

（案）

## 農薬評価書

# アゾシクロチン

2012年11月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

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

1	(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	19
2	12. 生殖発生毒性試験	19
3	(1) 2世代繁殖試験（ラット）	19
4	(2) 発生毒性試験（ラット）①	20
5	(3) 発生毒性試験（ラット）②	20
6	(4) 発生毒性試験（ウサギ）①	21
7	(5) 発生毒性試験（ウサギ）②	21
8	(6) 発生毒性試験（ウサギ）③	21
9	13. 遺伝毒性試験	22
10		
11	Ⅲ. 食品健康影響評価	24
12		
13	・別紙1：代謝物/分解物略称	29
14	・別紙2：検査値等略称	30
15	・参照	31
16		
17		

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 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価  
について要請（厚生労働省発食安第 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）
- 2009年 3月 2日 第 20 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2012年 11月 20日 第 88 回農薬専門調査会幹事会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)	(2012年 6月 30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\*: 2009年 7月 9日から      \*: 2011年 1月 13日から

5

- (2012年 7月 1日から)
- 熊谷 進（委員長）
- 佐藤 洋（委員長代理）
- 山添 康（委員長代理）
- 三森国敏（委員長代理）
- 石井克枝
- 上安平冽子
- 村田容常

6

7 <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	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

\* : 2007 年 4 月 11 日から  
 \*\* : 2007 年 4 月 25 日から  
 \*\*\* : 2007 年 6 月 30 日まで  
 \*\*\*\* : 2007 年 7 月 1 日から

1

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\* : 2009 年 1 月 19 日まで  
 \*\* : 2009 年 4 月 10 日から  
 \*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

2

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

1

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田真理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

1

2 <第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真

3

4

要 約 事務局修文

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** が行った評価等を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及び乳牛）、植物体内運命（りんご）、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（ラット及びマウス）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

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（刺激性変化）、体重（増加抑制）並びに摂餌量減少に認められた。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うち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.16 mg/kg 体重/日（最小毒性量は 1.76 mg/kg 体重/日）であったが、より長期間実施されたイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における無毒性量は 0.36 mg/kg 体重/日（最小毒性量は 1.09 mg/kg 体重/日）であった。この差は用量設定の違いによるものと考えられ、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、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26 mg/kg 体重/日であったので、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

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)

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

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

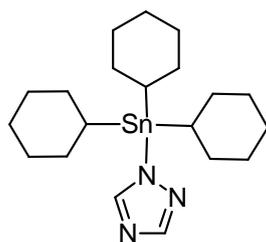
18 **4. 分子式**

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

21 **5. 分子量**

22 436.2

24 **6. 構造式**



27 **7. 開発の経緯**

28 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  
29 1,2,4-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  
30 えられている。

31 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際して、  
32 食品において「不検出」とされる農薬等の成分であると規定された。

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

JMPR（2005 年）が行った評価等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3、4）

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

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① $^{113}\text{Sn}$ -アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験

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

投与後 120 時間で約 94%TAR が糞中に、1%TAR が尿中に排泄された。体内（胃腸管を含む）には、投与 72 時間後で 3%TAR、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  $\mu\text{g/g}$ 、240 時間後で 0.18  $\mu\text{g/g}$ ）。（参照 3）

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

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

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、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、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 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 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た。（参照 3）

1  
2 **③ [cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験 (ii)**

3 SD ラット（2 匹、性別不明）に[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 10 mg/kg 体重  
4 で強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

5 投与 24 時間後に、それぞれ 0.12 及び 0.04% TAR が呼気中から検出された。

6 さらに、別のラット（一群雌雄各 4 匹）に[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 0.7  
7 又は 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与又は非標識のアゾシクロチンを 14  
8 日間投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 0.7 mg/kg 体重で経口投与した。  
9 [cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンの吸収と排泄は、全ての投与群の雌雄で同様であつた。  
10 投与 144 時間後に、84~97% TAR が糞、尿中及び組織から検出された。尿  
11 中から 7.3~10.9% TAR、糞中から 71.8~83.0% TAR、組織から 1.8~  
12 3.0% TAR が検出された。残りの放射能の大部分はカーカス<sup>1</sup>（1.3~  
13 2.8% TAR）、胃腸管（0.14~0.34% TAR）及び肝臓（0.06~0.22% TAR）に存  
14 在していた。放射能は消化管からはほとんど吸収されず糞中に排泄されたと  
15 考えられた。（参照 3）

