

(案)

農薬評価書

ヘキサジノン

2008年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

| | 頁 |
|-------------------------------|----|
| ○審議の経緯..... | 3 |
| ○食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 3 |
| ○要約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 6 |
| 1. 用途..... | 6 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 6 |
| 3. 化学名..... | 6 |
| 4. 分子式..... | 6 |
| 5. 分子量..... | 6 |
| 6. 構造式..... | 6 |
| 7. 開発の経緯..... | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 7 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 7 |
| (1)ラット..... | 7 |
| (2)ヤギ..... | 8 |
| (3)家禽類..... | 8 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 8 |
| 3. 土壌中及び水中運命試験..... | 8 |
| 4. 土壌残留試験..... | 9 |
| 5. 作物残留試験..... | 9 |
| 6. 一般薬理試験..... | 9 |
| 7. 急性毒性試験..... | 9 |
| 8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 9 |
| 9. 亜急性毒性試験..... | 9 |
| (1)90日間亜急性毒性試験(ラット)..... | 9 |
| (2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)..... | 9 |
| (3)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)..... | 10 |
| 10. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 10 |
| (1)1年間慢性毒性試験(イヌ)..... | 10 |
| (2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)..... | 11 |
| (3)2年間発がん性試験(マウス)..... | 11 |
| 11. 生殖発生毒性試験..... | 12 |
| (1)1世代繁殖試験(ラット)〈参考データ〉..... | 12 |

| | |
|------------------------|----|
| (2)2 世代繁殖試験(ラット) | 12 |
| (3)発生毒性試験(ラット) | 13 |
| (4)発生毒性試験(ウサギ) | 13 |
| 12. 遺伝毒性試験 | 14 |
| 13. その他 | 14 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 15 |
| | |
| ・別紙 1:代謝物/分解物略 | 18 |
| ・別紙 2:検査値等略称 | 19 |
| ・参照 | 20 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 3月 5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 0305023 号）
2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照 2～5）
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 6）
2007年 4月 23日 第 4 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 7）
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会（参照 8）
2008年 11月 6日 第 261 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

| | | |
|------------|------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |

小林裕子

布柴達男

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
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

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
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

根本信雄
平塚 明
藤本成明
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

要 約

トリアジン系除草剤である「ヘキサジノン」(CAS No. 51235-04-2) について、各種資料(米国、豪州)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、ヤギ及び家禽類)、植物体内運命(アルファルファ、パイナップル及びさとうきび)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、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、ヘキサジノン投与による影響は、主に体重増加抑制及び肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。マウスの発がん性試験において、雌で肝腫瘍性病変の増加が認められたが、生体において問題となる遺伝毒性が認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.97 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0.049 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ヘキサジノン

英名：hexazinone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-シクロヘキシル-6-ジメチルアミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン

英名：3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

CAS (No.51235-04-2)

和名：3-シクロヘキシル-6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン

英名：3-cyclohexyl-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione

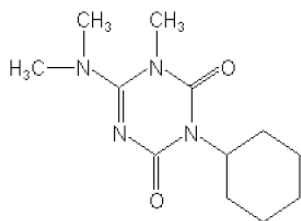
4. 分子式

C₁₂H₂₀N₄O₂

5. 分子量

252.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ヘキサジノンは、広範囲の雑草防除に用いられるトリアジン系除草剤であり、作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害とされている。米国及び豪州でアルファルファ、ブルーベリー、パイナップル等を対象に登録されている。

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の導入に伴い海外基準を参考に残留農薬基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2002年）及び豪州資料（1976～1983年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II.1及び2）は、ヘキサジノン（標識位置不明）を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-ヘキサジノン）、シクロヘキシル環の2位及び4位炭素を¹⁴Cで標識したもの（[cyc-¹⁴C]ヘキサジノン）及びトリアジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[tri-¹⁴C]ヘキサジノン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はヘキサジノンに換算した。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

