

（案）

農薬評価書

シヘキサチン

2012年11月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1		
2	○ 審議の経緯.....	3
3	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
4	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
5	○ 要約.....	7
6		
7	I. 評価対象農薬の概要.....	8
8	1. 用途.....	8
9	2. 有効成分の一般名.....	8
10	3. 化学名.....	8
11	4. 分子式.....	8
12	5. 分子量.....	8
13	6. 構造式.....	8
14	7. 開発の経緯.....	8
15		
16	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
17	1. 動物体内運命試験.....	9
18	(1) ラット.....	9
19	(2) マウス.....	13
20	(3) ウサギ.....	14
21	(4) モルモット.....	16
22	(5) <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 代謝試験.....	16
23	(6) ヤギ.....	17
24	(7) ニワトリ.....	17
25	2. 植物体内運命試験.....	18
26	(1) りんご.....	18
27	(2) ぶどう.....	19
28	3. 土壌中運命試験.....	20
29	4. 水中運命試験.....	20
30	5. 土壌残留試験.....	20
31	6. 作物残留試験.....	20
32	7. 一般薬理試験.....	20
33	8. 急性毒性試験.....	20
34	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21
35	10. 亜急性毒性試験.....	22
36	(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	22
37	(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	22
38	(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	23

1	(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
2	(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	23
3	(6) 2 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	24
4	(7) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	24
5	1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
6	(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
7	(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
8	(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①.....	26
9	(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②.....	26
10	(5) 2 年間発がん性試験 (ラット)	27
11	(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	27
12	1 2. 生殖発生毒性試験.....	28
13	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①.....	28
14	(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②.....	28
15	(3) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	30
16	(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	30
17	(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	31
18	(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	31
19	(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	32
20	(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	32
21	(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ④	33
22	(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑤	34
23	(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑥<参考資料>	34
24	(12) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑦	35
25	(13) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑧	36
26	1 3. 遺伝毒性試験.....	36
27	1 4. その他の試験.....	37
28	(1) 代謝物 D を用いた 90 日間亜急性毒性試験	37
29	(2) 胆管過形成の発生機序検討試験	38
30		
31	III. 食品健康影響評価.....	39
32		
33	・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	46
34	・別紙 2 : 検査値等略称	47
35	・別紙 3 : 作物残留試験成績	48
36	・参照.....	55
37		

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 2月 16日 インポートトレランス設定の要請（かんきつ類等）
- 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 1030003 号、1030005 号）、関係書類の接受（参照 2～52）
- 2007年 11月 1日 第 213 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 4月 14日 第 22 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 12月 28日 追加資料受理（参照 54）
- 2010年 9月 14日 第 1 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 3月 1日 追加資料受理（参照 55、56）
- 2012年 9月 18日 第 20 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 11月 20日 第 88 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <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

4

- (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
- 上安平浏子

村田容常

1

2 <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	代田真理子****	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 真	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

3

(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）	代田真理子	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

1

(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

2

(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 20 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

3

4 <第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真

5

6

1 要 約

2
3 有機スズ系殺虫剤である「シヘキサチン」（CAS No. 13121-70-5）について、イン
4 ンポートトレランス設定要請に係る資料及び JMPR が行った評価を基に食品健康影
5 響評価を実施した。

6 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス等）、植物体内運命（り
7 んご及びぶどう）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ及びウサギ）、慢
8 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（ラット）、
9 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
10 る。

11 各種毒性試験結果から、シヘキサチン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及
12 び肝臓（胆管過形成等）に認められた。

13 神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

14 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、最高用量群の雌で肝細胞腺腫
15 の増加傾向がみられたが、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったこと
16 から、腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定す
17 ることは可能であると考えられた。

18 ウサギを用いた発生毒性試験において、Dutchland NZW ウサギを用いた経口投与
19 の 2 試験では、母動物に体重減少、流産等の強い毒性が認められた高用量投与群の胎
20 児で、水頭症の発生頻度が増加した。しかし、他の系統のウサギ（NZW ウサギ及び
21 hybrid Hy/Cr NZW ウサギ）を用いた試験では、同用量でも母体毒性は低く、検体投
22 与によると考えられる水頭症の増加は認められなかった。したがって、2 試験におけ
23 る水頭症の発現は、母体毒性による二次的なものである可能性があると考えられた。