16  
17 **④ [cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを用いた呼気排泄試験**

18 SD ラット（3 匹、性別不明）に[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 10 mg/kg 体重  
19 で単回経口投与後、これらの動物が排泄する <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を捕集して、呼気排泄試験  
20 が実施された。

21 投与 40 時間後に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は検出されなかった。しかし、投与 48 時間後に  
22 0.39~0.48% TAR が検出された。検出された <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は呼気由来又は微生物によ  
23 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、呼気によ  
24 る放射能の排泄はほとんどないと考えられた。（参照 3）

25  
26 **⑤ [cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを用いた体内分布試験**

27 SD ラット（5 匹、性別不明）に[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 8 mg/kg 体重で  
28 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施  
29 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。

30 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  
31 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  
32 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）

33  
34 **⑥ 代謝物同定・定量試験**

35 動物体内運命試験 [1. (1)③] において採取された尿及び糞を用いて代謝  
36 物同定・定量試験が実施された。

<sup>1</sup> 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 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  
2 中より 2 種の主要代謝物が検出され、合計で 12~25%TRR を占めた。そのう  
3 ちひとつのピークはアゾシクロチン又は代謝物 B（シヘキサチン）（これら  
4 は識別不可能）であり、他の主要代謝物は極性が低いものであるが、同定はさ  
5 れなかった。[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチン 0.7 mg/kg 体重投与群のラットの糞中  
6 から D が少量（5~9%TRR）検出されたが、10 mg/kg 体重投与群からは検出  
7 されず、E が検出された（11~14%TRR）。そのほかに 5 種以上の未同定極性  
8 代謝物が 10 mg/kg 体重投与群のラットの糞中から検出されたが、0.7 mg/kg  
9 体重投与群からは検出されなかった。

10 0.7 mg/kg 体重投与群の尿中に、アゾシクロチン又は B がごく微量認めら  
11 れ、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 であっ  
12 た。尿中の主要代謝物は E であり 18~32%TRR 認められた。そのほかに数種  
13 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。

14 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の水酸化  
15 による解離（B 及び C の生成）、その後のスズとシクロヘキシル基の結合部  
16 の酸化によるシクロヘキシル基の解離（D 及び E の生成）であると考えられ  
17 た。（参照 3）

## 18 19 (2) 乳牛

20 乳牛（品種不明、1 頭）に[cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 0.5 mg/kg で 5 日間  
21 経口投与して、動物体内運命試験が実施された。投与期間中毎日採取した乳  
22 汁及び最終投与 1 時間後にと殺して得られた臓器及び組織（肝臓、腎臓、心臓、  
23 脳、脂肪及び筋肉）について分析された。

24 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  
25 れている。

26 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  
27 された。総残留放射能は主に肝臓及び腎臓に認められた。乳汁中の残留放射  
28 能は、投与 4 日目に最高値（0.017 µg/g）に達した。

29 組織及び乳汁中の放射能の分析により、主要成分として、アゾシクロチン  
30 又は B（これらは識別不可能）、D 及び E が同定された。（参照 4）

### 31 【永田専門委員コメント】

25 行目：表 2 から考えて、98%TAR は 98%TRR と思います。

### 【事務局より】

参照資料（参照 4：2 頁）に“More than 98% of the applied radioactivity was extracted in tissues, mostly in the organic phase...”とありましたので、TAR としております。

32

33

1  
2

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 <sup>1)</sup>	0.03~0.04
筋肉 <sup>2)</sup>	0.03
乳汁 <sup>3)</sup>	0.005~0.017

3  
4  
5  
6  
7  
8

- <sup>1)</sup> 腎周囲脂肪、大網脂肪及び背部脂肪を含む。  
<sup>2)</sup> 腰部筋肉、肩部筋肉及び前肢の筋肉を含む。  
<sup>3)</sup> 投与 1 日の午後~投与 5 日の午前（投与 2 日~4 日は午前と午後の 2 回採取）に採取した乳汁中の値。

