射能は、両方の時点ともに雌ラットよりやや高かった。14 回目の投与 24 時間後では、大

部分の放射能が小腸および大腸内容物、および腸管壁に認められた。組織では副腎に高濃度の放射能が認められ、肝臓、腎臓、鼻腔、肺、食道および皮膚にも低濃度の放射能が認められた。腎臓では放射能は主として腎乳頭に認められ、肺では小さい巣状に観察された。投与 48 時間後には、放射能は著しく減少した。放射能の大部分はなお腸管内に認められたが、副腎、肝臓、腎臓および鼻腔上皮における量は非常に減少していた。他の組織においては、48 時間後には放射能は認められなかった。

雌ラットにおいても、投与 24 時間後には、大部分の放射能が小腸および大腸内容物中に認められた。組織では副腎に高濃度の放射能が認められ、そのほとんどが皮質に認められた。

肝臓、腎臓（主として腎乳頭）および肺（巣状に分布）にも少量の放射能が認められた。投与 48 時間後には、残存放射能のほぼ全部が腸管に認められ、副腎、肝臓および肺に認められた量は極めて少量であった。

以上の結果から、ヘキサコナゾールを 1 mg/kg/日の用量で反復経口投与したラットにおいて組織へのヘキサコナゾールまたは代謝物の顕著な残留は認められないことが示された。

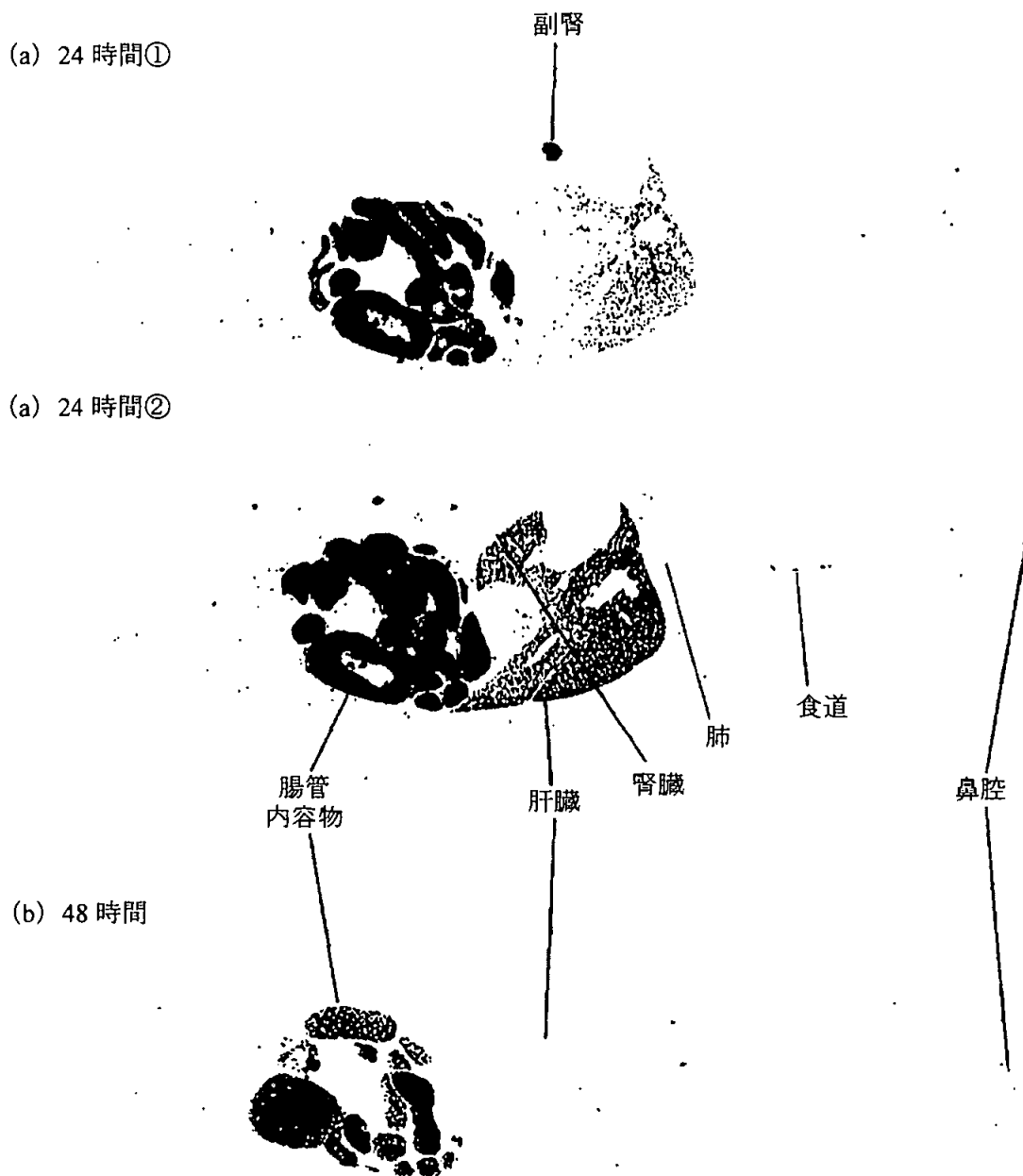


図1 14日間経口投与後、  
(a) 24時間および (b) 48時間に屠殺した雄ラットの全身オートラジオグラム

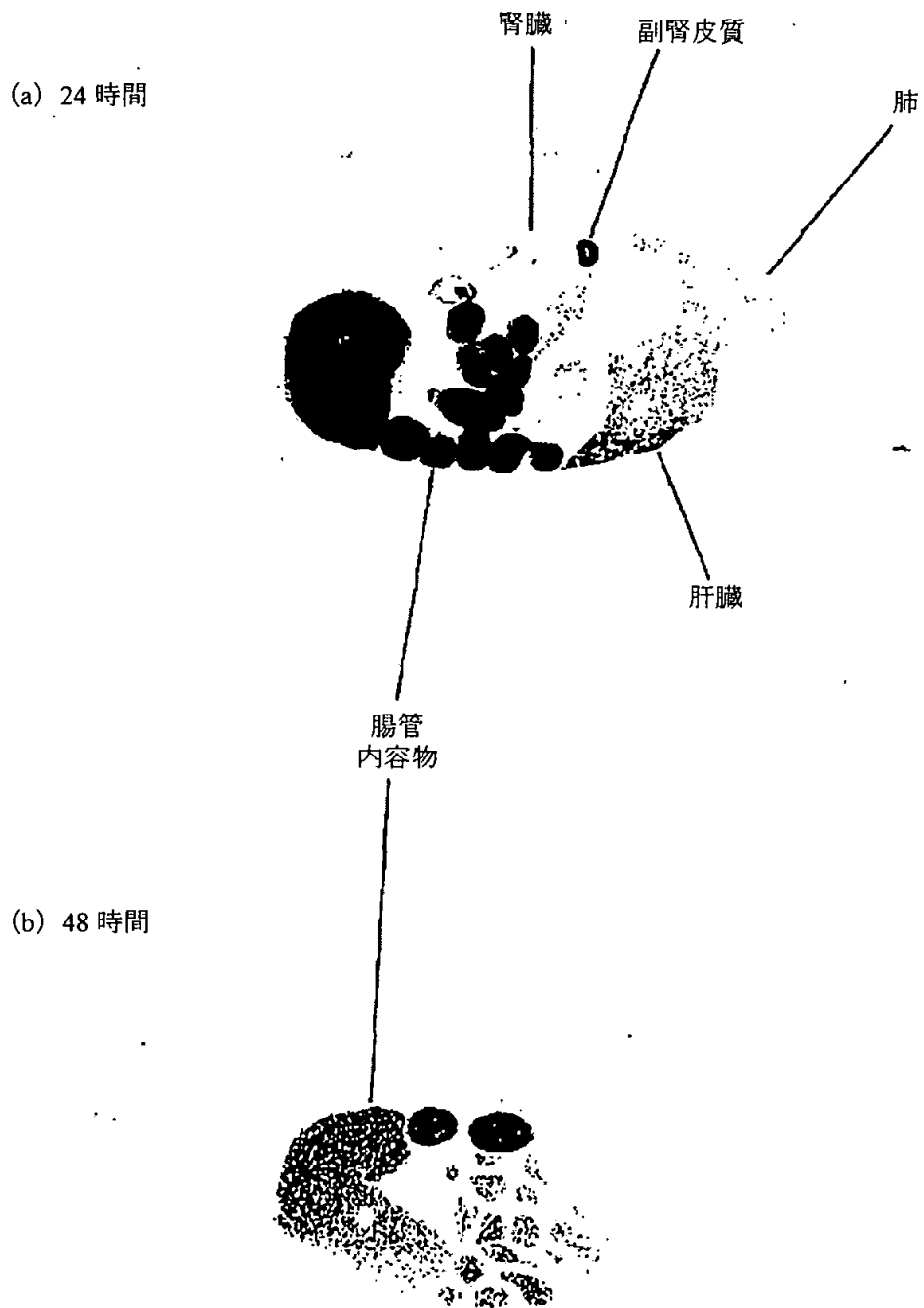


図2 14日間経口投与後、  
(a) 24時間および (b) 48時間に屠殺した雌ラットの全身オートラジオグラム

(7) ラットにおける代謝試験 (100/200mg/kg ; 代謝/排泄)

(資料 No. M-06)

試験実施機関 :

報告書作成年 : 1988 年 [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 : 供試標識化合物を以下に示す。

化学名	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)ヘキサコナゾール	
標識化合物	標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
構造式 (* : 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試動物 : Alpk:AP 系ラット雌雄、約 5~10 週齢、体重 : 202~360 g

群構成 : 群構成を以下に示す。

試験群 No.	標識位置	投与量	動物数	期間	検討項目
I		100 mg/kg	雄 2 匹 雌 2 匹	3 日	尿および糞中排泄 尿中代謝物の分析
II		100 mg/kg	雄 2 匹 雌 2 匹	3 日	尿および糞中排泄 尿中代謝物の分析
III*		200 mg/kg	雄 2 匹 雌 2 匹	3 日	胆汁、尿および糞中排泄 胆汁中代謝物の分析
IV*		200 mg/kg	雄 2 匹 雌 2 匹	3 日	胆汁、尿および糞中排泄 胆汁中代謝物の分析
V		200 mg/kg	雌 6 匹	3 日	尿中排泄 代謝物の同定
VI*		200 mg/kg	雄 3 匹	2 日	胆汁中排泄 代謝物の同定
VII		100 mg/kg	雄 10 匹	2 日	尿中代謝物の同定

\* : 胆管カニューレ挿管ラットを使用 (胆汁排泄試験)

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

投与方法： 標識ヘキサコナゾールまたは 標識ヘキサコナゾールを、非標識ヘキサコナゾール（純度 ）とともに、ポリエチレングリコール(PEG)600に溶解させて投与液を調製した。投与量は100 mg/kgまたは200 mg/kgとしラットに単回経口投与した（投与放射エネルギーは、約2 MBq/kg、投与液量は4 mL/kg）。胆汁排泄試験群（III、IV および VI 群）では、胆管にカニューレを挿管したラットに投与した。

試料の採取： 投与後、ラットを個別または群別に代謝ケージに収容し、尿および糞を24時間毎に採取した。胆管カニューレ挿管ラットは、投与後、個別に拘束ケージに収容し、胆汁、尿および糞を24時間毎に採取した。

分 析： 尿中代謝物の定量は、尿試料（0～72時間）を 胆汁試料（0～72時間）については、

尿および胆汁中の代謝物の同定は、図1～3に示した方法で行った。

放射能測定：

図 1 標識ヘキサコナゾールを投与したラットの尿中代謝物の同定スキーム

図 2 標識ヘキサコナゾールを投与したラットの尿中代謝物の同定スキーム



図3 標識ヘキサコナゾールを投与したラットの胆汁中代謝物の同定スキーム

結 果：

排泄；

標識ヘキサコナゾー

ルを 100 mg/kg の用量で雌雄ラットに単回経口投与後の排泄量を表1および2に示す。いずれの群 (I、II 群) も排泄は速やかであり、投与後 3 日までに、90.5~94.9% TAR が排泄された。尚、雄では尿中排泄と糞中排泄が同等 (II 群) か、あるいは、糞中排泄 (55.2% TAR) が尿中排泄 (35.3% TAR) よりやや多かった (I 群)。一方、雌では尿中排泄 (62.4~63.5% TAR) が糞中排泄 (28.4~32.5% TAR) より多かった。