24 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
25 ん性併合試験の 0.34 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100
26 で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

27

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：シヘキサチン

7 英名：cyhexatin (ISO 名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：トリシクロヘキシルチン ヒドロキシド

12 英名：tricyclohexyltin hydroxide

13

14 **CAS (No. 13121-70-5)**

15 和名：トリシクロヘキシルヒドロキシスタンナン

16 英名：tricyclohexylhydroxystannane

17

18 **4. 分子式**

19 $C_{18}H_{34}OSn$

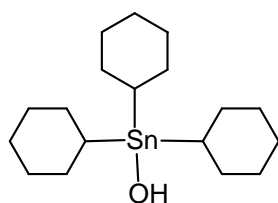
20

21 **5. 分子量**

22 385.2

23

24 **6. 構造式**



25

26

27 **7. 開発の経緯**

28 シヘキサチンは、有機スズ系殺虫剤（殺ダニ剤）である。シヘキサチンはアゾシ
29 クロチンがシヘキサチンと 1,2,4-トリアゾールに分解することによって生成され、
30 その毒性作用はアゾシクロチンと同様であると考えられている。

31 日本では 1972 年に農薬として登録されたが、1983 年に失効し、現在は農薬とし
32 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、食品において「不検出」
33 とされる農薬等の成分であると規定された。今回、インポートトレランス申請（か
34 んきつ類等）がなされている。

35

II. 安全性に係る試験の概要

各種試験成績及び JMPR（2005 年）が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～52、54～56）

各種運命試験 [II. 1～4] は、シヘキサチンのスズを ^{119}Sn で標識したもの¹（以下「 ^{119}Sn -シヘキサチン」という。）又はシクロヘキシル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -シヘキサチン」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、シヘキサチンに換算した。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 吸収

a. 血中濃度推移-1

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、 ^{14}C -シヘキサチンを 3 若しくは 30 mg/kg 体重で単回強制経口投与、又は 1.5 mg/kg 体重の非標識体を 10 日間反復経口投与後、11 日目に標識体を 1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、投与 72 時間後まで（30 mg/kg 体重投与群では 96 時間後まで）の血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

3 mg/kg 体重の単回経口投与群及び 1.5 mg/kg 体重/日の反復経口投与群における T_{\max} 及び C_{\max} は類似していた。30 mg/kg 体重投与群では、投与後 72 時間における血中放射能濃度に複数のピークがみられ（雄では投与 4 及び 48 時間後、雌では投与 4、12 及び 72 時間後）、投与 96 時間後においても放射能が残留していた。同群雌の $T_{1/2}$ は長く、排泄の遅延が示唆された。（参照 3、49）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量	3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		1.5 mg/kg 体重/日	
	単回経口		単回経口		反復経口	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	8	12	4 ^b	72 ^b	12	12
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.047	0.059	0.343	0.287 ^a	0.030	0.071
$T_{1/2}$ (hr)	22.3	38.0	21.7	78.0	14.0	23.1
AUC (hr・ $\mu\text{g/g}$)	1.66	2.61 ^a	26.0 ^a	49.4 ^a	0.87	2.79

^a 推定値

^b 血中放射能濃度に複数のピークがみられ、そのうち最高濃度を示した時間を記載した。

¹ ^{119}Sn は安定同位体であり、各種運命試験においてこの同位体のみを標識化合物が用いられたとは考えにくい、参照資料の記載に従った。

【永田専門委員コメント】

30 mg/kg 体重の雌で T_{max} が 72 なのには違和感があります。

【事務局より】

30 mg/kg 体重投与群では血中放射能濃度に複数のピークがみられ、そのうち最高濃度を示した時間を記載したことを脚注として記載しました。

30 mg/kg 体重投与群の血中放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後 経過時間	2	4	8	12	24	48	72
雄	0.191	0.343	0.241	0.172	0.151	0.300	0.279
雌	0.263	0.277	0.204	0.281	0.239	0.196	0.287