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

9

10 **2. 植物体内運命試験**

11 圃場栽培したりんご（品種名：Red delicious）の果実に、水和剤に調製した  
 12 [cyc-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 0.03 kg ai/hL（300 mg/L）の用量で処理し、処理 0、  
 13 7、14 及び 21 日後に果実（5 個）を収穫して植物体内運命試験が実施された。

14 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  
 15 る。

16 りんご果実の表面洗浄液中の放射能は、処理 0 日後では 96%TAR であったが、  
 17 処理 21 日後には 29%TAR に減少した。

18 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 であり、  
 19 果肉からは 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  
 20 ち、70%TRR が同定され、11%TRR が TLC の原点に存在し、17%TRR が水相に  
 21 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れた。  
 22 処理 21 日後の果皮から回収された放射能のうち約 9%TRR がアゾシクロチン  
 23 又は B であり、27%TRR が D 及び E の合計であると考えられた。（参照 4）  
 24

1  
2

表 3 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（%TAR）

処理後日数 （日）	有機溶媒 抽出液	アゾシクロチン 又は B	D	E	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

3

4 **3. 土壤中運命試験**

5 アゾシクロチンの推定半減期は数日～数週間であると考えられた。（参照 5）

6

7 **4. 水中運命試験（加水分解試験）**8 pH 4、7 及び 9 の滅菌緩衝液（緩衝液の種類不明）並びに飲料水（pH 7.6）  
9 に[tri-<sup>14</sup>C]アゾシクロチン又は[cyt-<sup>14</sup>C]アゾシクロチンを 25 又は 32 mg/L と  
10 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験  
11 が実施された。12 アゾシクロチンは、試験を実施した全ての pH の溶液中で、10 分以内に完全に  
13 B と C に加水分解された。（参照 3、4）

14

15 **5. 土壌残留試験**

16 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。

17

18 **6. 作物残留試験**

19 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

20

21 **7. 一般薬理試験**

22 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。

23

24 **8. 急性毒性試験**25 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  
26 れている。（参照 3）

27

28

表 4 急性毒性試験概要（原体）

投与 経路	動物種 <sup>1)</sup>	LD <sub>50</sub> (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、削瘦、飲水量
	Wistar ラット	200～2,000		

			増加、尿量増加、運動性減少、よるめき歩行、鼻吻部出血
経皮	Wistar ラット	>2,000	
吸入	Wistar ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)	
		0.017	0.029
	NMRI マウス	0.035	—
	ゴールデン ハムスター <sup>2)</sup>	0.0055	—
			下痢、無気力、痙攣性歩行、努力性呼吸、立毛、流涎、削瘦、飲水量増加、尿量増加、運動性減少、よるめき歩行、鼻吻部出血

1) : 匹数不明、2) : 系統不明、— : 記載なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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が認められ、瘢痕が 1 例に認められた。瘢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）

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）

Dunkin-Hartley モルモット（投与群：雌 20 匹）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 3）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.2、2 及び 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

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

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"> <li>・ 死亡（1 例）</li> <li>・ 一般状態悪化、呼吸困難</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC 減少</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 胸腺重量減少、肝重量増加</li> <li>・ 心、肺及び腎重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡（2 例）</li> <li>・ 一般状態悪化、呼吸困難</li> <li>・ WBC 減少</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 胸腺重量減少、肝重量増加</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

以下		
----	--	--

【事務局より】表 5 の臓器重量については、絶対重量、比重量のいずれを示しているかは不明のため、JMPR 評価書の記載どおりとしております。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

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 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.41	1.24	3.99	12.7
	雌	0.48	1.40	4.62	14.1

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

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（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<sup>2</sup>に変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ると考えられた。

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たため、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：~~3.99~~1.24 mg/kg 体重/日、雌：~~4.62~~1.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）長野専門委員修文

表 7 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	・死亡（1 例） ・嗜眠	・嗜眠
50 ppm 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 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

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 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1  
2

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

投与群		15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.85	2.86	8.73
	雌	0.94	3.11	8.29

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

各投与群で認められた毒性所見は表 9 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体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：0.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 9 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量及び飲水量減少</li> <li>・ WBC 及び Lym 減少</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ ALP 及び BUN 増加</li> <li>・ AST 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量及び飲水量減少</li> <li>・ ALP 及び BUN 増加</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ GGT 増加</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC 及び Lym 減少</li> <li>・ AST 増加</li> </ul>
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