SDラットに、[cyc-¹⁴C]ヘキサジノンを投与する動物体内運命試験が実施された。試験群は、低用量投与群（雌雄各1匹、[cyc-¹⁴C]ヘキサジノン14 mg/kg 体重単回強制経口投与）、高用量投与群（雌雄各1匹、[cyc-¹⁴C]ヘキサジノン1,000 mg/kg 体重単回強制経口投与）及び反復投与群（雌雄各3匹、非標識体3週間混餌投与後、[cyc-¹⁴C]ヘキサジノン14 mg/kg 体重単回強制経口投与）の3群とした。

全投与群とも、総投与放射能（TAR）の95～102%が回収された。尿及びケージ洗浄液から回収された放射能から判断すると、少なくとも83%TARが吸収され、用量または性による差は認められなかった。投与72時間後までの組織における放射能は実質的に認められなかった。主要排泄経路は尿中であり、最大83%TARが排泄された。そのうち最大96%が48時間以内に速やかに排泄された。糞中排泄は最大16%TARと少ないが速やかであり、72時間以内に最大95%が排泄された。尿及び糞中排泄ともに、用量または性による差は認められなかった。

全投与群の雌雄とも、尿及び糞中に親化合物は認められなかった。雌雄の糞中から同定された代謝物のうち、代謝物A及びCが最大66及び28%を占めた。これら2つの代謝物は、親化合物のシクロヘキシル環の水酸化によって生じると考えられた。両者の違いは、トリアジン環6位のジメチルアミノ基の2級アミンへの代謝であった。これらの代謝物の組成及び排泄に、用量または性による差は認められなかった。

尿中からは、雌雄ともに3種類の代謝物が同定された。そのうち2種類は糞中から同定された代謝物と同じA及びCであり、最大でそれぞれ57及び28%を占めた。他の1種類は、シクロヘキシル環4位の水酸化を伴わない、トリアジン環6位のジメチルアミノ基の脱メチル化によるモノメチルアミノ基への変換により生じる代謝物Bであり、最大9%を占めた。尿中代謝物の約3%は未同定の極性物質であり、5%は加水分解された尿中から分離されたことから、グルクロン酸抱合または硫酸抱合を受けたと思われる化合物であった。ヘキサジノンの代謝に、用量または性による差は認められなかった。（参照3）

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明）に、[tri-¹⁴C]ヘキサジノンを 2.2 mg/kg 体重/日で 5 日間連続経口投与する動物体内運命試験が実施された。

各部位における総残留放射能（TRR）は、乳で 6.74 µg/g、肝で 3.03 µg/g、腎で 2.54 µg/g、筋肉で 0.27 µg/g、脂肪で 0.03 µg/g であった。（参照 2）

(3) 家禽類

産卵鶏（5 羽、品種不明）に、[tri-¹⁴C]ヘキサジノンを 6 日間連続混餌（57 ppm、一日一羽あたり 6.9 mg 相当）投与する動物体内運命試験が実施された。

可食部において、単独で 0.04 µg/g を超える代謝物は検出されず、未同定の代謝物も 0.05 µg/g 以下であった。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-ヘキサジノンをを用い、アルファルファ、パイナップル及びさとうきび（いずれも品種不明）における植物体内運命試験が実施された。

アルファルファに、水に溶解した ¹⁴C-ヘキサジノンを 1.21 kg ai/ha の施用量で散布し、散布 2、3 及び 6 カ月後に採取した結果、総残留放射能濃度（括弧内は総処理放射能 TAR）は経時的に減少し、それぞれ 0.6 mg/kg（95%TAR）、0.5 mg/kg（84%TAR）及び 0.1 mg/kg（80%TAR）であった。散布 2 カ月後の破碎試料を用いて代謝物同定を行った結果、親化合物（2.7%TRR）、A（7.1%TRR）、B（0.7%TRR）、A、B 及び C の抱合体（合計で 4.5%TRR）が検出された。残りの残留放射能は、アミノ酸、糖、多塩基酸及び少量の天然物質から成る水溶性の極性物質であった。