表1 排泄量の経時変化 (I 群； 標識、100 mg/kg、単回経口投与) [2 匹平均値]

投与後の 時間	放射能の排泄量 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0~24	20.2	14.4	34.6	42.8	8.9	51.7
24~48	12.3	31.5	43.8	16.1	19.3	35.4
48~72	2.7	9.3	12.0	3.6	4.2	7.8
合計	35.3	55.2	90.5	62.4	32.5	94.9

表 2 排泄量の経時変化 (II 群 ; 標識、100 mg/kg、単回経口投与) [2 匹平均値]

投与後の 時間	放射能の排泄量 (%TAR)					
	雄			雌		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0~24	21.3	12.6	33.9	45.3	8.6	53.9
24~48	22.4	24.5	46.9	15.6	17.3	32.9
48~72	5.2	5.4	10.6	2.6	2.5	5.1
合計	48.9	42.5	91.4	63.5	28.4	91.9

標識ヘキサコナゾールを 200 mg/kg の用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与後の排泄量を表 3 および 4 に示す。いずれの群 (III、IV 群) も排泄は速やかであり、投与後 3 日までに、89.0~106.9%TAR が排泄された。

標識ヘキサコナゾール投与群ともに、排泄プロファイルに著しい性差が認められた。雄では胆汁排泄量 (74.9~81.2%TAR) が多く、尿中排泄量 (16.1~16.3%TAR) および糞中排泄量 (4.4~9.6%TAR) は少なかったのに対し、雌では胆汁排泄量 (41.2~46.6%TAR) と尿中排泄量 (34.6~41.0%TAR) は同程度で、糞中排泄量 (7.8~13.8%TAR) は少なかった。これらのことから、胆汁排泄後、腸肝循環により約半分程度は尿中に排泄されると推定され、排泄に性差があると考えられた。

表 3 排泄量の経時変化 (III 群 ; 標識、200 mg/kg、胆管カニューレ挿管、単回経口投与) [2 匹平均値]

投与後の 時間	放射能の排泄量 (%TAR)							
	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0~24	14.1	1.8	0.1	16.0	7.2	5.5	0.1	12.8
24~48	62.0	12.4	2.7	77.1	31.0	26.8	5.1	62.9
48~72	5.0	1.9	6.8	13.7	2.9	8.7	8.6	20.2
合計	81.2	16.1	9.6	106.9	41.2	41.0	13.8	96.0

表 4 排泄量の経時変化 (IV 群 ; 標識、200 mg/kg、胆管カニューレ挿管、  
単回経口投与) [2 匹平均値]

投与後の 時間	放射能の排泄量 (%TAR)							
	雄				雌			
	胆汁	尿	糞	合計	胆汁	尿	糞	合計
0~24	32.7	2.9	0.2	35.8	9.6	5.6	<0.1	15.3
24~48	41.9	11.4	2.6	55.9	23.9	19.3	4.7	47.9
48~72	0.3	1.9	1.6	3.8	13.1	9.7	3.0	25.8
合計	74.9	16.3	4.4	95.6	46.6	34.6	7.8	89.0

表 5 に示すように、標識ヘキサコナゾールを 200 mg/kg の用量で雌ラットに単回経口投与後の尿中排泄量は 68.3%TAR、標識ヘキサコナゾールを 200 mg/kg の用量で胆管カニューレを挿管した雄ラットに単回経口投与後の胆汁への排泄量 (0~48 時間) は 74.3%TAR であり、表 1~4 に示した同様の投与群における排泄量と同程度であった。

表 5 排泄量の経時変化 (V 群 ; 標識、200 mg/kg、単回経口投与、尿、雌 6 匹平均  
VI 群 ; 標識、200 mg/kg、胆管カニューレ挿管、単回経口投与、胆汁、  
雄 3 匹平均)

投与後の時間	放射能の排泄量 (%TAR)	
	V 群 (雌)	VI 群 (雄)
	尿	胆汁
0~24	36.1	36.3
24~48	27.6	38.0
48~72	4.5	-
合計	68.3	74.3

代謝 ; 標識ヘキサコナゾール投与群の尿中代謝物を図 1 のスキームに従って  
分析したところ、

れた。

と同定さ

標識ヘキサコナゾールを 100 mg/kg または 200 mg/kg、または、

標識ヘキサコナゾールを 100 mg/kg の用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中代謝物の割合を表 6 に示す。標識ヘキサコナゾール投与群の尿中に検出された親化合物[A]、  
の割合は、投与量による差または性差は認められず、それぞれ投与量のものであった。

両標識ヘキサコナゾールを投与したラットから得られた胆汁のメタノール抽出液を TLC 分析した結果、放射能の大部分は であることが明らかとなった。

標識ヘキサコナゾールを 200 mg/kg の用量で単回経口投与した雌雄ラットから得られた胆汁中の を加水分解後の代謝物の割合を表 7 に示す。胆汁中の主要代謝物は、

を占めた。ヘキサ  
コナゾール[A]の の割合は、雄では 、雌では  
は であった。いずれの代謝物も、雄が雌の 2 倍の量を示した。

表 6 尿中代謝物の割合

代謝物	画分	代謝物の割合 (%TAR)					
		標識体				標識体	
		I 群 100 mg/kg		V 群 200 mg/kg		II 群 100 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物[A]	UA3	4	<1	5	4	<1	<1

表 7 を加水分解後の代謝物 の割合 (III 群 ; 200mg/kg、  
胆管カニューレ挿入、単回経口投与)

代謝物	画分	代謝物の割合 (%TAR)	
		雄	雌
親化合物[A]	B4	4	2

推定代謝経路： ヘキサコナゾールのラットにおける想定代謝経路を図 4 に示す。

図4 ラットにおける推定代謝経路  
(申請者が作成)

2. 植物代謝

(1) りんごにおける代謝試験

(資料 No. M-07-1)

試験実施機関：

報告書作成年：1986年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

化学名	(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)ヘキサナール	
略称	標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
化学構造式 (*: <sup>14</sup> C 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物：りんご（品種 Cox's Orange Pippin、矮性台木使用）

2本、露地栽培

方 法：

処理溶液の調製；

標識ヘキサコナゾールと非標識ヘキサコナゾール

（純度 ）をアセトニトリル中で混合した後、さらに白試料、補助成分等と混合することにより、5.0%水和剤（フロアブル）を調製した。処理当日に、調製した処理製剤からヘキサコナゾール濃度が 20 ppm の散布液を調製した。

処理方法； 1本のりんご樹には

標識ヘキサコナゾール（ MBq/mg）を、

もう1本のりんご樹には

標識ヘキサコナゾール（ MBq/mg）

を 46 および 51 日間隔で、噴霧式散布器を用いて計 3 回散布処理した。散布液量は 1 回目が 500mL、2 および 3 回目が 1000 mL であった。

処理量； 約 243 g a.i./ha（3 回の散布総量）

試料の採取； 最終処理 33 日後（成熟期）に各りんご樹からりんご果実を採取し、果皮、果肉 および種子に分け、分析試料とした。

分 析； りんご果皮および果肉、ならびに種子の抽出・分析スキームをそれぞれ図 1 およ

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

び 2 に示す。

図 1 りんご果皮および果肉試料の抽出および分析スキーム



図1 りんご果皮および果肉試料の抽出および分析スキーム（続き）

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

図2 りんご種子試料の抽出および分析スキーム

結 果：

総残留放射能； りんごの各試料における総残留放射能を表1に示す。

りんごの果皮および種子における総残留放射能は、それぞれ0.358～0.408 および0.039～0.138 mg/kg であり、果肉から検出された総放射能濃度は0.025～0.028 mg/kg であった。果実全体としての総放射能濃度は、0.111～0.127 mg/kg であった。

表1 りんご各試料における総残留放射能

試料	総残留放射能 (mg/kg*)	
	標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
果皮	0.408	0.358
果肉	0.025	0.028
種子	0.039	0.138
果実全体**	0.127	0.111

\*： 親化合物換算値

\*\*： 果実全体の総残留放射能は収穫時の各試料の重量比を用いて算出

代 謝； りんご各試料における代謝物分布を表2～3に示す。

主要残留物は親化合物[A]およびその抱合体であり、果皮において合計 44.7～48.7% TRR (%TRR: 残留放射能に対する割合) 検出された。果肉には親化合物[A]は3.7～3.9% TRR 検出され、種子においては検出されなかった。

代謝経路；

表 2 標識ヘキサコナゾール処理りんご各試料における代謝物分布

代謝物	果皮 <sup>c</sup>	果肉	種子	果実全体 <sup>c</sup>	
	%TRR <sup>a</sup>	%TRR <sup>a</sup>	%TRR <sup>a</sup>	%TRR	残留濃度 <sup>b</sup> (mg/kg)
ヘキサコナゾール[A]	48.7	3.9	ND	52.6	0.067
合計	-	-	-	100	0.127

ND： 検出せず

a：りんご果実中の総残留放射能（TRR）に対する割合（%）

b：親化合物換算値

c：果皮（果実）中のヘキサコナゾール[A]、  
抱合体を含む

表 3

標識ヘキサコナゾール処理りんごにおける代謝物分布

代謝物	果皮 <sup>c</sup>	果肉	種子	果実全体 <sup>c</sup>	
	%TRR <sup>a</sup>	%TRR <sup>a</sup>	%TRR <sup>a</sup>	%TRR	残留濃度 <sup>b</sup> (mg/kg)
ヘキサコナゾール[A]	44.7	3.7	ND	48.4	0.054
合計	-	-	-	100	0.111

ND：検出せず。

a：りんご果実中の総残留放射能（TRR）に対する割合（％）

b：親化合物換算値

c：果皮（果実）中のヘキサコナゾール[A]、  
抱合体を含む

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

図3 りんごにおける推定代謝経路（申請者が作成）

(2) りんごにおける代謝試験 (代謝物)

(資料 No. M-07-2)

試験実施機関:

報告書作成年: 1989年 [GLP 対応]

報告書番号:

供試標識化合物:

化学名	(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)ヘキサノール	
略称	標識 ヘキサコナノール	標識 ヘキサコナノール
化学構造式 (*: 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物: りんご (品種 Cox's Orange Pippin、矮性台木使用)  
2本、屋外栽培。

方 法:

分析試料; 以前行った試験 (資料 No. M-07-1) で採取した試料を $-15 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で24~36ヵ月間保存したりんご果実を使用した。

分 析; 冷凍庫から取り出したりんご試料は粉碎後、図1および2の抽出・分析スキームに従った。

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

図 1 標識ヘキサコナゾール処理のりんご果実の抽出および分析スキーム



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

図 2 標識ヘキサコナゾール処理のりんご果実の抽出および分析スキーム

結 果：

総残留放射能； りんご果実における総残留放射能を表 1 に示す。

りんご果実における総残留放射能濃度は、0.04～0.12 mg/kg であった。

表 1 りんご果実における総残留放射能

試料	総残留濃度 (mg/kg) *	
	標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
果実全体	0.12	0.04

\*； 親化合物換算値

代 謝； りんご果実における代謝物分布を表 2 に示す。

主要残留物は親化合物 [A]であり、39.8～49.4%TRR 検出された。

代謝経路；

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

表 2 りんご各試料における代謝物分布

代謝物	標識 ヘキサコナゾール		標識 ヘキサコナゾール	
	%TRR <sup>a</sup>	残留濃度 <sup>b</sup> (mg/kg)	%TRR <sup>a</sup>	残留濃度 <sup>b</sup> (mg/kg)
親化合物 [A]	49.4	0.060	39.8	0.016

a: りんご果実中の総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

b: 親化合物換算値

図3 りんごにおける推定代謝経路（申請者が作成）

(3) ぶどうにおける代謝試験

(資料 No. M-08-1)

試験実施機関：

報告書作成年：1985年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

化学名	(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)ヘキサコナゾール	
略称	標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
化学構造式 (*: 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物：ぶどう（品種 Carignans）