#### （４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.16	1.76	18.3
	雌	0.18	1.73	17.0

17  
18  
19  
20  
21  
22

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、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）

1  
2

表 11 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

3  
4**(5) 3 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）**

5 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  
6 及び 0.961  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、6 時間/日、5 日/週暴露、溶媒：エタノール/エチレングリコ  
7 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。

8 0.961  $\mu\text{g}/\text{L}$  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  
9 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  
10 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  
11 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。

12 本試験において、0.961  $\mu\text{g}/\text{L}$  暴露群の雌雄で一般状態悪化等が認められた  
13 ので、無毒性量は雌雄とも 0.275  $\mu\text{g}/\text{L}$  であると考えられた。（参照 3）

14  
15**(6) 3 週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）**

16 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  
17 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  
18 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。

19 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  
20 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  
21 かった。

22 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  
23 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/  
24 日であると考えられた。（参照 3）

25  
26**1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験****(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）**

28 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  
29 100/200/400 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 2 年間慢性毒  
30 性試験が実施された。最高投与群には始め 100 ppm の濃度の飼料を、投与後  
31 52～82 週間は 200 ppm の飼料を、投与後 83～104 週間は 400 ppm の飼料を  
32 給餌した。

33

1  
2

表 12 2年間慢性毒性試験（イヌ）

投与群		10 ppm	30 ppm	100/200/400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	1.09	記載なし
	雌	0.36	1.09	記載なし

3

30 ppm 以上投与群の全動物において下痢が認められた。

4

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であるが、毒性学的意義は不明であった。

8

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 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

13

14

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

15

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：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

18

19

20

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.26	0.79	1.08
	雌	0.35	1.08	3.67

21

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

22

50 ppm 投与群の雌雄で ALP 減少及び同群の雄で網状赤血球減少が認められたが、関連する組織等に影響は認められず、その毒性学的意義は不明であった。

25

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められなかった。

27

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 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）

29

30

31

1  
2

表 14 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	・尿素増加、Cre 減少	・WBC 減少 ・TP 減少 ・尿素増加、Cre 減少
15 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

3

4

**(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)**

5

6

7

8

9

CF<sub>1</sub> 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 : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

投与群		5 ppm	15 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	2.12	7.58
	雌	0.83	2.72	9.04

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

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、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。

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 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) 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)

22

23

**1 2. 生殖発生毒性試験**

24

**(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)**

25

26

27

28

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 50 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 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 産目の児動物を次世代の親動物とした。F<sub>2</sub> 世代の児動物について病理組織検査を実施した。

1  
2

表 16 2 世代繁殖試験（ラット）

投与群	5 ppm	15 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5 (計算値 <sup>3</sup> )	1.5 (計算値)	5

3

4 親動物（P 世代の雌及び F<sub>1b</sub> 世代の雌雄）において、50 ppm 投与群で体重  
5 増加抑制が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められな  
6 かった。児動物では検体投与の影響は認められなかった。

7 本試験における無毒性量は、親動物の雌雄で 15 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)、  
8 児動物の雌雄で本試験の最高用量 50 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考え  
9 られた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

10

## 11 (2) 発生毒性試験（ラット）①

12 Long-Evans ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：  
13 第 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  
14 体重/日、溶媒：0.5% Cremophore 水溶液）投与して発生毒性試験が実施され  
15 た。

16 母動物においては、30 mg/kg 体重/日投与群で妊娠率が低下し、吸収胚数が  
17 増加し、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、8/22 例に  
18 削瘦、被毛粗剛及び反応性消失が認められた。

19 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  
20 た。

21 本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制  
22 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、無毒性量は  
23 母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日である  
24 と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

25

## 26 (3) 発生毒性試験（ラット）②

27 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  
28 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 溶液）投与して発生毒性試験が実施され  
29 た。

30 本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び  
31 摂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、  
32 無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 mg/kg 体  
33 重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

<sup>3</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 6）。以下同じ。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

#### (4) 発生毒性試験（ウサギ）①

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 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：Cremophor 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で各 2 例に死亡がみられ、各 2 例が切迫と殺された。これら全ての動物に胃潰瘍が、1 例に腎重量減少が認められた。両同群では、体重減少、摂餌量減少及び削瘦が認められ、妊娠が成立した母動物は認められなかった。

