

(案)

農薬評価書

アゾシクロチン

2009年3月2日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		
2		頁
3	○審議の経緯	3
4	○食品安全委員会委員名簿	3
5	○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
6	○要約	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	6
9	1. 用途	6
10	2. 有効成分の一般名	6
11	3. 化学名	6
12	4. 分子式	6
13	5. 分子量	6
14	6. 構造式	6
15	7. 開発の経緯	6
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	7
18	1. 動物体内運命試験	7
19	(1) 動物体内運命試験	7
20	(2) 呼気排泄試験	8
21	(3) 体内分布	9
22	(4) 代謝物同定・定量	9
23	2. 畜産動物における動物体内運命試験	9
24	3. 植物体内運命試験	10
25	4. 土壌中運命試験	11
26	5. 水中運命試験(加水分解試験)	11
27	6. 土壌残留試験	12
28	7. 作物残留試験	12
29	8. 一般薬理試験	12
30	9. 急性毒性試験	12
31	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	12
32	11. 亜急性毒性試験	13
33	(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)	13
34	(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	13
35	(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	14
36	(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	15
37	(5) 3週間亜急性吸入毒性試験(ラット)	15
38	(6) 3週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15

1	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
2	(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	16
3	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
4	(3) 2年間発がん性試験(マウス)	17
5	13. 生殖発生毒性試験	17
6	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
7	(2) 発生毒性試験(ラット)①	17
8	(3) 発生毒性試験(ラット)②	18
9	(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	18
10	(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	18
11	(6) 発生毒性試験(ウサギ)③	19
12	14. 遺伝毒性試験	19
13		
14	Ⅲ. 食品健康影響評価	21
15		
16	・別紙1: 代謝物/分解物略称	25
17	・別紙2: 検査値等略称	26
18	・参照	27
19		

1 **<審議の経緯>**

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）

2007年 10月 30日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1030005号）、関係書類の接受（参照2~4）

2007年 11月 1日 第213回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）

2009年 3月 2日 第20回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照6）

2

3 **<食品安全委員会委員名簿>**

4 見上 彪（委員長）

5 小泉直子（委員長代理）

6 長尾 拓

7 野村一正

8 畑江敬子

9 廣瀬雅雄

10 本間清一

11

12 **<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）

三枝順三

布柴達男

林 真（座長代理）

佐々木有

根岸友恵

赤池昭紀

代田真理子

平塚 明

石井康雄

高木篤也

藤本成明

泉 啓介

玉井郁巳

細川正清

上路雅子

田村廣人

松本清司

臼井健二

津田修治

柳井徳磨

江馬 真

津田洋幸

山崎浩史

大澤貫寿

出川雅邦

山手丈至

太田敏博

長尾哲二

與語靖洋

大谷 浩

中澤憲一

吉田 緑

小澤正吾

納屋聖人

若栗 忍

小林裕子

西川秋佳

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）

佐々木有

根本信雄

林 真（座長代理）

代田真理子

平塚 明

相磯成敏

高木篤也

藤本成明

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

要 約

有機スズ系殺虫剤であるアゾシクロチン (CAS No. 41083-11-8) について、**JMPR** 資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及び乳牛)、植物体内運命 (りんご)、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット、マウス及びハムスター)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アゾシクロチン投与による影響は主に皮膚及び胃腸への刺激性変化、体重増加抑制及び摂餌量減少であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.16 mg/kg 体重/日であったが、用量設定の違いから、イヌの 2 年間慢性毒性試験では無毒性量 0.36 mg/kg 体重/日及び最小毒性量 1.09 mg/kg 体重/日となっており、イヌにおける無毒性量は 0.36 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。この値と他の動物種の無毒性量を比較した場合、無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26 mg/kg 体重/日であったので、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：アゾシクロチン

7 英名：azocyclotin (ISO名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：トリ(シクロヘキシル)-1-*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルチン

12 英名：tri(cyclohexyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yltin

13

14 **CAS (No. 41083-11-8)**

15 和名：1-(トリシクロヘキシルスタニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール

16 英名：1-(tricyclohexylstannyl)-1*H*-1,2,4-triazole

17

18 **4. 分子式**

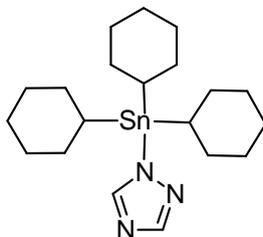
19 $C_{20}H_{35}N_3Sn$

20

21 **5. 分子量**

22 436.2

23 **6. 構造式**



24

25

26 **7. 開発の経緯**

27 有機スズ系殺虫剤(殺ダニ剤)であるアゾシクロチンはシヘキサチンと1,2,4-
28 トリアゾールに分解し、その毒性作用はシヘキサチンと同様であると考えられ
29 ている。

30 日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫
31 定基準が設定されている。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 JMPR 資料 (2005 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
3 (参照 3、4)

4 各種運命試験 (II. 1~4) は、アゾシクロチンのスズを ^{113}Sn で標識したもの
5 (^{113}Sn -アゾシクロチン)、シクロヘキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
6 ($[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチン)、トリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標
7 識したもの ($[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチン) を用いて実施された。放射能濃度及び
8 代謝物濃度は特に断りがない場合、アゾシクロチンに換算した。代謝物/分解物
9 略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