パイナップルを用いた試験では、果肉中から 94～99%TRR が抽出され、親化合物（0.8～1.8%TRR）、A（23～28%TRR）、C（13～15%TRR）、D（16～21%TRR）及び F（1～2%TRR）が同定された。

さとうきびを用いた試験では、親化合物（1%TRR 未満）、A（14%TRR）、B（1%TRR）、C（23%TRR）、D（3%TRR）及び E（30%TRR）が同定された。

ヘキサジノンは植物体内において、主に土壌から根を介して植物体に吸収され、木部を通過して葉へ移行し、光合成を阻害すると考えられた。推定代謝経路は、まずヘキサジノンの水酸化により代謝物 A が生成し、続いて A の脱メチル化による C の生成、さらに、酸化されて E が生成すると考えられた。（参照 2）

3. 土壌中及び水中運命試験

1 年間好氣的土壌試験において、分解物 A-1 及び 1 がそれぞれ 19 及び 11%TAR 検出された。嫌氣的水中運命試験において、主要分解物として D 及び 2 が検出されたが、これらは圃場及び小規模なモニタリング試験では検出されなかった。

好氣的、嫌氣的土壌及び水中におけるヘキサジノンの推定半減期は 60～230 日であった。土壌及び水中において分解されにくく、高い移動性を示した。

また、ヘキサジノンは加水分解試験（pH 5、7 及び 9）及び水中光分解試験（pH

7) において安定であった。(参照 2)

4. 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。

5. 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。

6. 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。

7. 急性毒性試験

ヘキサジノンの急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は 1,200 mg/kg 体重、ウサギの急性経皮 LD₅₀ は 5,280 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC₅₀ は 3.94 mg/L 超であった。(参照 2、3)

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヘキサジノンはウサギの眼に対して非可逆性の角膜混濁を誘発し、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) の結果は陰性であった。(参照 2、3)

9. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、臨床症状、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に検体投与による影響は認められなかった。肉眼的病理検査のデータは得られていない。

5,000 ppm 投与群の雌雄で体重低下及び体重増加抑制が認められた。摂餌量は対照群と差がなかったが、雌雄とも食餌効率が低下し、特に雌で顕著であった。同群雌で ALT 増加が認められたが、臓器重量及び組織学的所見に投与による影響が認められなかったことから、毒性学的意義は不明であった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 81.0 mg/kg 体重/日、雌 : 87.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、臨床症状及び血液学的検査に検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌雄で体重がそれぞれ 0.3 kg 及び 0.9 kg 減少し、雌では 1～2 週時に摂餌量も減少した。5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加及び ALP 増加が認められた。その他、5,000 ppm 投与群では雄の 1 例でタンパク尿、雌雄各 1 例でヘンレ係蹄の上皮細胞質内空胞化が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：25.9 mg/kg 体重/日、雌：31.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体：0、50、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。皮膚刺激性に関しては、対照群を含めた全群に紅斑等が認められたため、これらは毒性所見とみなさなかった。

一般毒性及び皮膚刺激性に対する無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、1,500 及び 6,000 ppm) 投与による 1 年間慢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 1 に示されている。

眼科的検査、尿検査及び肉眼的病理検査において、検体投与に関連した所見は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞空胞化等、雌で肝細胞色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：5.00 mg/kg 体重/日、雌：4.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 1 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|--|
| 6,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下、摂餌量減少 ・ 大球性貧血 (中程度) ・ T.Chol 低下 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 精巣絶対重量低下 ・ 小葉中心性単細胞壊死 ・ 肝の同心円状の膜様小体 (concentric membranous bodies) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重低下、摂餌量減少 ・ 大球性貧血 (中程度) ・ T.Chol 及び Alb 低下 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性単細胞壊死 ・ 肝細胞空胞化 |

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

| | | |
|--------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | ・肝細胞色素沈着 | |
| 1,500 ppm 以上 | ・削瘦 ・Alb 低下、ALP 増加 ・肝細胞空胞化 | ・ALP 増加 ・肝の同心円状の膜様小体 ・肝細胞色素沈着 |
| 200 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 36 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 2,500 ppm) 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。