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、胎児の平均体重が低下した。しかし、胎児の内臓、脳及び骨格検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産、胎児で平均体重低下が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

【事務局より】参照 3：29 頁、31 頁の記載を基に追記しました。

#### 【納屋専門委員コメント】

「同群では、」について、3 mg/kg、10 mg/kg の両群を示しているのか。

#### 【事務局より】

原文を確認したところ、3 mg/kg と 10 mg/kg の両群でしたので、修正しました。

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ）②

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 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：Cremophor 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

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。2 例が流産及び死亡し、これらの動物には胃腸障害が認められ、検体による刺激又は挿管時の傷害の影響と考えられた。

胎児においては、検体投与の影響は認められなかった。

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等が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 0.3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

#### (6) 発生毒性試験（ウサギ）③

CHBB:HM NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に経皮（原体：

1 第 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  
2 重/日、6 時間/回、溶媒 : 0.5% Cremophor 水溶液) 投与して発生毒性試験が実  
3 施された。投与部位は剃毛した背部皮膚であった。

4 母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で妊娠率が低下し、30 mg/kg 体重/  
5 日以上投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  
6 重/日以上投与群において、体重増加抑制が認められた。

7 胎児においては検体投与の影響は認められなかった。

8 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  
9 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  
10 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  
11 重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

### 13 1 3. 遺伝毒性試験

14 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試  
15 験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスタ  
16 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期  
17 UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及びマウスを用いた優性致死  
18 試験が実施された。

19 試験結果は表 17 に示されているとおり、全ての試験において陰性であり、ア  
20 ズシクロチンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3)

1  
2

表 17 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 <i>hcr</i> 株)	0.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	125~2,000 pg/mL (+S9) 3.13~300 pg/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 <sup>-7</sup> ~1.5×10 <sup>-5</sup> M (+S9) 3.3×10 <sup>-9</sup> ~1.5×10 <sup>-7</sup> 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 <sup>1)</sup> (2 回腹腔内投与)	陰性
		Swiss マウス(雄) (骨髓細胞)	50~150 mg/kg 体重 <sup>1)</sup> (2 回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス(雄)	2.5 mg/kg 体重 (48 日間、12 回強制経口)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> : 投与 6 時間後にのみ骨髓細胞採取3  
4  
5  
6

### 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 <sup>14</sup>C 又は <sup>113</sup>Sn で標識したアゾシクロチンのラットを用いた動物体内運命試  
5 験の結果、ラットに経口投与されたアゾシクロチンは消化管からはほとんど吸  
6 収されずに速やかに糞中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、投与  
7 144 時間後ではいずれの組織においても 3%TRR 未満以下であった。ラットに  
8 おける主要代謝経路は、スズとトリアゾール環の結合部の水酸化による解離（B  
9 及び C の生成）及びその後の酸化であると考えられた。

10 <sup>14</sup>C で標識したアゾシクロチンりんごを用いた植物体内運命試験の結果、り  
11 んごにおける残留放射能の大部分は表面洗浄液及び果皮から検出された。表面  
12 洗浄液中放射能は処理 21 日後には 29%TRR に減少し、その主要成分はアゾシ  
13 クロチン又は B であった（これらの化合物は識別できなかった）であった。果  
14 皮中では、アゾシクロチン又は B が約 9%TRR、D 及び E が合計で 27%TRR  
15 検出された。代謝経路はラットにおける経路と同じであった。

【事務局より】最近の記載ぶりに合わせて修文しました。

16 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  
17 腸（刺激性変化）、体重（増加抑制）及び摂餌量減少に認められた。この変化は  
18 ウサギの皮膚刺激性試験で認められたように、アゾシクロチンが皮膚に対して  
19 刺激性を有するため、胃腸消化管粘膜に対しても刺激性を有し、結果として、イ  
20 ヌには下痢、ウサギには胃腸障害、摂餌量減少等の影響を及ぼしたものと考え  
21 られた。

22 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。  
23 発生毒性試験において、ウサギの母動物で流産等、胎児で平均体重低下が認め  
24 られたが、奇形の増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認めら  
25 れなかった。これらのことから、アゾシクロチンに催奇形性はないと考えられ  
26 た。