【事務局より】

シクロヘキシル基の炭素を標識したものについて、資料中には ^{14}C 、 $[\text{1-}^{14}\text{C}]$ cyclohexyl、 $[\text{cyclohexyl-}^{14}\text{C}]$ 、 $[\text{cyclohexyl-UL-}^{14}\text{C}]$ の記載があり、標識位置が明記されていないので、本評価書ではこれらをまとめて「 $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチン」と記載しました。

11 1. 動物体内運命試験 (ラット)

12 (1) 動物体内運命試験

13 ① ^{113}Sn -アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験

14 SD ラット (一群雄 3 匹) に ^{113}Sn -アゾシクロチンを 8 mg/kg 体重で単
15 回経口投与後、4、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間後にと殺する、動物
16 体内運命試験が実施された。

17 投与後 120 時間で総投与放射能 (TAR) の約 94%が糞中に、1%TAR が
18 尿中に排泄された。体内 (胃腸管を含む) には、投与 3 時間後で 3%TAR、
19 投与 10 日後には 1%TAR が残存した。投与 4 時間後では放射能は主に胃腸
20 管に、次いで、肺及び肝臓に認められた。血中放射能濃度は投与 24 時間後か
21 ら 48 時間後の間に最高濃度 (0.065~0.070 $\mu\text{g/g}$) に達した。投与 72 時間
22 後以降は、腎臓の放射能濃度が最も高かった (投与 72 時間後で 0.67 $\mu\text{g/g}$ 、
23 240 時間後で 0.18 $\mu\text{g/g}$) 。

24 ② $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験 (i)

25 SD ラット (一群雄 2 匹) に $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンを 8 mg/kg 体重で
26 単回経口投与後、4、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間後にと殺する動物
27 体内運命試験が実施された。追加の投与群として、 $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチン
28 を 1 mg/kg 体重で投与し、48 時間後にと殺した。

29 投与 48 時間までに、糞中に 77~80%TAR、尿中に 9~12%TAR が排泄され、
30 胃腸管に 4%TAR、その他の組織に 3.4%TAR が残留した。血中放射能濃度
31 は、投与 4 時間後が最も高かった (0.22 $\mu\text{g/g}$)。組織における放射能濃度は、
32 投与 24 時間後に腎臓で最高濃度 (1.14 $\mu\text{g/g}$) を示した以外は、どの採取時
33
34

1 間においても肝臓で最も高かった（投与 4 時間後で 1.2 $\mu\text{g/g}$ ）。投与 240
 2 時間後では血液、肝臓及び腎臓中放射能濃度はそれぞれ 0.22、0.11 及び
 3 0.22 $\mu\text{g/g}$ であった。その他の組織では、いずれの採取時間も低濃度であっ
 4 た。

5
【玉井委員より】上記 1、2 の試験で、 t_{max} が 24-48 時間の間と 4 時間では大きな
 差がある。同じラットに投与量も同じである。この大きな相違について説明が必要
 ではないか。

JMPR、19 ページ、1.2 Biotransformation の最初の 8 行目。化学的に 10 分でほぼ B
 に変換されるようです。標識位置によって全く測定しているものが triazole か B か
 異なっていると思われる。この点に関するコメント必要ではないか？

6 7 **③ [cyc-¹⁴C] アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験 (ii)**

8 SD ラット（2 匹、性別不明）に [cyc-¹⁴C] アゾシクロチンを 10 mg/kg 体
 9 重で強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与 24 時間後に、
 10 それぞれのラットにおいて 0.12 及び 0.04% TAR が呼気中から検出された。

11 さらに、別のラット（一群雌雄各 4 匹）に [cyc-¹⁴C] アゾシクロチンを 0.7
 12 または 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与、または、非標識のアゾシクロチ
 13 ンを 14 日間投与後、[cyc-¹⁴C] アゾシクロチンを 0.7 mg/kg 体重で経口投与
 14 した。[cyc-¹⁴C] アゾシクロチンの吸収と排泄は、すべての投与群、雌雄で同
 15 様であった。投与 144 時間後に、84~97% TAR が糞、尿中及び組織から検出
 16 された。尿中から 7.3~10.9% TAR、糞中から 71.8~83.0% TAR、組織から
 17 1.8~3.04% TAR が検出された。残りの放射能の大部分はカーカス¹
 18 （1.26~2.78% TAR）、胃腸管（0.14~0.34% TAR）及び肝臓
 19 （0.06~0.22% TAR）に存在していた。放射能は消化管からはほとんど吸収
 20 されず糞中に排泄されたと考えられた。（参照 3：19 頁）

21 22 **(2) 呼気排泄試験**

23 SD ラット（3 匹、性別試験）に [cyc-¹⁴C] アゾシクロチンを 10 mg/kg 体重
 24 で単回経口投与後、これらの動物が排泄する ¹⁴CO₂ を捕集して、呼気排泄試験
 25 が実施された。

26 投与 40 時間後、¹⁴CO₂ は検出されなかった。しかし、投与 48 時間後に
 27 0.39~0.48% TAR が検出された。検出された ¹⁴CO₂ は呼気由来または微生物に
 28 よる糞中分解物由来であると考えられたが、低濃度であったことから、呼気
 29 による放射能の排泄はほとんどないと考えられた。