2本、圃場（Visalia、California、USA）で栽培。

方 法：

処理量の設定根拠；

処理溶液の調製；

標識ヘキサコナゾールと非標識ヘ

キサコナゾールをメタノール中で混合した後、さらに白試料、補助成分等と混合することにより、5.0%水和剤（フロアブル）を調製した。

散布前に処理製剤を蒸留水で希釈し、ヘキサコナゾール濃度が約7 ppmの処理溶液を調製した。

処理方法； 1本の木には

標識ヘキサコナゾール（1.34 MBq/mg）を、もう1本

の木には

標識ヘキサコナゾール（1.33 MBq/mg）をそれぞれ27お

よび30日間隔で、噴霧器を用いて計3回散布処理を行った。1回の処理液量は1250 mLであり、1000 mLはぶどう果樹の葉および果実に均一に散布し、残り250 mLはぶどう樹の株元に散布した。散布器具は水100 mLで洗浄し、洗浄液をぶどう樹の株元に散布した。処理溶液の散布の詳細を表1に示す。ヘキサコナゾール処理量の合計は、214～

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

255 g ai/ha であり、1 シーズンに使用されるヘキサコナゾールの最大量に相当する量であった。

表 1 処理溶液の散布

標識位置	処理日 (1984 年)	処理溶液の ヘキサコナゾール濃度 (ppm)	処理溶液の 液量 (mL)	ヘキサコナゾール処理量 <sup>a</sup> (g/ha)	
				1回の処理量	合計
	6月5日	6.23	1250	77.9	255.1
	7月2日	7.17	1250	89.6	
	8月1日	7.01	1250	87.6	
	6月5日	4.94	1250	61.8	214.1
	7月2日	6.12	1250	76.5	
	8月1日	6.07	1250	75.9	

a: ぶどう樹1本の面積を1m<sup>2</sup>として計算した。

試料の採取: 最終処理21日後(1984年8月22日)に各木よりぶどう果実を採取し、果肉(果皮を含む)と種子に分け、分析試料とした。

分 析: ぶどう果肉および種子の抽出・分析スキームをそれぞれ図1および2に示す。

図1 ぶどう果肉の抽出および分析スキーム

図 2 ぶどう種子の抽出および分析スキーム

結 果：

総残留放射能； ぶどう果実における総残留放射能を表 2 に示す。

ぶどう果肉および種子における総残留放射能は、0.054～0.118 および 0.166～0.45mg/kg であった。



表2 ぶどう各試料における総残留放射能

試料	残留濃度 <sup>a</sup> (mg/kg)	
	標識	標識
	ヘキサコナゾール	ヘキサコナゾール
果肉 (果皮を含む)	0.118	0.054
種子	0.45	0.166
果実全体		
抽出液から計算	0.128	0.057
果実燃焼分析から計算	0.12	0.07

a: 親化合物換算値

放射能分布; ぶどう果肉 (果皮を含む) および種子における放射能分布をそれぞれ表3および4に示す。果肉 (果皮を含む) および種子のジクロロメタン抽出液中の放射能は、それぞれ 37~38%TRR および 17~23%TRR であり、この画分について代謝物分析を行った結果、果肉 (果皮を含む) において 24~26%TRR が親化合物 [A]として存在した。しかし、種子からは親化合物 [A]は検出されなかった。

表3 ぶどう果肉 (果皮を含む) における放射能分布

画分	標識		標識	
	ヘキサコナゾール		ヘキサコナゾール	
	%TRR <sup>a</sup>	残留濃度 <sup>b</sup> (mg/kg)	%TRR <sup>a</sup>	残留濃度 <sup>c</sup> (mg/kg)
総残留量 (TRR)		0.12		0.054
ヘキサコナゾール [A]	25~26	0.030~0.031	24~25	0.013~0.014

a: ぶどう果肉 (果皮を含む) 中の総残留放射能 (TRR) に対する割合 (%)

b: 親化合物換算値。各画分の数値は総残留量 (0.12 mg/kg) より申請者が計算した。

c: 親化合物換算値。各画分の数値は総残留量 (0.054 mg/kg) より申請者が計算した。

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

表 4 ぶどう種子における放射能分布

(4) ぶどうにおける代謝試験

(資料 No. M-08-2)

試験実施機関：

報告書作成年：1987年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

化学名	(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)ヘキサナール	
略称	標識 ヘキサコナール	標識 ヘキサコナール
化学構造式 (*: 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試植物： ぶどう (品種 Carignans)

2本、圃場 (Visalia, California, USA) で栽培。

方 法：

試料採取； 以前行った試験 (資料 No. M-08-1) で採取した試料を $-15 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で約1年間保存したぶどう果実を使用した。また、最終処理1年後に各ぶどう樹からぶどう果実を新たに収穫し、本試験で使用した。分析時にはぶどう果実を果肉 (果皮を含む) と種子に分けて分析した。

分 析； 総残留放射能 (TRR) は、最初の抽出液中の放射能と抽出残渣中の放射能を合計することにより求めた。最終処理21日後に採取し1年間保存したぶどう果肉 (果皮を含む) および種子試料については、それぞれ図 1~2 および図 3~4 のフロースキームに従って抽出および分析を実施し、TLC および HPLC で代謝物の同定を行った。

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

図 1 標識ヘキサコナゾール処理のぶどう果肉の抽出および分析スキーム

図 2

標識ヘキサコナゾール処理のぶどう果肉の抽出および分析スキーム

図 2

標識ヘキサコナゾール処理のぶどう果肉の抽出および分析スキーム

(続き)

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

図3 標識ヘキサコナゾール処理のぶどう種子の抽出および分析スキーム

図 4

標識ヘキサコナゾール処理のぶどう種子の抽出および分析スキーム



図 4 標識ヘキサコナゾール処理のぶどう種子の抽出および分析スキーム  
(続き)

結 果：

総残留放射能； ぶどう果実における総残留放射能を表 2 に示す。

最終処理後 21 日に採取し、約 1 年間冷凍保存したぶどうの果実全体の総残留放射能は、0.094～0.100 mg/kg であった。一方、最終処理 1 年後のぶどうの果実全体の総残留放射能は、定量限界未満～0.004 mg/kg であった。

表 2 ぶどう各試料における総残留放射能

最終処理 からの 経過時間	試料	残留濃度 <sup>a</sup> (mg/kg)	
		標識 ヘキサコナゾール	標識 ヘキサコナゾール
21 日 (約 1 年間 冷凍保存)	果肉 (果皮を含む)	0.087	0.096
	種子	0.27	0.22
	果実全体	0.094	0.100
1 年	果肉 (果皮を含む)	0.004	<LOQ
	種子	0.008	<LOQ
	果実全体	0.004	<LOQ

a： 親化合物換算値

<LOQ： 定量限界未満

代謝物： ぶどう果肉 (果皮を含む)、種子および果実全体の代謝物の割合を表 3 に示す。

代謝経路：

表3 ぶどう果実全体における代謝物の割合

代謝物	標識				標識			
	果肉	種子	果実全体 <sup>c</sup>		果肉	種子	果実全体	
	% <sup>a</sup>	% <sup>a</sup>	%TRR	mg/kg <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>	% <sup>a</sup>	%TRR	mg/kg <sup>b</sup>
ヘキサコナゾール [A]	13.8	10.0	13.7	0.013	15.7	5.6	15.4	0.015

— : 検出せず      NA : 適用なし

a : ぶどう各試料（果肉または種子）中の総残留放射能（TRR）に対する割合（%）

b : 親化合物換算値

c : 果実全体のヘキサコナゾール[A]

から計算した⇒計算根拠を記載する

の抱合体の濃度 (mg/kg)

図5 ぶどうにおける推定代謝経路  
(申請者が作成)

### 3. 土壌中動態試験

#### (1) ヘキサコナゾールの好氣的湛水土壌中動態試験

(資料 No. M-09)

試験成績提出の除外

ヘキサコナゾールは水田において使用されないため、試験成績を省略した。

(なお資料 No. M-10 には、一部好氣的湛水土壌中動態の試験成績が含まれている。)

(2) 好氣的条件および湛水条件下の土壤中動態試験

(資料 No. M-10)

試験実施機関：

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

化学名	(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)ヘキサ -2-オール	
名称 (略称)	標識ヘキサコナゾール	標識ヘキサコナゾール
化学構造 (* : 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試土壌：下記の3種類の土壌を使用した。土壌の特性を以下に示す。

土壌名称	18 Acres	Frensham	Gore Hill
採取地	Jealott's Hill Farm, Bracknell Berkshire, England	Wishanger Farm, Churt, Surrey, England	Manor Farm, Newbury, Berkshire, England
土性*	砂壤土	壤質砂土	シルト質埴壤土
砂 (%) 粗砂	23	29	4
細砂	39	51	31
シルト (%)	17	12	27
粘土 (%)	21	8	38
有機物含量 (%)	4.4	2.2	14
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	16	5.8	41
pH (H <sub>2</sub> O)	6.9	7.2	7.3
容水量 (%)			
0 bar	74	49	103
1/3 bar	23	10	49
1 bar	19	7.7	43
15 bar	13	4.8	32

\* : New Jersey system に基づく土壌分類

方 法：

土壌の調製； 土壌は2 mm 目の篩に通し、蒸留水を添加して、水分含量を最大容水量の40%に調整した。18 Acres および Frensham 土壌は25 g (乾土相当)、Gore Hill 土壌は20 g (乾土相当)を、それぞれ直径3.7 cm、好氣的条件は高さ3 cm、湛水条件は高さ6 cmのガラス容器に入れた。また代謝物同定用に、303 g または223 g (乾土相当)の18 Acres 土壌を大型ガラス容器に入れて、水分含量を同様に調整した。滅菌土壌は、1日1回連続3日間オートクレーブ滅菌した。

被験物質の処理；

標識ヘキサコナゾールのメタノール

溶液を、処理濃度が100 g ai/ha または500 g ai/ha となるように、各土壌の土壌表面に均一に滴下することにより処理した。

滅菌土壌については、処理液をろ過滅菌して無菌条件下で処理した。処理についての詳細を表1に示す。

表1 土壌、インキュベーション条件、被験物質濃度および試料採取時期

土壌名	標識位置	インキュベーション条件	濃度 (g/ha)	試料採取時期 (週)						
18 Acres		好氣的、20°C	100	0	2	5	12	20	40	
			100	0	2	5	12	20	40	
		5週間好氣的培養後 湛水条件、20°C	100		5 <sup>1)</sup>	8	12	20	40	
			100		5 <sup>1)</sup>	8	12	20	40	
			好氣的、20°C	500	0		5		20	40
			好氣的、20°C、無菌	100	0		5	12		
			好氣的、30°C	100	0		5		20	40
Frensham		好氣的、20°C	100	0	2	5	12	20	40	
Gore Hill		好氣的、20°C	100	0	2	5	12	20	40	
18 Acres <sup>2)</sup>		好氣的、20°C	100				9		40	
			100				9		40	

1)： 湛水後1時間以内に採取

2)： 代謝物同定用大型容器処理

インキュベーション； 試料容器をガラスカラムに入れて20°Cまたは30°Cでインキュベートした。カラムには、CO<sub>2</sub>を除去し加湿した空気を送入し、排気は

を通過させ、それ

ぞれ有機塩基性化合物、その他の揮発性有機化合物およびCO<sub>2</sub>を捕集した。滅菌土壌にはフィルター滅菌した空気を送入した。大型容器も同様にインキュベートしたが、

CO<sub>2</sub>を捕集した。

湛水条件下の試料は、5週間、20°Cで好氣的にインキュベートした後、蒸留水で水深2 cmになるように冠水した。好氣的条件下における水分含量および湛水条件下における

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

水深を維持するために、定期的に蒸留水を添加した。

分析； 表 1 に示した日程で試料を採取し、図 1 のフロースキームに従い土壌分析を実施した。

代謝物の同定；

図 1 土壌分析フロースキーム



結 果：

放射能分布； 標識ヘキサコナゾールを処理した土壤の放射能分布および回収率を表 2 に示す。

全試料について、放射能回収率は 87.5～119.4% TAR の範囲（平均 108.2% TAR）であった。

滅菌土壤を除く、全ての土壤抽出液中放射能は経時的に減少し、代わって土壤残渣が増加したが、割合は土壤の種類、被験物質の標識位置、およびインキュベーション条件によって異なっていた。湛水条件下および 30℃の好氣的条件下の土壤抽出液中放射能は、20℃の好氣的条件下より多かった。湛水条件の表面水中放射能は経時的に減少した。