【事務局より】参照 3:29 頁、31 頁の記載に基づき、ウサギの発生毒性試験①[12. (4)]  
の本文中に催奇形性が認められなかったことを記載しましたので、この部分は削除し  
ました。

27 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（親化合物）  
28 及び代謝物 B（シヘキサチン）と設定した。

29 各試験における無毒性量等は表 18 に示されている。

30 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒  
31 性試験の 0.16 mg/kg 体重/日（最小毒性量は 1.76 mg/kg 体重/日）であったが、  
32 より長期間実施されたイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における無毒性量は  
33 0.36 mg/kg 体重/日（最小毒性量は 1.09 mg/kg 体重/日）であった。この差は  
34 用量設定の違いによるものと考えられ、イヌにおける無毒性量は 0.36 mg/kg

1 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  
2 比較した場合、無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発が  
3 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  
4 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 ADI  
5 と設定した。

6

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

7

8 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  
9 認することとする。

10

11

1

2

表 18 各試験における無毒性量等 事務局修正

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	30 日間 亜急性 毒性試験	0、0.2、2、20	雌雄：2  雌雄：死亡等	雌雄：2  雌雄：死亡等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、5、15、50、150 ppm	雄： <del>1.243.99</del> 雌： <del>1.404.62</del>	雄： <del>1.243.99</del> 雌： <del>1.404.62</del>
		雄：0、0.41、1.24、3.99、12.7 雌：0、0.48、1.40、4.62、 14.1	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、15、50、150 ppm	雄：0.85 雌：0.94	雄：0.85 雌：0.94
		雄：0、0.85、2.86、8.73 雌：0、0.94、3.11、8.29	雌雄：体重増加抑制等	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：0.26 雌：0.35	雄：0.26 雌：0.35
		雄：0、0.26、0.79、1.08 雌：0、0.35、1.08、3.67	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認めら れない)	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	親動物 雌雄：5	親動物 雌雄：1.5	
	0、0.5 <sup>4)</sup> 、1.5 <sup>4)</sup> 、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)	児動物 雌雄：5  親動物 雌雄：体重増加抑制 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	第 1 試験：0、3、10、30 第 2 試験：0、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)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
	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 及び摂餌量減少 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 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認めら れない)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、15、50 ppm	雄：2.12 雌：9.04	雄：2.12 雌：9.04
		雄：0、0.71、2.12、7.58 雌：0、0.83、2.72、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：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 等 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 等 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	第1試験：0、30、100、300 第2試験：0、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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、50、500 ppm	雄：0.16 雌：0.18	雄：0.16 雌：0.18
		雄：0、0.16、1.76、18.3 雌：0、0.18、1.73、17.0	雌雄：下痢、嘔吐、体重 増加抑制等	雌雄：下痢、嘔吐、体重 増加抑制等
	2 年間 慢性毒性 試験	0、10、30、100/200/400 <sup>2)</sup>	雄：0.38 雌：0.36	雄：0.38 雌：0.36
		雄：0、0.38、1.09、記載なし 雌：0、0.36、1.09、記載なし	雌雄：下痢	雌雄：下痢
ADI			NOAEL：0.34 <sup>3)</sup> SF：100 ADI：0.003 <sup>3)</sup>	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/ 発がん性併合試験 <sup>3)</sup>	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 -：無毒性量は設定できない

2 1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3 2) 初めの投与量 100 ppm から、投与 52~82 週には 200 ppm、投与 83~104 週には 400 ppm  
4 に用量が引き上げられた。

5 3) 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  
6 混合物として 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  
7 いる。

8 4) 計算値

9

10

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

2

3

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

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	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) )
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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

3

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（平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第  
5 1030005 号）
- 6 3. JMPR：“Azocyclotin”, Pesticide residues in food -2005 evaluations. Part II.  
7 Toxicological. p.17-38（2005）
- 8 4. JMPR：“Azocyclotin（129）”, Pesticide residues in food-2005 evaluations.  
9 Part I. Residues. p.1-40（2005）
- 10 5. The e-Pesticide Manual（14 edn）Ver. 4.0（British Crop Protection  
11 Council）：46 azocyclotin.
- 12 6. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY :  
13 Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological  
14 Assessment of Pesticide Residues in Food（1990）

15

16