30
¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

1 (3) 体内分布

2 SD ラット (5 匹、性別不明) に [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 8 mg/kg 体重で
3 単回経口投与後、全身をオートラジオグラフで検査する、体内分布試験が実
4 施された。2 匹は投与 4 及び 24 時間後に、残りは 48 時間後にと殺した。

5 投与 4 時間後、ほとんどの放射能は胃腸管に認められ、少量が肝臓に認めら
6 れた。投与 24 及び 48 時間後には放射能は、全身のほとんどの組織に均等に分
7 布していたが、特に、胃腸管、肝臓及び腎臓で高濃度であった。(参照 3: 18 頁)

9 (4) 代謝物同定・定量 玉井委員より修文

10 動物体内運命試験において採取された尿及び糞を用いて代謝物同定試験
11 た実施された。

12 糞中の放射能の約 50%がメタノールで抽出された。このメタノール抽出液
13 中より 2 種の主要代謝物が検出され、合計で総残留放射能 (TRR) の 12~25%
14 を占めた。そのうちひとつのピークはアゾシクロチン あるいは#B (シヘキサ
15 チン) (これらは識別不可能) であり、他の 主要代謝物 ~~ピーク~~ は極性が低いも
16 のであるが物質より少なく、同定はされなかった不可能であった。 [cyc-¹⁴C]
17 アゾシクロチン 0.7 mg/kg 体重投与群のラットの糞中から D が少量
18 (5~9%TAR) 検出されたが、10 mg/kg 体重投与群からは検出されなかった。
19 10 mg/kg 体重投与群のラットの糞中から E が検出された (11~14%TAR)。
20 その他に 5 種 以上 の未同定極性代謝物が 10 mg/kg 体重投与群のラットの糞
21 中から検出されたが、0.7 mg/kg 体重投与群からは検出されなかった。

22 0.7 mg/kg 体重投与群の尿中に、アゾシクロチン あるいは#B が極微量認め
23 られた。10 mg/kg 体重投与群の雌の尿中では、これらの化合物は 23%TRR で
24 あった。E は尿中の主要代謝物であり 18~32%TRR 認められた。その他に数種
25 の未同定代謝物が認められたが、3%TRR を超えるものはなかった。

26 ラットにおける主要代謝経路は、スズとトリアゾール環の結合部が水酸化
27 により解離し、B (シヘキサチン) 及び C を生成し、その後、スズとシクロヘ
28 キシル基の結合部が酸化により、シクロヘキシル基がひとつずつ解離する経
29 路 (D 及び E の生成) であると考えられた。(参照 3: 18 頁)

31 2. 畜産動物における動物体内運命試験 玉井委員より修文

32 乳牛 (1 匹) に [cyc-¹⁴C]アゾシクロチン 0.5 mg/kg を 5 日間、経口投与して、
33 動物体内運命試験が実施された。乳汁は毎日採取し、[cyc-¹⁴C]アゾシクロチン
34 の最終投与 4 時間後にと殺して得られた臓器・組織 (肝臓、腎臓、心臓、脳、脂肪
35 及び筋肉) について分析した。

36 各試料中の残留放射能濃度は表 1 に、各試料中の放射能分布は表 2 に示され
37 ている。

38 98%TAR 以上の放射能が組織から抽出され、そのほとんどが有機相に抽出さ

1 れた [71% (脂肪組織) ~97% (心臓)]。総残留放射能は主に肝臓及び腎臓に
 2 認められた。乳汁中の残留放射能は、投与 4 日目に最高値 (0.017 µg/g) に達し
 3 た。

4 組織及び乳汁中の放射能の分析により、主要成分として、親化合物/B、D 及び
 5 E が同定された。親化合物と B は識別できなかった。(参照 4 : 2~3 頁)

7 表 1 各試料中の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度 (µg/g)
肝臓	0.34
腎臓	0.25
心臓	0.12
脳	0.04
脂肪 ¹⁾	0.03~0.04
筋肉 ²⁾	0.03
乳汁 ³⁾	0.005 8 ~0.17

- 8 1) 腎周囲脂肪、大網脂肪及び背部脂肪を含む。
 9 2) 腰部筋肉、肩部筋肉及び前肢の筋肉を含む。
 10 3) 投与 1 日の午後~投与 5 日の午前 (投与 2 日~4 日
 11 は 1 日午前と午後の 2 回採取) に採取した乳汁中
 12 の値。

14 表 2 各試料中の放射能分布 (%TRR)

試料	アゾシクロチン/B	D	E
肝臓	55	18	23
腎臓	56	17	24
心臓	89	8	0
脂肪	43	23	33
腰部筋肉	84	15	0
乳汁	92	4	4

16 3. 植物体内運命試験 輿語委員より修文

17 水和剤に調製した[cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを、圃場栽培したりんご (品種名 :
 18 Red delicious) の果実に、0.03 kg ai/hL (300 mg/L) の用量で処理し、植物体
 19 内運命試験が実施された。0、7、14 及び 21 日後に収穫した果実 (5 個) を試料に
 20 用いた。