死亡率、臨床症状、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的検査及び病理組織学的検査において検体投与に関連した所見は認められなかった。

2,500 ppm 投与群の雄でビリルビン尿、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。1,000 ppm 投与群の雄において、食餌効率及び体重低下、体重増加抑制が試験期間を通して認められたが、2,500 ppm 投与群の雄では、食餌効率は最初の 6 カ月は低下したものの、その後増加し、最終的には体重及び体重増加量とともに対照群より高かった。この変化は用量相関性を欠くものの、1,000 及び 2,500 ppm 投与群で最初の 6 カ月に認められた体重及び食餌効率の低下は、検体投与に起因する可能性があると考えられた。

2,500 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫が増加したが、Fisher の直接確率検定及び生命表解析 (life-table methods) にて有意差は認められなかった。雌では、同腫瘍の増加は観察されなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 10.2 mg/kg 体重/日、雌: 12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 年間発がん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 2 に示されている。

死亡率、摂餌量、食餌効率及び血液学的検査に検体投与に関連した所見は認められなかった。

肝腫瘍性病変については、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝変異細胞巢の増加、10,000 ppm 投与群の雌で肝変異細胞巢及び肝細胞腺腫が増加した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝変異細胞巢等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (28 mg/kg 体重/日)、雌で 2,500 ppm (450 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 2 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重低下 ・ 尾端の痂皮 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重低下 ・ 尾端の痂皮 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞壊死 ・ 肝変異細胞巢 ・ 肝細胞腺腫 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 |
| 2,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝変異細胞巢 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 | 2,500 ppm 以下 毒性所見なし |
| 200 ppm | 毒性所見なし | |

1 1. 生殖発生毒性試験

(1) 1世代繁殖試験（ラット）＜参考データ＞

[9. (1)]の SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験（混餌投与、原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm）のうち、各群 6 匹を試験終了時にと殺せず、少なくともさらに 3 週間同じ飼料を投与して、1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、5,000 ppm 投与群で体重低下及び体重増加抑制が認められた。妊娠率、妊娠、産児数、児動物生存率及び哺育に検体投与による影響は認められなかったが、児動物の 5,000 ppm 投与群で低体重が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物で体重低下等、児動物で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 1,000 ppm（雄：81.0 mg/kg 体重/日、雌：87.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3）

(2) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 5,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験（1 世代目 1 産、2 世代目 2 産）が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

P 及び F₁ 世代の親動物数例が死亡したが、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雄で体重低下、2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 2,000 ppm 以上投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 2,000 ppm（P 雄：117 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：143 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（P 雌：14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.7 mg/kg 体重/日）、児動物で 200 ppm（P 雄：11.8 mg/kg 体重/日、P 雌：14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：15.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：17.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3）

表 3 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | | 親：P、児 F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|--------------|----------------------|------------------|--|----------------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 5,000 ppm | 毒性所見なし | | ・体重低下(交配前) | ・体重低下(交配前～哺育期) |
| | 2,000 ppm 以上 | | ・体重増加抑制(交配前～哺育期) | 2,000 ppm 以下 毒性所見なし | ・摂餌量減少 |
| | 200 ppm | | 毒性所見なし | | 毒性所見なし |
| 児動物 | 5,000 ppm | | | ・哺育率低下 (F _{2b}) | |
| | 2,000 ppm 以上 | ・低体重 (哺育期) | | ・低体重 (哺育期、F _{2a} 及び F _{2b}) | |
| | 200 ppm | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口（原体：0、40、100、400 及び 900 mg/kg 体重/日）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、900 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で投与に関連した死亡が認められ、脱毛、液体及び餌を含んだ胃拡張が剖検時に認められた。同群では体重増加抑制が認められ、最終体重及び妊娠子宮を差し引いた最終母体重量は低下していた。400 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量低下及び肝比重量増加が認められた。同群では 7～17 日目にわずかな体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対重量が用量相関性の増加傾向を示したが、有意差はなく、肝重量所見の意義は不明であった。