親化合物の最終試料採取時（処理 40 週後）における残留量は、表 3 に示すように、

標識体を濃度 100 g/ha で処理した 20℃の好氣的条件下の 18 Acres、Frensham および Gore Hill 土壤について、それぞれ 10.2% TAR、48.9% TAR および 13.9% TAR であり、標識体を処理した 18 Acres 土壤では 13.1% TAR であった。また 500 g/ha 処理試料における処理 40 週後の親化合物の残留量は 18.9% TAR であった。これに対し、湛水条件下および 30℃の好氣的条件下の 18 Acres 土壤における親化合物の残存量は多く、湛水条件の土壤抽出液中では、標識体において、それぞれ 62.7% TAR および 52.4% TAR であり、また 30℃では 55.3% TAR であった。滅菌条件下では分解は認められなかった。このことから、土壤におけるヘキサコナゾールの分解は、化学的なものではなく、微生物によるものであると考えられた。

滅菌土壤を除く全ての土壤において揮発性放射能が認められ、その 99%以上がであったが、その生成量は土壤の種類、被験物質の標識位置およびインキュベーション条件により異なっていた。標識体を濃度 100 g/ha で処理した 20℃の好氣的条件の試料の処理 40 週後の量は、18 Acres、Frensham および Gore Hill 土壤について、それぞれ 15.7% TAR、12.8% TAR および 29.0% TAR であった。標識体を処理した 18 Acres 土壤では 39.4% TAR であり、標識体よりも多量であった。湛水条件下では、両標識体ともに好氣的条件下より量が減少した。また 500 g/ha 処理試料および 30℃でのインキュベーション試料でも量は少量であった。

表2 土壌中の放射能分布および回収率

処理土壌および条件	画 分	%TAR						
		0 週	2 週	5 週	8 週	12 週	20 週	40 週
18 Acres 標識 好氣的、20°C		0.0	0.2	1.0	NA	4.2	7.5	15.7
	土壌抽出液	109.6	106.3	103.5	NA	87.1	78.4	56.7
	土壌残渣	0.1	5.6	6.3	NA	4.8	18.7	33.9
	総回収率	109.7	112.1	110.8	NA	96.1	104.6	106.3
18 Acres 標識 好氣的、20°C		0.0	1.3	9.6	NA	21.2	31.5	39.4
	土壌抽出液	114.4	107.3	91.8	NA	62.0	31.4	23.2
	土壌残渣	0.1	4.4	10.0	NA	18.7	28.7	27.7
	総回収率	114.5	113.0	111.4	NA	101.9	91.6	90.3
18 Acres 標識 湛水、20°C		0.0	0.2	1.0	1.1	1.1	1.2	1.4
	土壌抽出液	109.6	106.3	103.5	96.5	94.9	100.1	98.6
	土壌残渣	0.1	5.6	6.3	4.4	2.8	11.6	13.5
	表面水	—	—	—	9.4	7.3	4.8	3.4
総回収率	109.7	112.1	110.8	111.4	106.1	117.7	116.9	
18 Acres 標識 湛水、20°C		0.0	1.3	9.6	11.4	13.5	14.7	17.3
	土壌抽出液	114.4	107.3	91.8	89.7	85.6	75.1	73.3
	土壌残渣	0.1	4.4	10.0	10.2	11.2	16.7	18.3
	表面水	—	—	—	8.1	6.7	3.0	1.3
総回収率	114.5	113.0	111.4	119.4	117.0	109.5	110.2	
18 Acres 標識 好氣的、20°C 高濃度処理		0.0	NA	0.4	NA	NA	2.8	5.6
	土壌抽出液	112.5	NA	105.3	NA	NA	74.5	65.2
	土壌残渣	0.1	NA	9.4	NA	NA	10.2	36.0
	総回収率	112.6	NA	115.1	NA	NA	87.5	106.8
18 Acres 標識 好氣的、20°C 滅菌土壌		0.0	NA	<0.1	NA	<0.1	NA	NA
	土壌抽出液	104.1	NA	97.8	NA	103.4	NA	NA
	土壌残渣	0.1	NA	0.4	NA	0.8	NA	NA
	総回収率	104.2	NA	98.2	NA	104.2	NA	NA
18 Acres 標識 好氣的、30°C (高温)		0.0	NA	0.2	NA	NA	1.8	2.7
	土壌抽出液	109.6	NA	111.5	NA	NA	95.6	86.1
	土壌残渣	0.1	NA	6.3	NA	NA	13.3	22.7
	総回収率	109.7	NA	118.0	NA	NA	110.7	111.5
Frensham 標識 好氣的、20°C		0.0	0.2	0.8	NA	3.8	7.3	12.8
	土壌抽出液	109.7	103.5	101.0	NA	101.0	90.5	79.7
	土壌残渣	0.1	2.0	5.2	NA	7.1	12.0	13.9
	総回収率	109.8	105.7	107.0	NA	111.9	109.8	106.4

NA：分析せず

—：湛水前であり表面水が存在しない。

表2 土壌中の放射能分布および回収率 (続き)

処理土壌および条件	画 分	%TAR						
		0 週	2 週	5 週	8 週	12 週	20 週	40 週
Gore Hill 標識 好氣的、20°C		0.0	0.1	1.0	NA	7.4	17.2	29.0
	土壌抽出液	110.3	108.2	100.3	NA	94.1	69.8	37.2
	土壌残渣	0.2	2.1	5.1	NA	8.7	20.6	33.8
	総回収率	110.5	110.4	106.4	NA	110.2	107.6	100.0
18 Acres 標識 好氣的、20°C 大型容器		NA	NA	NA	2.7*	NA	NA	15.3
	土壌抽出液	NA	NA	NA	94.2*	NA	NA	52.5
	土壌残渣	NA	NA	NA	16.8*	NA	NA	29.9
	総回収率	NA	NA	NA	113.7*	NA	NA	97.7
18 Acres 標識 好氣的、20°C 大型容器		NA	NA	NA	12.6*	NA	NA	41.2
	土壌抽出液	NA	NA	NA	65.7*	NA	NA	NA
	土壌残渣	NA	NA	NA	20.9*	NA	NA	NA
	総回収率	NA	NA	NA	99.2*	NA	NA	NA

NA : 分析せず

\* : 9 週後に分析

代謝物の同定 ; 土壌抽出液および表面水中のヘキサコナゾールおよび代謝物の経時変化を表 3 に示す。

主要代謝物が検出され、  
と同定された。

表 3 土壌抽出液および表面水中の代謝物の経時変化

試験条件	化合物	%TAR									
		0週	2週	5週	12週	20週	40週				
18 Acres 好氣的	ヘキサコナゾール[A]	108.8	95.1	64.0	34.5	20.9	10.2				
18 Acres 好氣的	ヘキサコナゾール[A]	114.1	91.8	72.0	40.7	18.7	13.1				
試験条件	化合物	0週	2週	8週		12週		20週		40週	
				土壌	表面水	土壌	表面水	土壌	表面水	土壌	表面水
18 Acres 湛水	ヘキサコナゾール[A]	NA	NA	64.8	2.4	61.0	1.3	57.2	0.7	62.7	NA
18 Acres 湛水	ヘキサコナゾール[A]	NA	NA	67.4	2.6	59.8	1.5	54.1	NA	52.4	NA

NA：分析せず

表3 土壌抽出液および表面水中の代謝物の経時変化 (続き)

試験条件	化合物	%TAR					
		0週	2週	5週	12週	20週	40週
18 Acres 高濃度 (500 g/ha)	ヘキサコナゾール[A]	111.6	NA	81.6	NA	20.0	18.9
18 Acres 滅菌土壌	ヘキサコナゾール[A]	101.6	NA	96.1	99.8	NA	NA
18 Acres 高温 (30°C)	ヘキサコナゾール[A]	108.8	NA	100.6	NA	55.0	55.3
Frensham 好氣的	ヘキサコナゾール[A]	107.8	98.4	91.2	77.4	68.1	48.9
Gore Hill 好氣的	ヘキサコナゾール[A]	108.4	102.8	86.7	58.8	36.1	13.9

ND : 検出せず

NA : 分析せず

代謝経路； ヘキサコナゾールの好気的および湛水条件下の土壌中における推定代謝経路を図2に示す。

推定半減期； 標識ヘキサコナゾールを処理した各条件下の土壌におけるヘキサコナゾールの半減期を表4に示す。18Acres土壌で比較すると、湛水条件により、また高温および高濃度条件下において、代謝速度は低下する傾向を示した。

表4. ヘキサコナゾールの好気的および湛水条件下の土壌中における推定半減期

標識位置	土壌	試験条件	推定半減期
	18 Acres	20°C、好気的	7 週
	Frensham	20°C、好気的	34 週
	Gore Hill	20°C、好気的	12 週
	18 Acres	20°C、湛水	20 週
	18 Acres	30°C (高温)、好気的	20 週
	18 Acres	500 g/ha (高濃度) 20°C、好気的	10 週

図2 好気的および湛水条件下の土壌中における推定代謝経路

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

(3) ヘキサコナゾールの嫌氣的土壤中動態試験

(資料 No. M-11)

試験成績提出の除外

土壌吸着試験の結果、ヘキサコナゾールの有機炭素吸着係数 ( $K_{F^{adsoc}}$ ) が 500 を超えたため、試験成績を省略した。



#### 4. 水中動態試験

(1) pH 5、7 および 9 における加水分解

(資料 No. M-12 (PC-11))

試験実施機関:

報告書作成年: 1984 年 [GLP 対応]

報告書番号:

供試標識化合物:

標識ヘキサコナゾール;

(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)ヘキサン-2-オール

供試水: 以下の緩衝液を調製し、使用前にオートクレーブ滅菌した。

pH 5: 0.2 M リン酸水素二ナトリウム溶液 206 mL と 0.1 M クエン酸溶液 194 mL を混合

pH 7: 市販の緩衝剤粉末 (Electronic Instruments Limited 製) を用いて調製

pH 9: ホウ酸 12.368 g および塩化カリウム 14.91 g を含む水溶液 500 mL と

0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 208 mL を混合して、水で全量を 1 L とした。

調製した緩衝液の pH の実測値は、それぞれ pH 4.93、6.96 および 8.79 であった。

方 法:

試験液の調製; 標識ヘキサコナゾールを非標識体 (純度 ) で

希釈した後、10 mg をメタノール 10 mL に溶解して原液を調製した。

処 理; 被験物質濃度が 10 mg/L になるように、原液 100  $\mu$ L および各 pH の緩衝液 10.0 mL を、滅菌済のねじ栓付きガラスバイアルに入れて反応溶液を調製し (溶解補助剤としてメタノール 1% (v/v) を含む)、25°C で 30 日間、暗条件下で恒温水槽中に静置した。

試料採取; 処理 0、7、14 および 30 日後に、各 pH につき 2 連で試料を採取した。

分 析;

結 果:

各 pH の反応溶液の処理 30 日後の放射能分布を表に示す。処理後 30 日間静置した

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

各緩衝液を TLC 分析した結果、放射性化合物はヘキサコナゾールのみであった。このことより、ヘキサコナゾールは試験条件 (25°C) では安定であることが示された。処理 30 日後にヘキサコナゾールの分解が認められなかったため、処理 0、7 および 14 日後の試料の分析は実施しなかった。

表 30 日後の各緩衝液の放射能分布 (2 連平均、初期濃度 10mg/L)

pH		pH 5	pH 7	pH 9
溶液濃度 (mg/L) *		10.35	10.50	10.15
溶出割合 (%) **	水相	0.08	0.03	0.055
	メタノール相	94.25	94.0	99.6

\* : 親化合物換算値

\*\* : 溶出割合 (%)

(2) 滅菌緩衝液 (pH 7) 中における光分解

(資料 No. M-13 (PC-12))

試験実施機関:

報告書作成年: 1984 年 [GLP 対応]

報告書番号:

供試標識化合物:

標識ヘキサコナゾール;

(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)ヘキサン-2-オール

供試水: 市販の緩衝剤粉末 (Electronic Instruments Limited 製) を用いて pH 7 緩衝液を調製し、使用前にオートクレーブで滅菌した。調製した緩衝液の pH は 7.1 であった。

光源: キセノンアークランプ (Ushio UXL 1600)

硼珪酸ガラスフィルターを使用し、295nm 以下の波長の光をカットした。

また、スペクトル分布は自然太陽光に類似していた。

光強度: 20 W/m<sup>2</sup>/nm (波長 365 nm)

英国 (北緯 51 度 23 分) の 9 月の真昼の自然太陽光の光強度の約 3.3 倍に相当した。

方法:

試験液の調製: 標識ヘキサコナゾールを非標識体 (純度 ) で

希釈後、10 mg をメタノール 10 mL に溶解して原液を調製した。

処理: 被験物質濃度が 10 mg/L になるように、原液 300  $\mu$ L および pH 7 緩衝液 30 mL を、滅菌済の栓付き石英フラスコに入れて試験溶液を調製し (溶解補助剤としてメタノール 1% (v/v) を含む)、50°C で 10 日間、連続的に人工太陽光を照射した。また光照射区と同様に調製した試験溶液をアルミニウムホイルで被覆して暗所対照区とした。

分析: 処理 0 時間および 10 日後に光照射区試料を 2 連で、暗所対照区試料を 1 連で採取した。試験溶液中放射能を LSC で測定し、また直接 TLC 分析に供して、放射性化合物の同定および定量を行った。

結 果：

溶液中放射能濃度の経時変化を表に示す。回収率は94～100%TARであった。

また、TLC分析の結果、ヘキサコナゾールはpH7滅菌緩衝液中で人工太陽光照射により全く分解されないことが示された。

表 溶液中放射能濃度の経時変化

経過日数		放射能濃度 <sup>a</sup> (mg/L)		%TAR <sup>b</sup>	
		0 時間	10 日後	0 時間	10 日後
光照射区	溶液 1	9.5	10.0	95	100
	溶液 2	9.4	10.0	94	100
暗所対照区		9.6	9.8	96	98

a： 親化合物換算値

b： 申請者が計算

(3) 滅菌自然水中における光分解試験

(資料 No. M-14 (PC-13))

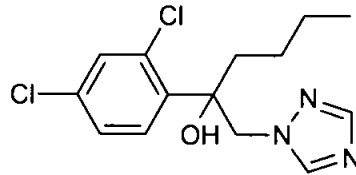
試験実施機関:

報告書作成年: 2001年 [GLP 対応]

報告書番号:

供試化合物: ヘキサコナゾール (非標識);

(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)ヘキサン-2-オール



化学的純度:

供試水: 英国 Cambridge 州 Huntingdon の Ouse 川から河川水を採取。  
使用前に 250  $\mu\text{m}$  のメッシュ篩を通した後、オートクレーブ滅菌した。  
供試水の物理化学的性質を以下に示す。

項目	測定値
pH <sup>a</sup>	7.46
酸素飽和度 (採取時)	86%
酸素飽和度 (滅菌後)	74%
導電率 <sup>b</sup>	630 $\mu\text{S}$
浮遊物質 <sup>b</sup>	0.05 g/L
蒸発残留物 <sup>b</sup>	0.27 g/L
溶存有機炭素	22.8 mg/L

a: 採取時に測定 b: 篩過後に測定

光源: キセノンアークランプ (Suntest 加速暴露装置 (Heraeus Equipment Ltd.製))  
波長 290 nm 以下の光をフィルターで除去した。

光強度: 平均 40.2 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)  
7 日間の照射は、東京の春季の自然太陽光のほぼ 36 日間に相当した。

方法:

試験液の調製; ヘキサコナゾール約 27 mg をアセトニトリル 20 mL に溶解して約 1.3 mg/mL の原液を調製した。供試水に原液 0.750 mL を添加して最終容量を 500 mL とし、被験物質濃度 2 mg/L の試験溶液を調製し、各試験容器に 20 mL ずつ分注した。溶解補助剤としてのアセトニトリル濃度は 0.15% であった。

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

処 理； 光照射区容器は硼珪酸ガラス製の内径 2.5 cm の円筒形容器であり、テフロン加工したネジ蓋をした。暗所対照区容器にはプラスチック製ネジ蓋付きのガラスバイアルを使用した。光照射区試料には  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 7 日間、連続的に人工太陽光を照射し、暗所対照区は  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 7 日間、恒温室内の暗条件下で維持した。

試料採取； 試料は処理 0、1、2、3、4、5 および 7 日後に、光照射区は 2 連、暗所対照区は 1 連で採取した。

分 析； 採取した試験溶液を図 1 に示すように抽出した後、ガスクロマトグラフィー (GC) によりヘキサコナゾールを定量した。ヘキサコナゾールの半減期は一次速度式を用いて算出した。

図 1 試験溶液の抽出および分析スキーム

結 果； 親化合物濃度の経時変化を表 1 に示す。

光照射区の親化合物濃度は、処理 7 日後に 61.4% に減少した。暗所対照区においては安定で、試験期間中、親化合物濃度は 96.5~109% の範囲であった。

表 1 自然水中における親化合物濃度の経時変化 (照射区 2 連平均、対照区 1 連)

経過時間		0 日	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	7 日
東京春換算経過時間		0 日	5.3 日	10.5 日	15.6 日	20.8 日	25.9 日	36.2 日
光照射区	% <sup>a</sup>	100	89.8	88.3	84.7	79.9	71.4	61.4
	mg/L	1.9330	1.7362	1.7074	1.6365	1.5450	1.3802	1.1858
暗所対照区	% <sup>a</sup>	100	101	104	96.5	109	101	105
	mg/L	1.854	1.8671	1.9265	1.7896	2.0241	1.8668	1.9405

a: 0 時間に対する割合 (%)

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

推定半減期： 暗所対照区は安定で、加水分解の影響は認められなかった。照射区における半減期を、一次反応減衰を仮定して求めた所、10.42 日であった。また、東京春に換算して求めると 53.9 日であった。相関係数  $r^2$  は 0.90 で良好であった。(表 2)

表 2 自然水中における光分解による半減期

試験水	照射区における半減期	
	実験条件下	東京春換算
自然河川水	10.42 日	53.9 日

(4) 滅菌自然水中における光分解試験

(資料 No. M-15 (PC-14))

試験実施機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：

化学名	(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) ヘキサ-2-オール	
名称 (略称)	標識ヘキサコナゾール	標識ヘキサコナゾール
構造式 (* : 標識位置)		
比放射能		
放射化学的純度		

供試水： 英国 Cumbria 州、Wood Moss Tarn の湖水から採取し、ガンマ線照射により滅菌した。  
供試水の物理化学的性質を以下に示す。

項目	測定値	項目	測定値
pH	6.53	アルカリ度 (HCO <sub>3</sub> )	11.5 mg/L
電気伝導度	72 μS/cm	総マグネシウム	1.4 mg/L
総炭素	23.8 mg/L	総カルシウム	6.0 mg/L
総無機炭素	2.3 mg/L	総鉄	<0.1 mg/L
総浮遊物質	<2 mg/L	総溶存鉄	<0.05 mg/L
硝酸態窒素	0.5 mg/L	三価鉄イオン濃度	<0.05 mg/L
アンモニア態窒素	0.1 mg/L	二価鉄イオン濃度	<0.05 mg/L

光源： キセノンアークランプ (Heraeus Suntest 加速暴露装置)  
自然太陽光に近いスペクトル分布が得られるようにフィルターを使用した。

光強度： 平均 27.25 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)  
最終採取試料のみ平均 26.86 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)  
(半減期の算出には各試料位置における光強度を用いた。)



28 日間の照射は、東京春季の自然太陽光の約 116 日に相当した。

試験液の調製と光照射： 標識ヘキサコナゾールをアセトニトリルに溶解して原液を調製した。適量の原液を供試水に添加して試験溶液を調製し、各試験容器に 15 mL ずつ分注した。処理濃度は、 標識および 標識について、それぞれ 4.06 mg/L および 3.90 mg/L であった。

試験容器は石英ガラス製蓋付きのガラス製容器であった。光照射区試料には  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 28 日間、人工太陽光を照射し、揮発性物質を

で捕集した。暗所対照区試料は光照射区と同様に調製し、容器をアルミニウム箔で被覆して、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  の暗条件下で 36 日間維持し、揮発性物質捕集用トラップは接続しなかった。

試料採取： 光照射区試料は照射 0、1、3、7、10、14、18 および 28 日後に、各標識体につき 1 連で試料を採取した（照射 28 日後の試料は処理後 36 日間が経過した試料であるが、ランプが 8 日間消灯していたことが判明したため、28 日間の照射に相当した）。暗所対照区は処理 18 および 36 日後に各標識体につき 1 連で採取した。

分 析： 試験溶液をメスフラスコに移し、試験容器のアセトニトリル洗浄液も合わせて、25mL に定容して一部を LSC による放射能測定に供した後、直接 HPLC 分析に供して、ヘキサコナゾールおよび分解物を同定および定量した。また、TLC および LC-MS により分解物の同定確認を行った。

各試料採取時には揮発性物質捕集用トラップも採取し、  
分析を行い、

結 果：

物質収支； 親化合物および分解物の経時変化を表 1 に示す。

試験期間中の光照射区試料の回収率は、 標識および 標識について、それぞれ 94.5~104.0% TAR（平均 100.0% TAR） および 86.9~105.0% TAR（平均 101.8% TAR） であった。暗所対照区では、 標識および 標識について、それぞれ平均 102.5% TAR および 104.5% TAR であった。光照射区の親化合物[A]は、最終試料採取時（照射 28 日後）に、両標識体の平均として 45.1% TAR が残存していた。暗所対照区では親化合物は安定であった。

は、 標識では照射 28 日後に最大 11.4% TAR となったが、 標識では少量であり、照射 14 日後に最大で 0.7% TAR であった。

分解物；

分解経路；

推定半減期； 下表にヘキサコナゾールの東京春季の自然太陽光換算半減期を示す。ただし、  
標識の照射 14 日後、 標識の照射 10 および 14 日後  
は分解の程度が有意に高かったため、半減期の計算には使用しなかった。  
暗所対照区では分解は認められなかった。

供試水	照射区の東京春換算半減期
自然水（湖水）	89.3 日 (相関係数 $r^2 = 0.78$ )

表 1 滅菌自然水中における親化合物および光分解物の経時変化

試験区	処理放射能に対する割合 (%TAR)									
	光照射区								暗所対照区	
試料採取時点 (日)	0	1	3	7	10	14	18	28	18	36
<b>標識</b> 東京春換算照射日数 (日)	0.0	3.9	9.3	22.7	38.1	47.6	61.2	116.2	NA	NA
親化合物[A]	101.9	102.9	96.7	84.5	71.7	40.4	61.0	34.7	101.8	102.2
<b>標識</b> 東京春換算照射日数 (日)	0.0	4.3	10.7	25.5	43.1	51.7	58.3	116.0	NA	NA
親化合物[A]	101.5	98.1	60.9	79.5	28.8	20.1	51.0	55.5	102.9	104.6

NA : 適用なし

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

図 自然水中における推定光分解経路

5. 土壌吸着性

(1) 土壌吸着/脱着試験

(資料 No. M-16)

試験実施機関 :

報告書作成年 : 1989 年 [GLP 対応]

報告書番号 :

供試標識化合物 :

標識ヘキサコナゾール ;

(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)ヘキサン-2-オール

供試土壌 : 土壌の特性は以下に示す。

土壌名	Lilyfield	Frensham	East Jubilee	Old Paddock
採取場所	Wishanger Farm, Churt Surrey, England	Wishanger Farm, Churt, Surrey, England	Jealott's Hill Farm, Bracknell Berkshire, England	Latchwood Farm Great Hassley Oxfordshire, England
土性分類 (USDA)	砂土	壤質砂土	砂壤土	埴土
pH (水)	5.4	6.3	6.5	6.8
砂 (%) *	87	72	63	23
シルト (%) *	8	16	23	30
粘土 (%) *	5	12	14	47
有機物含有率 (om) (%)	0.8	1.9	2.64	5.36
容水量 (%)				
1/3 bar	4	11	13	38
15 bar	1	4	7	24
陽イオン交換容量 (meq/100 g)	1.9	6.6	13.2	36.5

\* : 砂は湿式篩、シルトおよび粘土は Stokes の法則に従った連続沈殿および上清の分析により測定

方 法 :

[本試験]

土壌の調製； 各土壌とも風乾後、2 mm 目の篩に通したものを試験に使用した。各土壌試料（乾土 2 g 相当）および 0.01 M 塩化カルシウム溶液（19 mL）を 50 mL 容のテフロン製遠心管に入れ、24 時間回転振盪し平衡状態にした（土壌：水スラリー）。