21 りんご果実のアセトンによる表面洗浄液中の放射能分布は表 3 に示されてい
 22 る。

23 りんご果実の~~アセトン~~表面洗浄液中の放射能は、処理 0 日後では 96%TAR で
 24 あったが、処理 21 日後には 29%TAR に減少した。(参照 4 : 3 頁)

1 表 3 りんご果実の表面洗浄液中の放射能分布 (%TRR)

処理後日数 (日)	有機溶媒 抽出液	アゾシクロチン/B	D	E	Origin 原点
0	96	88	3	1	3
7	66	49	7	2	7
14	30	21	4	<1	4
21	29	22	3	1	3

2
3 りんごの果皮から回収された総残留放射能は処理 21 日後で 11%TAR、果肉から
4 には 1%TAR 以下であった。処理 21 日後の果皮に認められた放射能のうち、
5 70%TRR が同定され、11%TRR が TLC の~~オリジン~~原点に存在し、17%TRR が水
6 相にとどまった。水相中の放射能には、有機スズ成分は含有されないと考えら
7 れた。処理 21 日後の果皮から回収された放射能のうち約 9%TRR がアゾシクロ
8 チン/B であり、27%TRR が D 及び E の合計であると考えられた。~~システムがこ
9 の 2 種の化合物が区別できなかつたと述べられているが、B の標準薬が TLC に
10 適応されたか、報告書では不明瞭であった。~~ 【事務局より】二重線部は削除し
11 ました。

12 4. 土壌中運命試験

13 土壌の種類によって、推定半減期は数日~数週間であると考えられた。(参照
14 7)

15 5. 水中運命試験 (加水分解試験)

16 pH 4、7 及び 9 の滅菌緩衝液 (緩衝液の種類不明) 及び飲料水 (pH 7.6) に
17 [tri-¹⁴C]アゾシクロチンまたは[eyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 25 または 32 mg/L
18 となるように添加し、20°C、暗条件で 10~60 分インキュベートする加水分解試
19 験が実施された。

20 アゾシクロチンは、試験を実施したすべての pH の溶液中で、10 分以内に完全
21 に B と C に加水分解された。(参照 3 : 19 頁、参照 4 : 4 頁)

22 【與語委員】参照④によると、緩衝液は 10、30、60 分、飲料水は 10 分、それぞれ暗
23 条件 (20°C) で試験している。参照③だと事務局の記述通りである。いずれが正しい
24 ののか不明。

【事務局より】参照 3 及び 4 に記載のある当該試験の結果はいずれも、「10 分以内
に完全に加水分解した。」となっています。参照文献が双方ともに、「Scholz,1998」
から引用しているので、同一の試験であると考えられます。記載の足りない実験
条件を追記しました。

6. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

7. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験 [1991、2002 年、GLP] [吸入試験：1974 年、非 GLP]

アゾシクロチン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 3：5 頁)

表 4 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	209	363	下痢、無気力、痙攣性歩行、努力性呼吸、立毛、流涎、消瘦、飲水量増加、尿量増加、運動性減少、よろめき歩行、鼻吻部出血
	Wistar ラット	200~2,000		
経皮	Wistar ラット	>2,000		記載なし
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		下痢、無気力、痙攣性歩行、努力性呼吸、立毛、流涎、消瘦、飲水量増加、尿量増加、運動性減少、よろめき歩行、鼻吻部出血
		0.017	0.029	
	NMRI マウス	0.035	—	
	NS ゴールデンハムスター	0.0055	—	

*：匹数不明 —：記載なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [眼刺激性試験：1992 年、GLP] [皮膚感作性：2002 年、GLP]

NZW ウサギ (雄 3 匹) を用いた皮膚刺激性試験が実施された。投与直後の観察では、投与部皮膚に壊死、重度の紅斑及び浮腫が認められ、治癒まで投与後 7 日間以上要した。14 及び 21 日の観察時に脱毛部及び鱗屑 ~~scaliness (?)~~ 柳井委員 訂正が認められ、癬痕が 1 例に認められた。癬痕は皮膚の全層にわたる傷害の結果生じたと考えられた。以上より、アゾシクロチンはウサギの皮膚に対して腐食性を有することが示された。(参照 3：22 頁)

アゾシクロチンのウサギの皮膚に対する腐食性が認められたので、眼に対しても腐食性があると考えられ、眼刺激性試験は実施されなかった。(参照 3：22 頁)

1 Dunkin-Hartley モルモット（投与群：雌 20 匹）を用いた皮膚感作性試験
 2 (Magnusson and Kligman Maximization test) が実施された。皮膚感作性
 3 は陰性であった。（参照 3：22 頁）
 4

【根本委員より】この物質は皮膚に刺激性を有しています。10. 眼・皮膚に対する刺激性試験の項目では、ウサギ皮膚の実験に用いた濃度も記載し、その性質があることを明らかにした方がよいと思います。
 皮膚に刺激性があったために、混餌実験で消化管粘膜に対して刺激性が認められたという、19 頁 15～18 行目の記述が重要な意味を持ってきます。イヌの2年間の慢性毒性試験から、濃度を低くすると消化管粘膜への刺激が無くなるという事実から、ADI を決める根拠になったこととなります。