1

2

b. 血中濃度推移-2

3

4

5

6

ラット（系統不明、一群雌 5 匹）に、未微粉末化若しくは微粉末化シヘキサチンを 3 mg/kg 体重で単回経口投与、又は微粉末化シヘキサチンを 0.5 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与後 24 時間における排泄率及び血中スズ濃度推移について検討された。

7

各投与群の血中スズの薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

8

9

10

11

12

13

14

15

16

静脈内投与されたシヘキサチンは速やかに組織に分布し、投与後 24 時間で 34.5%TAR が糞中に排泄され、尿中排泄率は 1%TAR 未満であった。経口投与時の血中スズ濃度は、静脈内投与時よりも低かった。投与後 24 時間の尿中排泄率は 1%TAR 未満であり、糞中へ排泄されたスズは、腸管から吸収されたスズより高濃度であったことから、胆汁中排泄の関与は少ないと考えられた。微粉末化した検体は、微粉末化していない検体より腸管からの吸収が速やかであった。（参照 49）

表 2 血中スズの薬物動態学的パラメータ

投与物質	未微粉末化 シヘキサチン	微粉末化 シヘキサチン	微粉末化 シヘキサチン
投与量	3 mg/kg 体重	3 mg/kg 体重	0.5 mg/kg 体重
投与方法	単回経口	単回経口	単回静脈内
T_{max} (hr)	2	2.5	—
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	4.56	8.1	2,020
$T_{1/2}$ (hr)	1.16	1.55	3.35
AUC (hr · $\mu\text{g/L}$)	20	46	635

17

18

19

c. 吸収率-1

Wistar ラットに ^{14}C -シヘキサチンを単回経口投与した体内分布試験 [1. (1)②]

1 b.] で得られた尿、ケージ洗浄液及びカーカス²中の放射能の合計から、シヘキ
2 サチンの吸収率は少なくとも 6.19%と算出された。（参照 3、49）

4 d. 吸収率-2

5 SD ラットを用いた胆汁中排泄試験 [1. (1)④ d.] で得られた尿（ケージ洗浄
6 液を含む）、胆汁及びカーカス中の放射能の合計から、シヘキサチンの経口投与
7 後 96 時間における吸収率は 3 mg/kg 体重投与群で 7.53~15.6%、30 mg/kg 体重
8 投与群で 4.4~8.99%と算出された。（参照 4）

10 e. 吸収率-3

11 Fischer ラットに ¹⁴C-シヘキサチンを経皮投与又は単回経口投与した排泄試験
12 [1. (1)④ c.] の結果から、シヘキサチンの投与後 120 時間における吸収率は、
13 経皮投与では尿（ケージ洗浄液を含む）、糞、組織及びカーカス並びに呼気中の
14 放射能の合計から 1.91%、経口投与では尿（ケージ洗浄液を含む）、組織及びカ
15 ーカス並びに呼気中の放射能の合計から 13.7%と算出された。（参照 5、49）

17 ② 分布

18 a. 分布-1

19 Wistar ラット（雌雄合計 53 匹）に ¹¹⁹Sn-シヘキサチンを 100 ppm で 90 日間
20 混餌投与し、投与 0、2、5、40、60 及び 90 日並びに投与終了 0、2、5、10、20、
21 40、80 及び 115 日後にと殺し、体内分布試験が実施された。

22 90 日間の混餌投与終了時、全ての組織において、0.1~0.8 µg/g の放射能濃度
23 が検出された。最も低かったのは血液及び脂肪中濃度であり、最も高かったのは
24 腎臓中濃度であった。投与終了後、組織残留濃度は減少したが、筋肉及び脳では
25 比較的緩慢に減少した。投与終了 80 日後では、全ての臓器中濃度は 0.2 µg/g 未
26 満であった。組織及び臓器における推定半減期は 80~115 日であると考えられた。
27 （参照 6、49）

29 b. 分布-2

30 Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、¹⁴C-シヘキサチンを 3 若しくは 30 mg/kg
31 体重で単回経口投与、又は 1.5 mg/kg 体重の非標識体を 10 日間反復経口投与後、
32 11 日目に標識体を 1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施さ
33 れた。