吸着/脱着操作； 標識ヘキサコナゾールのメタノール原液の適当量を 0.01 M 塩化カルシウム溶液に希釈して処理液を調製した。平衡状態にした各土壌：水スラリーに、調製した 標識ヘキサコナゾール処理液を、濃度 0.05、0.1、0.2、0.4、0.5  $\mu\text{g/mL}$  になるように添加した後、水溶液相の最終液量を 20 mL に調整した。処理濃度ごとに遠心管を計 4 本用いた（吸着測定用 2 本、脱着測定用 2 本）。各遠心管に栓をして、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$  で回転振盪機にかけた。振盪 24 時間後、濃度ごとに 2 本の土壌：水スラリーを取り出し、遠心分離して上清と土壌に分離し、上清の放射能を測定して吸着段階の吸着係数を算出した。各濃度の残りの 2 本の土壌：水スラリーも遠心分離し、上清を 10 mL 採取して放射能を測定した。次に遠心管に 10 mL の 0.01 M 塩化カルシウム溶液を添加して、再度 24 時間回転振盪機にかけた。この操作をさらに 2 回繰り返す、各脱着段階の吸着係数を算出した。土壌は第 3 段階終了後に残留している試料についてのみ放射能測定を実施した。

放射能測定； 上清中の放射能は直接 LSC で測定した。土壌は 発  
生した を LSC で測定した。

ヘキサコナゾールの安定性測定； 吸着段階における振盪 24 時間後および脱着の各段階における各土壌（2 本ずつ）の遠心管から採取した上清の一部（7 mL）は、  
で分配した。有機溶媒相を TLC により分析した。

物質収支； 0.2  $\mu\text{g/mL}$  を処理した各土壌試料について物質収支を確認した。吸着/脱着（最終段階）試験終了後に上清を除去した土壌は、遠心管から取り出し、 $100^\circ\text{C}$  で 4 時間還流した。濾過後、有機溶媒相を濃縮して、濃縮抽出液について LSC および TLC 分析を実施し、放射能およびヘキサコナゾールの抽出液中の比率を求めた。抽出後の土壌は凍結乾燥後、燃焼分析に供した。各試料での物質収支は、吸着および脱着段階の上清、土壌抽出液、および土壌残渣中の放射能の合計を処理放射能で除して算出した。

結 果：

[本試験]

物質収支； 各土壌の吸着/脱着試験における物質収支を表 2 に示す。物質収支は 73～100% (平均 92%) であった。

表 2 吸着/脱着試験での物質収支<sup>1)</sup>

供試土壌 吸着/脱着	Lilyfield		Frensham		East Jubilee		Old Paddock	
	吸着	脱着 <sup>2)</sup>	吸着	脱着	吸着	脱着	吸着	脱着
初期添加量 (μg)	4.17	4.17	4.17	4.17	4.17	4.17	4.17	4.17
抽出した土壌中放射能 (μg) *	3.28	2.01	3.15	2.06	2.36	2.63	3.33	3.20
水相中の放射能 (μg) *	0.77	0.42	0.97	0.53	0.67	0.44	0.34	0.31
土壌残渣中の放射能 (μg) *	0.00	0.01	0.02	0.05	0.08	0.05	0.08	0.11
脱着試験のために除去し た放射能 (%TAR)	-	29	-	34	-	26	-	15
回収率 (%TAR)	97	87	99	96	73	100	88	99

1)： 設定濃度 0.2 μg/mL の試料を分析。脱着段階は第 3 回目終了時に測定。

2)： 液漏れのため水相の液量は推定した。

\*： 親化合物換算値

ヘキサコナゾールの安定性； 吸着試験において振盪 24 時間における土壌抽出液および上清の TLC 分析の結果、ヘキサコナゾールの分解物はほとんど検出されず、95%TAR 以上がヘキサコナゾールであった。脱着試験においても同様に 95%TAR 以上がヘキサコナゾールであったが、Old Paddock 土壌の第 3 回目の脱着段階のみ

Old Paddock 土壌の吸着係数 (Kd) を求める際には、表 3 に示したヘキサコナゾールの割合を用いて補正した。

表 3 Old Paddock 土壌における第 3 回脱着段階の水相中の  
ヘキサコナゾールの割合

設定濃度 (µg/mL)	処理放射能に対する割合 (%TAR)
0.05	33
0.1	54
0.2	87
0.4	96
0.5	95

吸着定数； 24 時間の吸着段階の水相中の放射能測定結果から算出した各土壌における吸着係数 (Kd) およびフロイントリッヒの吸着等温式から求めた定数 ( $K_F^{ads}$ ) を表 4 に示す。Kd 値は Frensham 土壌の 17 から、有機物含有率 (om) の高い Old Paddock 土壌の 90 までの範囲であり、ヘキサコナゾールの処理濃度が減少するに従い増加した。 $K_F^{ads}$  値は 13~44 の範囲であり、全土壌で土壌中濃度と水層中濃度は濃度範囲において非常によく相関しており、相関係数 (r) は > 0.99 であった。また、 $K_F^{ads}$  を各土壌の有機物含有率 (om) で補正した土壌吸着定数 ( $K_F^{ads}om$ , om : organic matter) は 684~1625 の範囲であった。

脱着係数； 各脱着段階において測定した Kd 値を表 5 に示す。Kd 値は第 3 回目の脱着段階で約 2 倍に上昇した。よって、吸着が完全に可逆的でないと考えられた。



表 4 本試験 土壌吸着係数およびフロイントリッヒの吸着定数

土壌	設定濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kd	Kom	$K_F^{\text{ads}}$	$K_F^{\text{adsom}}$
Lilyfield	0.05	41	5125	13	1625
	0.1	31	3875		
	0.2	29	3625		
	0.4	20	2500		
	0.5	19	2375		
Frensham	0.05	29	1526	13	684
	0.1	22	1158		
	0.2	22	1158		
	0.4	19	1000		
	0.5	17	895		
East Jubilee	0.05	47	1780	21	795
	0.1	39	1477		
	0.2	36	1364		
	0.4	30	1136		
	0.5	29	1098		
Old Paddock	0.05	90	1679	44	821
	0.1	74	1381		
	0.2	74	1381		
	0.4	64	1194		
	0.5	62	1157		

・ 有機物含有率 (om) で補正した土壌吸着係数 ( $K_{\text{om}}$  および  $K_F^{\text{adsom}}$ )

$$K_{\text{om}} = (K_d \times 100) / \text{有機物含有率 (\%)}$$

$$K_F^{\text{adsom}} = (K_F^{\text{ads}} \times 100) / \text{有機物含有率 (\%)}$$

表 5 本試験 土壌脱着係数

供試土壌	設定濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kd 脱着段階 (回)		
		1	2	3
Lilyfield	0.05	51	72	71
	0.1	40	54	62
	0.2	35	47	54
	0.4	28	37	57
	0.5	28	35	44
Frensham	0.05	34	45	45
	0.1	28	30	32
	0.2	29	32	35
	0.4	23	27	29
	0.5	20	33	26
East Jubilee	0.05	51	66	64
	0.1	41	44	52
	0.2	40	50	56
	0.4	35	42	42
	0.5	35	41	46
Old Paddock	0.05	103	127	319
	0.1	84	124	156
	0.2	83	112	101
	0.4	72	80	84
	0.5	70	81	86

(2) 土壌吸着試験

(資料 No. M-17 (PC-10))

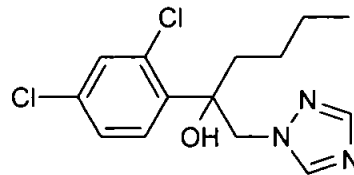
試験実施機関：

報告書作成年：1990年

報告書番号：

供試化合物：ヘキサコナゾール（非標識）；

(*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



純度；

供試土壌：土壌の特性は以下に示す。

土壌名	福島農試	日植防牛久圃場	和歌山農試	岡山農試
採取場所	福島県郡山市 富田町	茨城県牛久市 結束町	和歌山県那賀郡 貴志川町	岡山県赤磐郡 山陽町
土壌群	細粒黄色土	褐色火山灰土壌	洪積埴壤土	中粗粒・黄色土 大代統
土性分類 (国際土壌学会法)	埴壤土	微砂質埴壤土	軽埴土	砂質埴壤土
土性分類 (USDA)	砂質埴壤土	微砂質壤土	埴壤土	砂質埴壤土
砂 (%)	53.4	26.2	41.7	60.5
シルト (%)	22.8	50.9	29.4	17.5
粘土 (%)	23.8	22.9	28.9	22.0
有機炭素含有率 (%)	1.08	3.61	1.75	0.69
有機炭素測定法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法	アリソン式重量法
pH (H <sub>2</sub> O)	7.6	7.7	6.0	6.7
pH (KCl)	6.7	6.9	5.2	5.5
陽イオン交換容量 (me/100 g)	13.5	21.4	11.0	8.7
リン酸吸収係数	540	2000	410	350
粘土鉱物の種類	カオリン鉱物 パーミキュライト	アロフェン パーミキュライト	カオリン鉱物 パーミキュライト	ハロイイト
水分 (%) <sup>1)</sup>	2.4	11.1	2.0	2.2

試験土壌の特性は日本植防協会資料による

試験方法： OECD ガイドライン 106 (吸着・脱着) に準拠した。

#### [平衡化時間の測定]

試験溶液の調製； ヘキサコナゾール標準品を 0.01 M 塩化カルシウム溶液に溶解して、1.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の処理液を調製した。

処理方法； 供試土壌（風乾細土）5 g と純水 5 mL を入れた試験容器を一晩静置した後、調製した処理液 20 mL を添加し（土/水比 0.2）、密栓をして  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 4、6、8、16 および 24 時間振盪した。振盪後、試料は遠心分離し、得られた上清 15 mL を

ガスクロマトグラフィー（NPD）に供して水相中のヘキサコナゾール濃度を求めた。

#### [高次試験]

試験溶液の調製； ヘキサコナゾール標準品を 0.01 M 塩化カルシウム溶液に溶解して 5.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.031  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の処理液を調製した。さらに調製した処理液を、0.01 M 塩化カルシウム溶液で希釈し、希釈試験溶液（0.509  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.206  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の計 4 種類の処理液を調製した。

吸着操作および分析； 供試土壌（風乾細土）5 g と純水 5 mL を入れた試験容器を一晩静置した後、調製した処理液 20 mL を添加し（土/水比 0.2）、密栓して  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 6 時間（和歌山農試土壌は 8 時間）振盪した。振盪後、試料は遠心分離し、得られた上清 15 mL を

ガスクロマトグラフィー（NPD）に供して水相中のヘキサコナゾール濃度を求めた。なお、土壌を含まない対照区試料についても同時に処理し、定量した。

#### [物質収支]

高次試験のうち、1.031  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の処理液を添加した試料の遠心分離後の固相（土壌）を

ガスクロマトグラフィー（NPD）に供して土壌中のヘキサコナゾール量を求めた。なお、物質収支は、水相中のヘキサコナゾール量と、土壌中のヘキサコナゾール量の合量値を添加量で除して求めた。

#### 結 果：

平衡化時間の測定； 振盪後の水相中のヘキサコナゾール残存率および変化率を表 1 に示す。

水相中のヘキサコナゾール濃度の変化率から、各供試土壌において 6 時間（和歌山農試土壌のみ 8 時間）振盪時に平衡に達していると判断し、高次試験における振盪時間を 6 時間（和歌山農試土壌のみ 8 時間）にした。

物質収支； 1.031  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の処理液を添加した各供試土壌での平均回収率は、表 2 に示すよう

に 83.3~95.3%であった。

吸着定数； 高次試験の結果および各供試土壌におけるフロイントリッヒの吸着等温式のパラメーターを表 3 に示す。

$K_F^{ads}$  は 9.16~28.2、 $1/n$  は 0.786~0.823、有機炭素含有率で補正した  $K_F^{adsoc}$  値は 557~1610 であった。 $K_F^{adsoc}$  値が 500 以上であり、土壌中での移動性は低いと考えられた。