5
 6 **1 1. 亜急性毒性試験**

7 **(1) 30 日間亜急性毒性試験（ラット）[1974 年]**

8 Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.2、2 及
 9 び 20 mg/kg 体重/日）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

10 各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

11 本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡例等が認められた
 12 ので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3：22
 13 頁）
 14

15 **表 5 30 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例（1 匹） ・ 一般状態悪化、呼吸困難 ・ 体重増加抑制 ・ WBC 減少 ・ ALP 増加 ・ 胸腺重量減少、肝重量増加 ・ 心、腎重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例（2 匹） ・ 一般状態悪化、呼吸困難 ・ WBC 減少 ・ ALP 増加 ・ 胸腺重量減少、肝重量増加
2 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

16
 17 **(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）① [1975 年]** 柳井委員より修文

18 ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、5、15、50 及び 150
 19 ppmmg/kg）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20 各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

21 臓器重量測定において、50 ppm 以上投与群で、いくつかの臓器の絶対重量

1 (胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓及び脳) が減少したが、比重量²に変
2 化は認められなかったため、これらの変化は、同群の動物の低体重の影響であ
3 ると考えられた。

4 本試験において、~~50 ppm/mg/kg~~以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認め
5 られたので、無毒性量は雌雄とも ~~15 ppm/mg/kg~~ (雄：3.99 mg/kg 体重/日、
6 雌：4.62 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3：22~23 頁)

7
8 表 6 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm/mg/kg	・死亡例 (1 例) ・軽度の眠気	・軽度の眠気
50 ppm/mg/kg 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
15 ppm/mg/kg 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9
10 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②[1981 年、GLP]

11 Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、15、50 及び 150
12 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

13 各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

14 血液生化学的検査において、GGT が 50 ppm 以上投与群の雄ならびに 15
15 及び 50 ppm 投与群の雌において減少し、150 ppm 投与群の雌では増加した。
16 しかし、GGT はラットを用いた試験では通常測定しないため、GGT の変化の
17 毒性学的意義は不明であると考えられた。

18 本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ
19 たので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm (雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：0.94 mg/kg
20 体重/日) であると考えられた。(参照 3：23 頁)

21
22 表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・摂餌量及び飲水量減少 ・WBC 及び Lym 減少 ・MCV 減少 ・ALP 及び BUN 増加 ・AST 増加	・摂餌量及び飲水量減少 ・ALP 及び BUN 増加 ・ALT 増加
50 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・WBC 及び Lym 減少 ・AST 増加
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

23
² 体重比重量を比重量という (以下、同じ)。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1975 年]

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50 及び 500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で下痢、嘔吐、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄 : 0.16 mg/kg 体重/日、雌 : 0.18 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3 : 24 頁)

表 8 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・ RBC、PCV 及び Hb 減少	
50 ppm 以上	・ 下痢、嘔吐 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少	・ 下痢、嘔吐 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 3 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット) [1979 年、非 GLP]

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた鼻部暴露 (原体 : 0、0.0901、0.275 及び 0.961 mg/L、6 時間/日、5 日/週暴露、溶媒 : エタノール/エチレングリコール等量混合液) による 3 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.961 mg/L 暴露群において、1 匹 (性別不明) が死亡した。同群の動物においては、投与 2 週間後より一般状態が悪化し、呼吸障害が認められた。剖検時、雌雄で肺絶対及び比重量が増加し、雌で胸腺絶対及び比重量が減少した。その他の検査項目において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、0.961 mg/L 暴露群の雌雄で一般状態悪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.275 mg/L であると考えられた。(参照 3 : 23~24 頁)

(6) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1978 年、非 GLP]

NZW ウサギ (一群雌雄各 3 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、5 及び 25 mg/kg 体重/日、7 時間/日、5 日/週投与、溶媒 : Cremophor) 投与による 3 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。投与部位は剃毛し擦過傷をつけた。

擦過傷を有した動物では体重が減少した。全投与群で、投与部位の皮膚に重度の傷害が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、アゾシクロチンは全投与群において、皮膚に腐食性作用を有したが、一般毒性に対する無毒性量は本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3 : 24 頁)

1 **1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

2 **(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1979 年、非 GLP]**

3 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、30 及び
4 100/200/400 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。最高投与群
5 には初め 100 ppm の濃度の飼料を、投与後 52~82 週間は 200 ppm、投与後
6 83~104 週間は 400 ppm の飼料を給餌した。

7 30 ppm 以上投与群の全動物において下痢が認められた。

8 100/200/400 ppm 投与群の雌雄において、投与 2 年目に体重増加抑制が認
9 められた。剖検において、胃腸管の漿膜、心外膜及び腹腔脂肪の黄色化が認め
10 られた。病理組織学的検査において、胆嚢の粘膜固有層に少量の黄褐色色素が
11 認められた。その色素は細胞に貪食されており、Turnbull's blue、oil red O 及
12 び Gmelin 染色に陰性であった。色素沈着及び組織の黄染は検体投与の影響
13 であるが、毒性学的意義はないと考えられた。