34 カーカス及び組織中の残留放射能は、反復投与群の雌を除き 0.8~4.4%TAR で
35 あった。反復投与群の雌では約 23%TAR であった。投与 120 時間後に最も組織
36 中濃度が高かったのは、消化管（内容物を含む）及びカーカスを除き肝臓（反復

² 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 投与群の雌で 1.0%TAR、その他の投与群で 0.1～0.2%TAR) 及び腎臓 (反復投
2 与群の雌で 0.2%TAR、その他の投与群で 0.03～0.1%TAR) であった。(参照 3)

3 ③ 代謝

4 a. 代謝-1

5 Wistar ラットに ^{119}Sn -シヘキサチンを混餌投与した体内分布試験 [1. (1)②
6 a.] における筋肉を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

7 筋肉中の放射能の主要成分はシヘキサチン及び D であり、E 及び無機スズが痕
8 跡量検出された。(参照 6、49)

9 b. 代謝-2

10 Wistar ラットに ^{14}C -シヘキサチンを投与した体内分布試験 [1. (1)② b.] に
11 における尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

12 尿中からシヘキサチンは検出されず、D、E 及び F も認められなかった。糞中
13 の放射能成分はシヘキサチン (62%TRR)、D (3%TRR)、F (8%TRR)、未
14 同定代謝物 (16%TRR) 及び非抽出性残渣 (10%TRR) であった。糞中の代謝物
15 は、シヘキサチンの腸内細菌による分解によって産生されたと考えられた。(参
16 照 3、49)

17 ラットにおける推定代謝経路は、スズとシクロヘキシル基の結合部において、
18 酸化によりシクロヘキシル基がひとつずつ解離する経路 (D 及び E の生成) であ
19 ると考えられた。ラットの糞中に認められた種々の未同定代謝物は、シヘキサチ
20 ン、D、E 及び F の各酸化物と考えられた。(参照 49)

21 ④ 排泄

22 a. 尿及び糞中排泄-1

23 Wistar ラット (2 匹、性別不明) に ^{119}Sn -シヘキサチンを 25 mg/kg 体重で単
24 回投与し、投与後 10 日間にわたって尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

25 投与放射能の大部分 (75 及び 85%TAR) が投与 96 時間後までに排泄され、
26 99%TAR 以上が投与 10 日後までに回収された。ほとんどの放射能 (約 98%TAR)
27 が糞中に排泄され、2 及び 3%TAR が尿中に認められた。(参照 6、49)

28 b. 尿及び糞中排泄-2

29 Wistar ラットに ^{14}C -シヘキサチンを投与した体内分布試験 [1. (1)② b.] に
30 における尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

31 尿中に 5.2～6.6%TAR が、糞中に 61.3～97.4%TAR が排泄された。これらの
32 排泄率に、投与量及び投与期間による差は認められなかった。ほとんどの放射能
33 は投与後 8～48 時間で排泄された。(参照 3、49)

1
2 **c. 尿中及び糞中排泄-3**

3 Fischer ラット（一群雄 3 又は 4 匹）に、¹⁴C-シヘキサチンを 2 mg/kg 体重で
4 背部皮膚に経皮投与、又は 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 120 時間の
5 尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

6 投与後 24 及び 120 時間における放射能濃度は表 3 に示されている。（参照 5、
7 49）

8
9 **表 3 投与後 24 及び 120 時間の放射能濃度 (%TAR)**

投与方法	採取時間	尿 ^a	糞	組織及び カーカス	消化管 (内容物を含む)	呼気
経皮	0~24 時間	0.237	<0.004	<0.004	—	—
	0~120 時間	0.442	0.328	<0.004	—	1.14
経口	0~24 時間	4.59	24.2	3.89	58.2	—
	0~120 時間	12.1	74.3	1.37	0.213	0.261

10 ^a: ケージ洗浄液を含む、—: 試料なし

11
12 **d. 胆汁中排泄**

13 胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 2~4 匹）に、¹⁴C-シヘキ
14 サチンを 3 又は 30 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施され
15 た。