表 1 平衡化試験結果

土壌	初期添加量 ( $\mu\text{g}$ )	振盪時間 (hr)	振盪後の水相中の残存率 (%)		変化率 (%) <sup>1)</sup>
			実測値	平均値	
福島農試	20.62	4	31.2、30.2	30.7	-
		6	28.4、28.2	28.3	-8
		8	27.9、29.7	28.8	2
		16	24.3、24.2	24.2	-16
		24	23.8、23.7	23.8	-2
日植防牛久圃場	20.62	4	18.3、18.4	18.4	-
		6	16.4、16.7	16.6	-10
		8	16.2、16.4	16.3	-1
		16	13.9、14.4	14.2	-13
		24	13.0、13.9	13.4	-6
和歌山農試	20.62	4	13.6、13.2	13.4	-
		6	11.0、11.6	11.3	-16
		8	11.4、11.4	11.4	1
		16	9.3、9.5	9.4	-18
		24	9.6、9.0	9.3	-1
岡山農試	20.62	4	28.6、28.0	28.3	-
		6	26.0、28.4	27.2	-4
		8	27.2、26.9	27.0	-1
		16	24.1、24.8	24.4	-10
		24	24.5、24.3	24.4	0

$$1) \text{ 変化率 (\%)} = \frac{[(n \text{ 回時の濃度}) - (n-1 \text{ 回時の濃度})]}{(n-1 \text{ 回時の濃度})} \times 100$$

平衡化時間の決定：変化率が原則として 10% 以下になった時、n 回時で平衡とみなす。

表 2 物質収支

土壌	初期添加量 ( $\mu\text{g}$ )	プレート到着 時の吸着量 ( $\mu\text{g}$ ) <sup>1)</sup>	平衡溶液中 の量 ( $\mu\text{g}$ )	不足量 ( $\mu\text{g}$ )	回収率 (%)	
					実測値	平均値
福島農試	20.62	13.72	6.219	0.690	96.6	95.3
		12.90	6.483	1.24	94.0	
日植防 牛久圃場	20.62	14.95	3.686	1.99	90.3	90.5
		15.05	3.665	1.91	90.7	
和歌山 農試	20.62	15.32	2.162	3.14	84.8	83.3
		14.66	2.205	3.76	81.8	
岡山農試	20.62	13.28	5.569	1.78	91.4	92.7
		13.42	5.971	1.23	94.0	

1) : 土壌ブランク値を差し引いた値

表 3 フロイントリッヒ吸着等温式のパラメーター

土壌	吸着指数 ( $1/n$ ) <sup>1)</sup>	吸着係数 ( $K_F^{\text{ads}}$ )	相関係数 ( $r$ ) <sup>1)</sup>	有機炭素含有率 (OC%) <sup>2)</sup>	有機炭素吸着係数 ( $K_F^{\text{adsoc}}$ ) <sup>3)</sup>
福島農試	0.786	9.16	0.992	1.08	848
日植防牛久圃場	0.823	20.1	0.999	3.61	557
和歌山農試	0.810	28.2	1.00	1.75	1610
岡山農試	0.793	10.3	0.999	0.69	1490

1) : フロイントリッヒの吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌中の有機炭素含有率

3) :  $K_F^{\text{ads}}$ を各土壌のOC%で除して求めた有機炭素吸着係数

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

(3) 土壌厚層クロマトグラフィーによる溶脱試験

(参考試験：資料 No. MR-01)

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



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

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

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

## 6. 生物濃縮性に関する試験

ブルーギルを用いた生物濃縮性試験

(資料 No.M-18(PC-09))

試験実施機関：

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

報告書番号：

供試標識化合物：ヘキサコナゾール（純度： ）

標識ヘキサコナゾール

(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)ヘキサン-2-オール

供試生物：ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)、1群各117匹

体長；試験開始時：2.49～3.13cm（平均2.82cm）

暴露28日2.43～3.88cm（平均3.24cm）

体重；試験開始時：0.29～0.88g（平均0.48g）

暴露28日：0.21～1.58g（平均0.75g）

方法：

暴露条件；流水式（117匹/84L試験水）で連続暴露

試験期間；取込期間28日間、排泄期間14日

試験濃度；50 µg/L

試験液の調製；

標識ヘキサコナゾールおよび非標識ヘキサコナゾール

（純度 ）をアセトンで溶解後、水で希釈して試験原液10mg/L(比放射能59.39Bq/µg)を調製した。試験水はこの試験原液と希釈水を1：200の割合で混合して調製した。また、助剤対照区を設けた。

試験容器；110L容のガラス製水槽とした。

環境条件；水温 21.5～22.7℃、pH 6.7～7.7、溶存酸素濃度 6.0～8.4mg/L

観察および測定：

魚体中の被験物質濃度；取込期間の4、8、16、32、64時間および4、7、14、21、28日後、および排泄期間の1、3、7および14日目に測定

魚体中の脂質含量；試験開始時（暴露0日）に測定

試験水中の被験物質濃度；取込期間の3日前、2日前および前日、

取込期間の0～4、7、10、14、18、21、25、26および28日後に測定  
排泄期間の1日目に測定

放射能測定；

結 果：

取込期間中の魚の死亡率は4%未満であった。また、魚体の脂質含量は0.56%w/wであった。

魚体中の被験物質濃度を表1に示す。

被験物質濃度は、32時間以内に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、3日以内に99%以上が魚体から排出された。

表1 魚体中の被験物質濃度 (mg equiv./kg)

部位	取込期間 (時間または日)										排泄期間 (日)			
	4時間 (0日)	8時間 (0日)	16時間 (0日)	32時間 (1日)	64時間 (2日)	4日	7日	14日	21日	28日	29日	31日	35日	42日
可食部	0.94	1.01	1.44	1.62	1.80	1.51	1.26	1.50	1.98	1.70	<0.34	<0.02	<0.03	<0.01
内臓	6.26	11.96	20.78	33.02	37.37	32.54	34.31	35.06	42.76	34.28	10.78	0.20	<0.09	0.09
カーカス	1.33	1.82	2.38	2.81	2.69	2.79	2.19	2.60	2.51	3.33	0.18	0.02	0.01	<0.01
魚全体	1.79	2.76	4.37	5.51	5.94	5.54	4.45	5.37	5.63	5.86	<1.11	<0.04	<0.02	<0.02

試験水中の被験物質濃度を表2および表3に示す。

暴露開始前から取込期間中の試験水中の平均被験物質濃度は、44.5μg/Lであり、設定値の89.0%であった。

表2 暴露開始前の試験水中の被験物質濃度 (μg equiv./L)

暴露開始前		
3日前	2日前	1日前
34.3	37.8	43.5

表3 暴露期間中の試験水中の被験物質濃度 (μg equiv./L)

取込期間 (日)													排泄期間 (日)
0	1	2	3	4	7	10	14	18	21	25	26	28	29
41.1	44.3	44.5	45.5	45.9	41.9	44.3	45.1	45.6	42.3	47.2	43.9	46.7	<0.2

生物濃縮係数を表4に示す。

可食部/内臓/カーカス/魚全体において、BCFssはそれぞれ36.4、800、60.7および123であった。

表4 生物濃縮係数

部位	魚体中濃度 (mg equiv./kg)	水中濃度* ( $\mu$ g equiv./kg)	濃縮係数 (BCFss)
可食部	1.62	44.5	36.4
内臓	35.6		800
カーカス	2.70		60.7
魚全体	5.47		123

\* : 平均実測濃度

## 代謝分解のまとめ

標識したヘキサコナゾール（以後、標識ヘキサコナゾールと称す）および標識したヘキサコナゾール（以後、標識ヘキサコナゾールと称す）を種々の代謝分解試験に使用した。ヘキサコナゾールの哺乳動物（ラット）、植物（りんごおよびぶどう）、土壌および水中における代謝分解の要約は下記の通りであり、代謝分解経路を図1に、代謝分解の概要を表1に示す。

哺乳動物（ラット）：

### 吸収、排泄

#### 1) 低用量（1 mg/kg）単回経口投与

標識ヘキサコナゾールを雌雄ラットに1 mg/kgの用量で単回経口投与すると、放射能の排泄は速やかであり、投与後3日までに、88.3～91.3% TAR（%TAR：投与放射能に対する割合）が排泄され、投与後7日までには、96.4～96.7% TARが排泄された。雄では、尿中（42.8% TAR）より糞中（52.7% TAR）にやや多く排泄されたのに対し、雌では、糞中（29.0% TAR）より尿中（66.4% TAR）に多く排泄された。また、雌雄ともに、呼気中に認められた放射能は0.2% TAR未満であった。（資料 M-03）

#### 2) 高用量（100 および 200 mg/kg）単回経口投与

標識ヘキサコナゾールまたは標識ヘキサコナゾールを100 mg/kgの用量で雌雄ラットに単回経口投与すると、いずれの群も放射能の排泄は速やかであり、投与後3日までに、90.5～94.9% TARが排泄された。標識ヘキサコナゾール投与群の排泄プロフィールには性差が見られ、雄では糞中排泄量（55.2% TAR）の方が尿中排泄量（35.3% TAR）より多かったのに対し、雌では尿中排泄量（62.4% TAR）の方が糞中排泄量（32.5% TAR）より多かった。

標識ヘキサコナゾール投与群では、排泄プロフィールに、はっきりとした性差は認められなかった。雄では標識ヘキサコナゾール投与群と比べて尿中排泄量（48.9% TAR）が多く、これに伴って糞中排泄量（42.5% TAR）は少なくなったが、雌では

標識ヘキサコナゾール投与群と同様に、尿中排泄量（63.5% TAR）の方が糞中排泄量（28.4% TAR）より多かった。（資料 M-06）

標識ヘキサコナゾールを200 mg/kgの用量で雌雄ラットに単回経口投与すると、放射能は尿および糞中に速やかに排泄された。雌の方が雄より排泄がやや速く、約93% TARが排泄されたのは、雌では投与後3日、雄では投与後6日であった。投与後7日までには、94.9～98.0% TARが排泄された。雄では、尿中（42.2% TAR）および糞中（51.9% TAR）にほぼ同程度の放射能が排泄されたのに対し、雌では、糞中（32.4% TAR）より尿中（65.0% TAR）に多く排泄された。（資料 M-04）

#### 3) 低用量（1 mg/kg）反復経口投与

非標識ヘキサコナゾールを1 mg/kg/日の用量で雌雄ラットに14日間経口投与してから24時間後

に 標識ヘキサコナゾールを単回投与すると、放射能は尿中および糞中に速やかに排出され、雄では投与後4日目に、雌では投与後3日目に投与量の90%TAR以上が排泄された。雄では尿中(40.8%TAR)より糞中(55.2%TAR)にやや多く排出されたのに対し、雌では、糞中(35.0%TAR)より尿中(63.5%TAR)に多く排出された。(資料 M-19)

#### 4) 胆汁排泄

標識ヘキサコナゾールまたは 標識ヘキサコナゾールを200 mg/kgの用量で胆管カニューレを挿管した雌雄ラットに単回経口投与し、投与後の放射能の排泄を調べた。いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかであり、投与後3日までに、89.0~106.9%TARが排泄された。 標識および 標識ヘキサコナゾール投与群ともに、排泄プロフィールに著しい性差が認められた。雄では胆汁排泄量(74.9~81.2%TAR)が多く、尿中排泄量(16.1~16.3%TAR)および糞中排泄量(4.4~9.6%TAR)は少なかったのに対し、雌では胆汁排泄量(41.2~46.6%TAR)と尿中排泄量(34.6~41.0%TAR)は同程度で、糞中排泄量(7.8~13.8%TAR)は少なかった。(資料 M-06)

#### 組織内分布

##### 1) 低用量(1 mg/kg) 単回経口投与

標識ヘキサコナゾールを1 mg/kgの用量で雌雄ラットに単回経口投与して血中および組織中放射能濃度推移を調べた結果、最高血中濃度到達時間は、雄では投与後10時間、雌では投与後6時間であり、血中からの消失半減期は、雄では13時間、雌では9時間であった。最高血中濃度到達時点における組織中濃度は、血液、血漿、肝臓、肺および骨を除き、雌の方が雄より高い傾向が認められた。組織中放射能濃度の最高値は副腎で最も高く、最高血中濃度到達時点において、雄で3.2 µg ヘキサコナゾール換算/g、雌で4.8 µg ヘキサコナゾール換算/gであったが、その後速やかに減少し、副腎からの消失半減期は、雄および雌でそれぞれ10時間および7時間であった。組織中放射能濃度は次に肝臓で高く、雄で1.7 µg ヘキサコナゾール換算/g、雌で1.4 µg ヘキサコナゾール換算/gであった。また、組織中放射能の投与量に対する割合は、肝臓で最も高く、最高血中濃度到達時点において、雄で7.1%TAR、雌で5.4%TARを示した。いずれの組織においても放射能の消失は速やかであり、消失半減期は7~16時間であった。放射能の消失半減期は、肺および骨を除き、雌の方が雄よりやや短かった。投与95または96時間後には、組織中放射能濃度は0.03 µg ヘキサコナゾール換算/g未満となった。(資料 M-01)