14 本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄において、下痢が認められたの
15 で、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.38 mg/kg 体重/日、雌: 0.36 mg/kg
16 体重/日) であると考えられた。(参照 3: 24~25 頁)

17
18 **(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1979 年、非 GLP]**

19 Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 50 ppm)
20 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 12 カ月後、
21 各群雌雄 5 匹、試験終了時に各群雌雄 10 匹について剖検後、肝臓のミクロソ
22 ーム酵素 (N 及び O-デメチラーゼ) を測定した。

23 各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

24 腫瘍性病変については、その発生頻度及び発生時期に検体投与の影響は認
25 められなかった。

26 本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたの
27 で、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.26 mg/kg 体重/日、雌: 0.35 mg/kg
28 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3: 25~26
29 頁)

30
31 **表 9 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球減少 ・ ALP 減少 ・ 尿素増加、Cre 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 減少 ・ TP 減少 ・ ALP 減少 ・ 尿素増加、Cre 減少
15 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 (3) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1981 年、非 GLP]

2 CF₁ マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、15 及び 50 ppm)
3 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、各群雌雄 10 匹を投与 6
4 カ月後に剖検した。

5 50 ppm 投与群の雄において、投与後 24 週に体重増加抑制が認められたが、
6 25 週以降は認められなかった。血液学的及び血液生化学的検査において、い
7 くつかの検査項目で対照群の値と有意に異なる値が、様々な検査時期に認め
8 られたが、いずれも背景データ内の値であったため、検体投与の影響とは考え
9 られなかった。その他の検査項目に検体投与の影響は認められず、また、いず
10 れの腫瘍性病変の発生頻度にも対照群との間に有意差はなかった。

11 本試験において、50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検
12 体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 15 ppm (雄 : 2.12
13 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 50 ppm (雌 : 9.04 mg/kg 体重/日)
14 であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3 : 25 頁)

15
16 1 3. 生殖発生毒性試験

17 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1980 年、非 GLP]

18 Wistar ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、15 及び
19 50 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 産させ、2 産
20 目の児動物を次世代の親動物とした。F₂ 世代の児動物について病理組織検査
21 を実施した。

22 50 ppm 投与群では親動物 (P 世代の雌及び F_{1b} 世代の雌雄) で体重増加抑
23 制が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

24 児動物において、検体投与の影響は認められなかった。

25 本試験において、50 ppm 投与群の親動物 (P 世代の雌及び F_{1b} 世代の雌雄)
26 で体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物の雌雄で 15 ppm (雄 :
27 mg/kg 体重/日、雌 : mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で本試験の最高用量 50 ppm
28 (雌雄 : 5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3 : 27~28 頁)

29
30 **【事務局より】**

本文の記載は、当委員会の方針に従って、記載してあります。

JMPR の試料では「本試験の無毒性量は 50 ppm (5 mg/kg 体重/日) である」と結論してい
ます。

31 (2) 発生毒性試験 (ラット) ① [1981 年、非 GLP]

32 Long-Evans ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 第
33 1 試験 ; 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、第 2 試験 ; 0、0.3、1 及び 3 mg/kg 体
34 重/日、溶媒 : 0.5% Cremophore 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

1 母動物においては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制が認めら
2 れ、8/22 例に消瘦、被毛粗剛及び反応性消失が認められた。

3 30 mg/kg 体重/日投与群で妊娠率が減少し、吸収胚数が増加した。

4 胎児においては、いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかつ
5 た。

6 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認め
7 られ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動
8 物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形
9 性は認められなかった。(参照 3 : 28 頁)

11 (3) 発生毒性試験 (ラット) ② [1981 年、GLP]

12 Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、1、3
13 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒 : CMC) 投与する発生毒性試験が実施された。

14 母動物において、10 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中に体重増加抑制及
15 び摂餌量減少が認められた。

16 胎児において、検体投与の影響は認められなかった。

17 本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群では母動物に体重増加抑制及び摂
18 餌量減少が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒
19 性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日
20 であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3 : 28 頁)

22 (4) 発生毒性試験 (ウサギ) ① [1981 年、GLP]

23 NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~18 日に強制経口 (原体 : 0、1、3 及
24 び 10 mg/kg 体重/日、溶媒 : Cremophor 水溶液) 投与する発生毒性試験が実
25 施された。

26 母動物において、10 及び 3 mg/kg 体重/日投与群で各 2 例の死亡例及び切迫
27 殺例が認められた。これらすべての動物に胃潰瘍及び 1 例に腎重量減少が認
28 められた。同群では、体重減少、摂餌量減少及び消瘦が認められ、妊娠が成立し
29 た母動物は認められなかった。

30 1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物では 1 例に流産が認められた。同群
31 においては、胎児の平均体重が減少したが、その他の検査項目には検体投与の
32 影響は認められなかった。

33 本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流産、胎児に平均体重減
34 少が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1 mg/kg 体重/日未満であ
35 ると考えられた。(参照 3 : 29 頁)

37 (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ② [1981 年、GLP]

38 NZW ウサギ (一群雌 14 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、0.1、0.3

1 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：Cremophor 水溶液）投与する発生毒性試験
2 が実施された。