16 投与後 96 時間の胆汁、尿、糞及びカーカス中の放射能濃度は表 4 に示されて
17 いる。

18 投与放射能のほとんどは糞中に排泄され、胆汁中の放射能は少なかった。経口
19 投与された放射能の大部分は吸収されることなく、胃腸内を通過したと考えられ
20 た。（参照 4、49）

21
22 **表 4 投与後 96 時間の胆汁、尿、糞及びカーカス中の放射能濃度 (%TAR)**

投与量	3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	5.01	9.49	3.38	6.30
尿 (ケージ洗浄液を含む)	1.64	3.72	0.76	1.70
糞	91.8	74.1	81.9	82.6
カーカス	0.88	2.34	0.26	0.99

23
24 **(2) マウス**

25 ICR マウス（性別及び匹数不明）に ¹⁴C-シヘキサチンを 1 mg/kg 体重で経皮
26 投与し、体内分布試験が実施された。

27 投与 1、6 及び 24 時間後の組織中の残留放射能分布は表 5 に示されている。（参

1 照 49)

3 表 5 投与 1、6 及び 24 時間後の組織中の残留放射能分布 (%TAR)

採取時間	1 時間	6 時間	24 時間
皮膚	0.7	1.4	5.5
肝臓	5.4	5.8	3.0
腎臓	1.8	1.6	1.1
脂肪	0.2	0.2	0.07
血液	1.9	1.1	0.3
カーカス	33	35	26
糞尿	55	56	69

4
5 (3) ウサギ

6 ① 吸収

7 a. 血中濃度推移-1

8 NZW ウサギ（一群雌 2 匹）に、微粉末化したシヘキサチンを 0 又は 3 mg/kg
9 体重で経口又は経皮投与し、投与 24 時間後までの血中濃度推移について検討さ
10 れた。永田専門委員修文

11 血中スズの薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

12 血中スズの C_{max} は経口投与群で 119 $\mu\text{g/L}$ 、経皮投与群で 20 $\mu\text{g/L}$ であった。
13 両投与群とも T_{max} は 3 時間であった。（参照 49）

14
15 b. 血中濃度推移-2

16 NZW ウサギ（一群雌 4 匹）に、未微粉末化又は微粉末化シヘキサチンを経皮
17 投与し（投与量不明）、血中濃度推移について検討された。

18 血中スズの薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

19 本試験において、 C_{max} は未微粉末化及び微粉末化シヘキサチンでそれぞれ 10.9
20 及び 11.1 $\mu\text{g/L}$ であり、 T_{max} はいずれも 8 時間であった。尿及び糞中における
21 T_{max} は、未微粉末化及び微粉末化シヘキサチンでそれぞれ 32 及び 24 時間であ
22 った。投与 46～56 時間後には、血中にスズは検出されなかった。（参照 49）

23
24 c. 血中濃度推移-3

25 NZW ウサギ（一群雌 4 匹）に、未微粉末化又は微粉末化シヘキサチンを経口
26 投与し（投与量不明）、血中濃度推移について検討された。

27 血中スズの薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

28 投与 32 時間後には、血中にスズは検出されなかった。（参照 49）

29
30 表 6 血中スズの薬物動態学的パラメータ

試験	1. (3) ① a		1. (3) ① b		1. (3) ① c	
	経口	経皮	経皮		経口	
投与物質	微粉末化シヘキサチン		未微粉末化 シヘキサチン	微粉末化 シヘキサチン	未微粉末化 シヘキサチン	微粉末化 シヘキサチン
C _{max} (μg/L)	119	20	10.9	11.1	14.0	18.7
T _{max} (hr)	3	3	8	8	4	4

以上 [1. (3) ① a~ c] の一連の試験結果から、シヘキサチンは経口投与より経皮投与の方が吸収が低く、微粉末化した検体の方が微粉末化していない検体よりも僅かに吸収されやすいと考えられた。（参照 49）

d. 血中濃度推移-4

ウサギ（系統、性別及び匹数不明）に、微粉末化シヘキサチン若しくは未微粉末化シヘキサチンを 3 mg/kg 体重で経口若しくは経皮投与、又は微粉末化シヘキサチンを 0.5 若しくは 3 mg/kg 体重で静脈内投与し、投与 54 時間までの血中スズ濃度推移について検討された。なお、3 mg/kg 体重の静脈内投与群の動物は、投与後 4 時間以内に全例が死亡したため、この群から結果は得られなかった。