##### 2) 高用量(200 mg/kg) 単回経口投与

標識ヘキサコナゾールを200 mg/kgの用量で雌雄ラットに単回経口投与して血中および組織中放射能濃度推移を調べた結果、最高血中濃度到達時間は、雄では投与後6時間、雌では投与後2時間であり、血中からの消失半減期は、雄では19時間、雌では17時間であった。各組織における最高放射能濃度は、雄の方が雌より高かった。組織中最高放射能濃度は雌雄ともに肝臓で最も高く、雄で139 µg ヘキサコナゾール換算/g、雌で90 µg ヘキサコナゾール換算/gであった。組織中最高放射能濃度は次に副腎(雄:109 µg ヘキサコナゾール換算/g、雌:80 µg ヘキサコナゾール換算/g)であった。



サコナゾール換算/g) で高く、さらに、腎臓、腹腔内脂肪、卵巣および心臓が続いた。他の組織中放射能濃度は、血漿中濃度と同等またはそれより低い値を示した。また、組織中放射能の投与量に対する割合も肝臓で最も高く、最高値は雄で3.6% TAR、雌で2.4% TARを示した。いずれの組織においても放射能の消失は速やかであり、消失半減期は雄で10~19時間、雌で10~27時間であった。脳および生殖腺を除き、雄の方が雌より消失がやや速い傾向がみられた。投与96時間後までには、組織中放射能濃度は非常に低い値または検出限界未満となった。(資料 M-02)

### 3) 反復経口投与 (全身オートラジオグラムによる組織内分布)

標識ヘキサコナゾールを1 mg/kg/日の用量で雌雄ラットに14日間経口投与してから24および48時間後に屠殺して全身オートラジオグラムを作成することにより組織内分布を調べた。雄ラットにおいて認められた放射能は、両方の時点ともに雌ラットよりやや高かったが、組織内分布は雌雄ラットにおいてほぼ同様の傾向を示した。最終投与後24時間には、大部分の放射能が小腸および大腸内容物中に認められた。組織では副腎に高濃度の放射能が認められ、そのほとんどが皮質に認められた。肝臓、腎臓(主として腎乳頭)および肺(巣状に分布)にも少量の放射能が認められた。最終投与後48時間には、残存放射能のほぼ全部が腸管に認められ、副腎、肝臓および肺に認められた量は極めて少量であった。以上の結果から、ヘキサコナゾールを1 mg/kg/日の用量で14日間反復経口投与したラットにおいて、組織へのヘキサコナゾールまたは代謝物の顕著な残留は認められないことが示された。(資料 M-05)

### 4) 反復経口投与

非標識ヘキサコナゾールを1 mg/kg/日の用量で雌雄ラットに14日間経口投与してから24時間後に  
標識ヘキサコナゾールを単回投与し、最終投与7日後に屠殺して組織内分布を調べた。組織中で最も残留濃度が高かったのは肝臓であり、雄で0.12% TAR(濃度0.02 µg/g)、雌で0.02% TAR(濃度<0.01 µg/g)であった。その他の組織において残留量は0.01% TAR以下であった。組織中残留量の合計は雌で1.61% TAR、雄で0.87% TARであった。(資料 M-19)

### 代謝

標識ヘキサコナゾールを100 mg/kgまたは200 mg/kgの用量で単回経口投与した雌雄ラットの尿中には、未変化のヘキサコナゾール [A]、

が検出された。ヘキサコナゾール [A]、

の割合には投与量の差または性差は認

められず、それぞれ<1~5% TAR、

であった。

両標識ヘキサコナゾールを投与したラットから得られた胆汁中の極性代謝物

ヘキサ

コナゾール [A] と同定された。 標識ヘキサコナゾールを 200 mg/kg の用量で単回経口投与した雌雄ラットから得られた胆汁中の主要代謝物は、

の であり、それぞれ雄では および 、雌では および を占めた。 および の割合は、それぞれ雄では および 、雌では および であった。このように、いずれの代謝物も雄が雌の 2 倍の量を示した。

糞中には、 代謝物が、遊離型および抱合型で認められた。胆汁中の は、一部は腸内の微生物によって されて、 の一部が糞中に排泄され、残りは再吸収されると考えられた。

植物：

#### りんご代謝試験

標識ヘキサコナゾールを 46 および 51 日間隔で計 3 回噴霧散布処理し (処理総量 243 g ai/ha)、最終処理後 33 日にりんご果実を採取し、冷凍保存後に分析した。りんご果実における総残留放射能濃度 (ヘキサコナゾール換算) は、0.04 ~ 0.12 mg/kg であった。主要残留物は未変化のヘキサコナゾール [A] であり、39.8~49.4%TRR (%TRR : 総残留放射能に対する割合) 検出された。

#### ぶどう代謝試験

標識ヘキサコナゾールを 27 および 30 日間隔で計 3 回噴霧散布処理し (処理総量 214~255 g ai/ha)、最終処理後 21 日にぶどう果実を採取し、冷凍保存後に分析した。ぶどう果実における総残留放射能濃度 (ヘキサコナゾール換算) は、0.094~0.100 mg/kg であった。主要残留物はヘキサコナゾール [A] および であり、24.7 ~ 30.1%TRR 検出された。

土壌：

#### 好気的および湛水条件下における土壌代謝試験

標識ヘキサコナゾールまたは 標識ヘキサコナゾールを 3 種類の土壌（砂壌土、壤質砂土およびシルト質埴壌土）の表面に 100 g ai/ha または 500 g ai/ha で処理し、好気的または湛水条件下 20℃ または 30℃ の暗所においてインキュベートした。滅菌土壌を除くすべての土壌において の生成が認められ、その生成量は各試験条件で異なっていた。好気的条件下における 生成量は、処理 40 週後において、 標識体を処理した砂壌土で 39.4% TAR (%TAR: 処理放射能に対する割合)、 標識体を処理した砂壌土で 15.7% TAR、壤質砂土で 12.8% TAR、シルト質埴壌土で 29.0% TAR であった。湛水条件下では両標識体ともに 量は減少し、また高濃度処理 (500 g ai/ha) および高温 (30℃) においても  $^{14}\text{CO}_2$  量は減少した。

ヘキサコナゾールの好気的条件下における半減期は、砂壌土で 7 週、壤質砂土で 34 週、シルト質埴壌土で 12 週であった。湛水条件、高温 (30℃) 条件および高濃度処理 (500 g ai/ha) により、分解速度は減少する傾向を示した。滅菌土壌においてヘキサコナゾールの分解が認められなかったことから、ヘキサコナゾールの土壌分解は化学的なものでなく微生物によるものであると考えられた。

#### 土壌吸着・脱着試験

標識ヘキサコナゾールを用いて、4 種類の英国土壌（粗砂、壤質砂土、砂壌土および埴土）における吸着・脱着係数を測定した。その結果、フロイントリッヒ等温式を適用した土壌吸着係数 ( $K_F^{\text{ads}}$ ) は 13~44 の範囲であり、有機物含有率で補正した土壌吸着係数 ( $K_F^{\text{adsom}}$ )

は 684~1625 の範囲であった。また、ヘキサコナゾールの土壌吸着は有機物含有率に関係するだけでなく、土壌 pH に反比例する傾向が認められた。土壌脱着係数 ( $K_d$ ) は脱着段階ごとに増加する傾向を示し、第 3 回目の脱着段階で約 2 倍に上昇したことから、吸着は完全に可逆的でないと考えられた。(資料 M-16)

#### 土壌吸着試験

ヘキサコナゾール (非標識) を用いて、4 種類の日本土壌 (埴壤土、シルト質埴壤土、軽埴土および砂質埴壤土) における吸着係数を測定した。その結果、フロイントリッヒ等温式を適用した土壌吸着係数 ( $K_F^{ads}$ ) は 9.2~28.2 の範囲であり、有機炭素含有率で補正した土壌吸着係数 ( $K_F^{adsoc}$ ) は 557~1610 の範囲であった。(資料 M-17)

#### 土壌溶脱性試験

土壌厚層クロマトグラフィーを用いて、4 種類の英国土壌 (粗砂、壤質砂土、砂壤土および埴壤土) におけるヘキサコナゾールの溶脱性を調べた。それぞれの土壌厚層プレートの上端から 2~3 cm の土壌に帯状に 標識ヘキサコナゾールおよび 標識アトラジン (対照物質) をそれぞれ 100 g ai/ha および 600 g ai/ha で処理した後、5 度傾斜させて静置し、0.01 M 塩化カルシウム溶液 80 mL (降雨量 32 cm 相当) を流下して下降法で展開した。展開後の土壌プレートの放射能分布を分析すると、被験物質を処理した位置から最大の放射能濃度が検出された点までの距離 (ピーク溶脱距離) は、ヘキサコナゾールを処理した土壌では各土壌とも 1 cm であったが、アトラジン (中程度の移動性) では 6~11 cm であった。また、クロマトグラム上部 4 cm から検出された放射能は、ヘキサコナゾールでは全検出放射能に対して 86~93% であったのに対し、アトラジンでは 12~31% であった。土壌プレートから溶出液中に回収された放射能を分析すると、ヘキサコナゾール処理では全ての土壌において検出限界未満 ( $<0.0001 \mu\text{g/mL}$ ) であったが、アトラジン処理では 0.6~16.4% TAR ( $0.003\sim0.057 \mu\text{g/mL}$ ) であった。以上の結果から、ヘキサコナゾールの土壌中における移動性は低く、地下水に溶脱することはないと考えられた。(資料 MR-01)

水中:

#### 加水分解試験

pH 5、7 および 9 の滅菌緩衝液を用いて、 標識ヘキサコナゾールの濃度が 10 mg/L の反応溶液を調製し、25°C の暗条件下で 30 日間インキュベートした。その結果、ヘキサコナゾールは pH 5、7 および 9 において安定であり、分解物は検出されなかった。(資料 M-12)

#### 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

標識ヘキサコナゾールを pH 7 の滅菌緩衝液に試験濃度が 10 mg/L になるように添加した後、50°C で 10 日間キセノンアークランプ光 (光強度  $2 \times 10^{-3} \text{ W/cm}^2/\text{nm}$  (波長 365 nm)) を連続照射した。その結果、ヘキサコナゾールは 10 日間の光照射でもまったく分解されなかった。(資料 M-13)

#### 水中光分解試験 (滅菌自然水)

ヘキサコナゾール (非標識) を滅菌した河川水 (pH 7.5) に試験濃度が 2 mg/L になるように添加した後、25°C で 7 日間キセノンアークランプ光 (光強度 40.2 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)) を連続照射した。その結果、ヘキサコナゾールは経時的に減少して 7 日後には 61.4% TAR になり、東京における春季の自然太陽光換算での半減期は 53.9 日と推定された。(資料 M-14)

標識ヘキサコナゾールをそれぞれ滅菌した湖水 (pH 6.5) に試験濃度が 2~4 mg/L になるように添加した後、25°C で 28 日間キセノンアークランプ光 (光強度約 27 W/m<sup>2</sup> (波長範囲 300~400 nm)) を連続照射した。その結果、ヘキサコナゾールは 28 日後には 34.7~55.5% TAR にまで減少し、ヘキサコナゾールの東京における春季の自然太陽光換算での半減期は 89.3 日と推定された。また光照射により生成した量は、  
標識ヘキサコナゾールでは 28 日後に 11.4% TAR に達したが、  
標識ヘキサコナゾールでは 1% TAR 未満であった。

生物濃縮性：

#### 生物濃縮性

標識ヘキサコナゾールをブルーギルに試験濃度が 50 µg/L になるように流水式で 28 日間連続暴露した後、清水に移し 14 日間排泄させた。魚体中の被験物質濃度は、32 時間以内に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、3 日以内に 99% 以上が魚体から排出された。

生物濃縮係数を計算すると、BCF<sub>ss</sub> は魚全体で 123 (可食部で 36.4、内臓で 800、カーカスで 60.7) であった。(資料 M-16)

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

図1 ヘキサコナゾールの動植物、土壌および水中における代謝分解経路

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

表1-1 代謝分解の概要（動物および植物代謝）

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

表1-2 代謝分解の概要（土壌中および水中運命）



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

[付] ヘキサコナゾールの開発年表