3 母動物において、1.0 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制が認められた。
4 2 例が流産し、死亡し、これらの動物には胃腸障害が認められ、検体による刺
5 激または挿管時の傷害の影響と考えられた。

6 胎児においては、検体投与の影響は認められなかった。

7 本試験において、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認め
8 られ、胎児においては検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は
9 母動物で 0.3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1.0 mg/kg 体重/日であ
10 ると考えられた。催奇形作用は認められなかった。（参照 3：29 頁）

11 12 (6) 発生毒性試験（ウサギ）③ [1989 年、GLP]

13 CHBB:HM NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6~18 日に経皮（原体：第
14 1 試験；0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、第 2 試験；0 及び 10 mg/kg 体重
15 /日、6 時間/回、溶媒：0.5% Cremophor 水溶液）投与する発生毒性試験が実施
16 された。投与部位は剃毛した背部皮膚であった。

17 300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠率が減少した。30 mg/kg 体重/日以上投
18 与群の母動物において、吸収胚数の増加が認められた。10 mg/kg 体重/日以上
19 投与群において、体重増加抑制が認められた。

20 胎児においては検体投与の影響は認められなかった。

21 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が
22 認められ、胎児においては検体投与の影響は認められなかったので、無毒性
23 量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体
24 重/日であると考えられた。（参照 3：29 頁）

25 26 1 4. 遺伝毒性試験 布柴委員 訂正

27 アゾシクロチン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異
28 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスタ
29 ー肺由来細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定
30 期 DNA 合成（UDS）試験、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及び
31 マウスを用いた優性致死試験が実施された。

32 試験結果は表 10 に示されているとおり、すべての試験において陰性であ
33 り、アゾシクロチンに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 3：26~27 頁）

1

表 10 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	5~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	4~2,500 µg/プレート(+S9) 2,500 µg/プレート(-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 _{hcr} 株)	0.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y <i>TK</i> ^{+/+})	125~2,000 µg/mL(+S9) 3.13~300 µg/mL(-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	3.3×10 ⁻⁷ ~1.5×10 ⁻⁵ M (+S9) 3.3×10 ⁻⁹ ~1.5×10 ⁻⁷ M (-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝初代培養細胞	0.0195~5 µg/mL	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(雌雄)(骨髓細胞)	50、100 mg/kg 体重* (2 回腹腔内投与)
Swiss マウス(雄)(骨髓細胞)			50~150 mg/kg 体重* (2 回強制経口投与)	陰性
優性致死試験		NMRI マウス(雄)(胚細胞)	2.5 mg/kg 体重 (48 日間、12 回強制経口)	陰性

2

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

* : 投与 6 時間後のみに骨髓細胞採取。

4

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「アゾシクロチン」の食品健康影響評価を
3 実施した。

4 ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたアゾシクロチン
5 は消化管からはほとんど吸収されずに速やかに糞中に排泄された。主要組織中
6 の残留放射能濃度は、投与 144 時間後ではいずれの組織においても 3%TAR 未
7 満であった。糞中における主要代謝物は B 及び C であった。ラットにおける主要
8 代謝経路は、スズ-トリアゾール環結合部の水酸化による解離、その後の酸化で
9 あると考えられた。

10 りんごを用いた植物体内運命試験において、主要成分は親化合物/B であった
11 (これらの化合物は区別できなかった)。代謝経路はラットにおける経路と同
12 じであった。

13 各種毒性試験結果から、アゾシクロチン投与による影響は主に皮膚及び胃腸
14 への刺激性変化、体重増加抑制及び摂餌量減少であった。この変化は、アゾシク
15 ロチンがウサギの皮膚刺激性試験で認められたように、皮膚に対して刺激性を
16 有するため、胃腸消化管粘膜に対しても刺激性を有し、結果として、ラットには
17 体重増加抑制、摂餌量減少、イヌには下痢、ウサギでは胃腸障害及び摂餌量減
18 少等の影響を及ぼしたものと考えられた。

19 発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

20 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアゾシクロチン（親化合
21 物）及び代謝物 B（シヘキサチン）と設定した。

22 各試験における無毒性量等は表 11 に示されている。

23 柳井委員よりいただいた文案

24 イヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験では最小毒性量は 1.73 mg/kg 体重/日、
25 最小無毒性量は 0.16 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌを用いた 2 年間慢性毒
26 性試験では最小毒性量は 1.09 mg/kg 体重/日、無毒性量は 0.36 mg/kg 体重/日で
27 あった。前者の無毒性量は、大きい投与量の公比のために後者のそれよりも低
28 い値であったが、実際のイヌにおける無毒性量は後者の 0.36 mg/kg 体重/日が
29 より正確に反映していると考えられた。

30 ~~各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験~~
31 ~~の 0.16 mg/kg 体重/日であったが、用量設定の違いから、イヌの 2 年間慢性毒性~~
32 ~~試験では無毒性量 0.36 mg/kg 体重/日及び最小毒性量 1.09 mg/kg 体重/日とな~~
33 ~~っており、イヌにおける無毒性量は 0.36 mg/kg 体重/日とするのが妥当である~~
34 ~~と考えられた。~~この値を他の動物種の無毒性量を比較した場合、無毒性量の最
35 小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26 mg/kg 体重/
36 日であったので、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係
37 数 100 で除した 0.0026 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。
38