胎児では、900 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。胸骨分節配列異常及び腎乳頭欠損の発生頻度が用量相関的な増加傾向を示したが、いずれも有意差は認められなかった。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、900 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、20、50、125 及び 175 mg/kg 体重/日）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日で体重増加抑制、摂餌量減少、流産、死亡及び臨床症状（下痢、ケージ壁面及び尾の汚れ等）が認められた。175 mg/kg 体重/日投与群では、試験終了時まで生存した動物は母動物 1 例とその胎児のみであった。

胎児では、検体投与に関連した外部、内臓及び骨格における所見は認められなかった。175 mg/kg 体重/日投与群では、母動物 1 例とその胎児しか生存しなかったため、この用量での胚及び胎児に対する影響は評価できなかった。125 mg/kg

体重/日投与群で胎児体重の低下が認められた。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1 2. 遺伝毒性試験

ヘキサジノンのチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた HGPRT 座前進突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 4 に示されている。染色体異常試験において、高濃度処理群では明らかな陽性を示したが、*in vivo* の試験 (小核試験) を含む他の試験結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、3)

表 4 遺伝毒性試験結果概要

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------|-----------------|--|--|-----------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) | 200~1,000 µg/plate(-S9) 400~2,000 µg/mL(+S9) | 用量不足のため 判定不能 |
| | HGPRT 座前進突然変異試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1-BH4 細胞) | (1 回目)505~3,600 µg/mL(-S9) 505~2,500 µg/mL(+S9) (2 回目)505~3,510 µg/mL(-S9) 505~2,500 µg/mL(+S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1-BH4 細胞) | (1 回目)400~5,000 µg/mL(-S9) 80.7~4,010 µg/mL(+S9) (2 回目)400~4,010 µg/mL(-S9) 80.7~4,010 µg/mL(+S9) | 陽性 (+/-S9) |
| | UDS 試験 | ラット初代肝培養細胞 | 0.2~7,570 µg/mL(2 回実施) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス(骨髄細胞) | 1,000, 2,000, 3,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |

注)+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 3. その他

ヘキサジノンの植物体内運命試験において、代謝物 A、B、C、D、E 及び F が認められた。A~E に関しては、圃場試験においても認められており、またその化学構造が親化合物と類似していることから、毒性は親化合物と同等であると想定されている。F については、圃場試験において検出限界未満であり、親化合物と比べてもその毒性は重要とは考えられないことから、暴露評価対象物質から除外できると考えられた。したがって、暴露評価対象物質は、ヘキサジノン (親化合物)、代謝物 A、B、C、D 及び E であるとした。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ヘキサジノン」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたヘキサジノンは少なくとも 83%TAR が吸収された。排泄は速やかであり、主要排泄経路は尿中であった。主要代謝物は A、B 及び C であり、親化合物は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、少量の親化合物と、代謝物として A、B、C、D、E 及び F が認められた。

各種毒性試験結果から、ヘキサジノン投与による影響は、主に体重増加抑制及び肝毒性であった。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。マウスの発がん性試験において、雌で肝腫瘍性病変の増加が認められたが、生体において問題となる遺伝毒性が認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をヘキサジノン（親化合物）及び代謝物 A、B、C、D、E と設定した。

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.97 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 0.049 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.049 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 4.97 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