血中スズの薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

全投与群において、尿中排泄率は 1% TAR 未満であった。糞中のスズ濃度は経口投与群でのみ対照群より高く、未吸収の検体によるものと考えられた。静脈内投与後、組織へ速やかに分布したが、尿及び胆汁中への排泄が低いことから、組織からの消失は緩慢であることが示された。シヘキサチンの経口又は経皮投与後の吸収には限界があり、微粉末化シヘキサチンと未微粉末化シヘキサチンとの差は明確でなかった。（参照 49）

表 7 血中スズの薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口		経皮		静脈内
	未微粉末化	微粉末化	未微粉末化	微粉末化	微粉末化
投与量 (mg/kg 体重)	3	3	3	3	0.5
T _{max} (hr)	5.5	3.5	11.7	9.1	—
C _{max} (μg/L)	8.1	11.5	3.37	4.3	316
T _{1/2} (hr)	9.12	2.32	21.7	14.1	2.31
AUC ^e (hr・μg/L)	157	102	159	135	279
AUC ^m (hr・μg/L)	154	129	128	115	—

^e: 推定値、^m: 測定値、—: データなし

② 分布

a. 分布-1

NZW ウサギ（一群雌 6 匹）の妊娠 6~19 日に、経口又は経皮（原体：0、0.1

1 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液、投与 6 及び 19 日には ^{14}C -シヘ
2 キサチンを投与) 投与して、体内分布試験が実施された。

3 投与 1 及び 24 時間後の各試料中の放射能濃度推移は表 8 に示されている。

4 経口投与後の最高血中濃度は、同じ用量の経皮投与後の最高血中濃度の約 10
5 倍であった。各試料中の放射能濃度推移から、シヘキサチン及びその代謝物は胎
6 盤を通過することが示された。（参照 49）

8 表 8 各試料中の放射能濃度推移

試料	血液 (ng/mL)	羊水 (ng/mL)	胎盤 (ng/g)	胎児 (ng/g)
投与 1 時間後	34	7.6	14	20
投与 24 時間後	14	4.2	20	44

9
10 **b. 分布-2**

11 NZW ウサギ(一群雌 18 匹)の妊娠 6~18 日に、シヘキサチンを 0 又は 3.0 mg/kg
12 体重で経口投与して、体内分布試験が実施された。

13 投与 24 時間後には、血中にスズは検出されなかった。投与期間終了後、スズ
14 濃度は腎臓及び肝臓で速やかに増加し（腎臓では対照群との間に有意差あり）、
15 脳では増加しなかった。スズ濃度の増加は、胎児、羊水及び胎盤でも認められた。
16 7 日間の回復期間後には、全ての組織においてスズは検出されなかった。（参照
17 49）

18
19 **(4) モルモット**

20 モルモット（系統及び性別不明、2 匹）に、 ^{119}Sn -シヘキサチンを 2 mg/動物で
21 単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

22 投与 24 及び 48 時間後に採取した胆汁中の放射能はほとんど 0 であった。（参
23 照 6、49）

24
25 **(5) *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験**

26 *in vitro* 試験として、ミクロソームでの代謝の検討のため、 ^{14}C -シヘキサチン
27 と雄ラット（系統不明）の肝臓から抽出したミクロソームとを、NADPH の存在
28 下又は非存在下で 1 時間培養し、代謝試験が実施された。また、*in vivo* 試験と
29 して Swiss-Webster マウス（雄）、SD ラット（雄）、Hartley モルモット（雄）
30 及びウサギ（雄、系統不明）に、 ^{14}C -シヘキサチンをそれぞれ 0.32、0.64、0.84
31 及び 1.35 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間で得られた糞を用いて代
32 謝物同定・定量試験が実施された。

33 *in vitro* 試験の結果、シヘキサチンの代謝にはミクロソームと NADPH の両方
34 が必要であることが示された。1 時間の培養後の試料において、64% TAR がシヘ