1

ADI	0.0026 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.26 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2

【與語委員より】

- ・アゾシクロチンの代謝は、動物、植物、水中で同じと考えられる。
- ・そのことから、毒性評価において、親化合物だけ確認すればよいと考えられる。
- ・しかし、代謝に関する情報で、動物、植物ともに、主要代謝物であるシヘキサチンと親化合物を分離した定量評価ができていない。
- ・Pesticide Manualによると、アゾシクロチンとシヘキサチンのADI (JMPR) は 0.007mg/kg b. w. なのだが、NOELに違いがある。
- ・また、アゾシクロチンの場合、代謝物Cの毒性影響も懸念されているものの、その代謝物の量的変化に関する情報がない。

以上のことから、私としては、アゾシクロチンのADI設定は、シヘキサチンと一緒に進めた方がよいと考えます。

一方、アゾシクロチンの場合は、代謝物Cとシヘキサチンの毒性の両方を考慮する必要があるのに対して、シヘキサチンの場合は、基本的にその毒性だけを考えればよい。

ですので、検討会で、100%アゾシクロチンが投与された（経口毒性）と考えて、毒性評価を進めてよいということになれば、それに従います。

3

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

5

6

7

8

9

10

11

1

表 11 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、5、15、50、150 ppm ----- 雄：0、0.41、1.24、3.99、 12.67 雌：0、0.48、1.40、4.62、 14.06	雄：3.99 雌：4.62 雌雄：体重増加抑制	雄：3.99 雌：4.62 雌雄：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、15、50、150 ppm ----- 雄：0、0.85、2.86、8.73 雌：0、0.94、3.11、8.29	雄：0.85 雌：0.94 雌雄：体重増加抑制等	雄：0.85 雌：0.94 雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、15、50 ppm ----- 雄：0、0.26、0.79、1.08 雌：0、0.35、1.08、3.67	雄：0.26 雌：0.35 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：0.26 雌：0.35 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、5、15、50 ppm ----- 雄：0、－、－、5 雌：0、－、－、5	親動物 雌雄：5 児動物 雌雄：5 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能への影響は認められない)	親動物 雌雄：5 児動物 雌雄：5 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能への影響は認められない)
	発生毒性 試験①	①0、3、10、30 ②0、0.3、1、3	母動物：3 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：30 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、1、3、10	母動物：3 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

マウス	18カ月間 発がん性 試験	0、5、15、50 ppm 雄：0、0.71、2.12、7.58 雌：0、0.83、2.72、9.04	雄：2.12 雌：9.04 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：2.12 雌：9.04 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、3、10	母動物：－ 胎児：－ 母動物：流産 胎児：平均体重減少 (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：－ 母動物：流産 胎児：平均体重減少 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、0.1、0.3、1.0	母動物：0.3 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：0.3 胎児：1.0 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験③	①0、30、100、300 ②0、10	母動物：－ 胎児：300 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：－ 胎児：300 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、50、500 ppm 雄：0、0.16、1.76、18.30 雌：0、0.18、1.73、16.95	雄：0.16 雌：0.18 雌雄：下痢、嘔吐及び 体重増加抑制等	雄：0.16 雌：0.18 雌雄：下痢、嘔吐及び 体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 試験	0、10、30、100/300 雄：0、0.38、1.09、－ 雌：0、0.36、1.09、－	雄：0.38 雌：0.36 雌雄：下痢	雄：0.38 雌：0.36 雌雄：下痢
ADI			NOAEL：0.34* SF：100 ADI：0.003*	NOAEL：0.26 SF：100 ADI：0.0026
ADI 設定根拠資料			シヘキサチンの ラット慢性毒性/ 発がん性試験*	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験

- 1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
- 2 1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
- 3 ー：投与量記載なし、また、無毒性量は設定できなかった。
- 4 *：JMPRではアゾシクロチン単独でのADIは設定せず、アゾシクロチン/シヘキサチンの混合物として
- 5 ADIを設定している。設定根拠とした試験もシヘキサチンの試験としている。
- 6

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	—	tricyclohexyltin hydroxide (シヘキサチン)
C	—	1,2,4-triazole
D	DCTO	dicyclohexyltin oxide
E	MCTA	monocyclohexyl stannic acid

2

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血清尿素窒素
CMC	カルボキメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ(= γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP))
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCV	平均赤血球容積
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

1 <参照>

2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正す
3 る件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）

4 2. 食品健康影響評価について

5 (<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-azocyclotincyhexatin-191030.pdf>)

6 3. JMPR : Azocyclotin (Pesticide residues in food: 2005 evaluations Part II
7 Toxicological & Environmental), 2005.

8 4. JMPR : azocyclotin (129), 2005.

9 ~~6.5.~~ 第 213 回食品安全委員会

10 (URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai213/index.html>)

11 6. 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会

12 (URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai20/index.html)

13 ~~5.7.~~ The e-Pesticide Manual (14 edn) Ver. 4.0 (British Crop Protection
14 Council) : 46 azocyclotin.

15