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

表5 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⁾ | | |
|-----|------------------------------|--|---|----|---|
| | | | 米国 | 豪州 | 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 | 0, 200, 1,000, 5,000 ppm 雄：0, 16.0, 81.0, 440 雌：0, 16.4, 87.3, 451 | 雄：81.0 雌：87.3 雌雄：体重増加抑制等 | | 雄：81.0 雌：87.3 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, 200, 1,000, 2,500 ppm 雄：0, 10.2, 53.4, 138 雌：0, 12.5, 67.5, 179 | 雄：10.2 雌：12.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は 認められない) | 10 | 雄：10.2 雌：12.5 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は 認められない) |
| | 2世代 繁殖試験 | 0, 200, 2,000, 5,000 ppm P雄：0, 11.8, 117, 294 P雌：0, 14.3, 143, 383 F ₁ 雄：0, 15.3, 154, 399 F ₁ 雌：0, 17.7, 180, 484 | (親動物) P雄：117 P雌：14.3 F ₁ 雄：143 F ₁ 雌：17.7 (児動物) P雄：11.8 P雌：14.3 F ₁ 雄：15.3 F ₁ 雌：17.7 親動物 雄：体重低下 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない) | | (親動物) P雄：117 P雌：14.3 F ₁ 雄：143 F ₁ 雌：17.7 (児動物) P雄：11.8 P雌：14.3 F ₁ 雄：15.3 F ₁ 雌：17.7 親動物 雄：体重低下 雌：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する 影響は認められない) |
| | 発生毒性 試験 | 0, 40, 100, 400, 900 | 母動物：100 胎児：400 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は 認められない) | | 母動物：100 胎児：400 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は 認められない) |
| マウス | 2年間 発がん性 試験 | 0, 200, 2,500, 10,000 ppm 雄：0, 28, 366, 1,640 雌：0, 34, 450, 1,920 | 雄：28 雌：450 雌雄：肝過形成結節等 (10,000 ppm 投与群の 雌で肝腫瘍性病変が 増加) | | 雄：28 雌：450 雌雄：肝変異細胞巣等 (10,000 ppm 投与群 の雌で肝細胞腺腫が 増加) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0, 20, 50, 125, 175 | 母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は 認められない) | | 母動物及び胎児：50 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は 認められない) |
| イヌ | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0, 200, 1,000, 5,000 ppm 雄：0, 5.1, 25.9, 123 雌：0, 7.0, 31.6, 137 | 雄：25.9 雌：31.6 雌雄：体重増加抑制等 | 25 | 雄：25.9 雌：31.6 雌雄：体重増加抑制等 |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 0, 200, 1,500, 6,000 ppm 雄：0, 5.00, 41.2, 161 雌：0, 4.97, 37.6, 167 | 雄：5.00 雌：4.97 雄：肝細胞空胞化等 雌：肝細胞色素沈着等 | | 雄：5.00 雌：4.97 雄：肝細胞空胞化等 雌：肝細胞色素沈着等 |

| | | | |
|-------------------|---|-------------------------------------|---|
| ADI (cRfD) | NOAEL : 4.97 UF : 100 cRfD : 0.05 | NOAEL : 10 SF : 100 ADI : 0.1 | NOAEL : 4.97 SF : 100 ADI : 0.049 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | イヌ 1 年間 慢性毒性試験 | ラット 2 年間 慢性毒性/ 発がん性併合試験 | イヌ 1 年間 慢性毒性試験 |

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。/ : 試験記載なし。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名 |
|-----|---|
| A | 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| A-1 | 3-(2-hydroxycyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| B | 3-cyclohexyl-6-(methylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| C | 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(methylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| D | 3-cyclohexyl-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione |
| E | 3-(4-hydroxycyclohexyl)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trione |
| F | 3-cyclohexyl-6-amino-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| 1 | 3-(4-ketocyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |
| 2 | 3-(2-ketocyclohexyl)-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)) |
| 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)) |
| Cre | クレアチニン |
| Hb | ヘモグロビン(血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| RBC | 赤血球数 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TRR | 総残留放射能 |

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. US EPA : REVISED : HED Chapter for the Hexazinone Tolerance Reassessment Eligibility Decision (2002)
3. US EPA : The Revised Toxicology Chapter for the TRED for Hexazinone (2002)
4. Australia NRA : AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR HEXAZINONE
5. 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-hexazinone-190306.pdf>)
6. 第 181 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
7. 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai4/index.html)
8. 第 44 回農薬専門調査会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)