キサチンであり、3.6%TAR が脱スズ生成物、8.0%TAR が水酸化体（2 位の水酸化体が最も多く、次いで 3 位及び 4 位の水酸化体の順に認められた）、17.3%TAR が未同定極性代謝物、3.2%TAR が未同定非極性代謝物及び 4.9%TAR が非抽出性残渣であった。

in vivo 試験では、実験した 4 種のいずれの動物種においても、糞中放射能の 52~73%がシヘキサチンであった。水酸化体及び脱スズ生成物も同定されたが、シヘキサチンは吸収されにくく、胆汁へもほとんど分泌されないため、同定された代謝物が動物の代謝によるものか、未吸収の検体を腸内細菌が代謝したものかは不明であった。（参照 7、49）

(6) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、2 匹）に ^{119}Sn -シヘキサチンを 100 ppm で 4 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。投与期間中に採取した乳汁、糞及び尿、並びに最終投与 5~7 時間後にと殺して得られた臓器・組織（胃腸管、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓）を試料として体内分布試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

平均で 68.2 %TAR の放射能が回収され、そのほとんどは糞中及び胃腸管に認められた。組織中最も高い残留放射能濃度は肝臓に認められ、脂肪と乳汁で最も低かった。乳汁中の残留放射能は、投与 2 及び 3 日に認められた。回収放射能の大部分、90%（筋肉）~100%（脂肪）は、組織の有機相及び乳汁の抽出相に認められた。組織の抽出相の主要成分はシヘキサチン（70~84%TRR）であり、代謝物として D 及び E が少量（<10%TRR）検出された。乳汁の抽出相の 87%TRR はシヘキサチンであった。（参照 50）

表 9 各試料中の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度	
	µg/g	%TAR
糞	na	40.7~47.3
尿	na	≤0.1
胃腸管	na	16.4~31.7
乳汁（投与 2/3 日）	0.01~0.02/≤0.02	<0.1
肝臓	0.45~1.83	0.1~0.2
腎臓	0.21~0.91	<0.1
筋肉	0.04~0.13	<0.1
脂肪	0.03~0.07	<0.1

na : 分析せず

(7) ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群 6 羽）に ^{119}Sn -シヘキサチンを 100 ppm で 5 日間混

1 餌投与し、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卵及び糞、
2 並びに最終投与 6 時間後にと殺して得られた臓器・組織（胃腸管、筋肉、脂肪、
3 皮膚、肝臓及び腎臓）を試料として体内分布試験が実施された。

4 各試料中の残留放射能濃度は表 10、卵中の残留放射能濃度は表 11 に示されて
5 いる。

6 平均で 66.3%TAR の放射能が回収され、その大部分は糞及び胃腸管に認めら
7 れた。組織中で残留放射能濃度が高かったのは肝臓及び腎臓であった。卵中の放
8 射能濃度は投与期間中増加し、投与 5 日の卵黄に平均で 3.6 $\mu\text{g/g}$ (<0.2%TAR)
9 認められた。

10 組織及び卵では 90%TRR 以上が有機相から抽出された。組織中放射能の主要
11 成分はシヘキサチン(約 20~50%TRR)であり、代謝物として D(9~30%TRR)、
12 E(7~16%TRR) 及び数種の未同定極性代謝物が認められた。卵白では、シヘ
13 キサチンがほとんど検出されなかった (<10%TRR) こと以外は組織と同様のパ
14 ターンを示した。一方、卵黄ではシヘキサチンのみが認められた。(参照 50)

15
16 表 10 各試料中の残留放射能

試料	$\mu\text{g/g}$	%TAR
糞	na	62.8~64.3
胃腸管	na	1.1~2.6
肝臓	2.80~3.26	0.2
腎臓	2.52~3.18	<0.1~0.1
胸部及び大腿部筋肉	0.15~0.27	0.1
脂肪	0.29~0.44	0.1~0.2

17 na : 分析せず

18
19 表 11 卵中の残留放射能

投与日	卵黄		卵白	
	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
1	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0.1~0.3	<0.01~0.01	0.02~0.09	<0.01
3	0.74~0.83	0.01~0.02	0.18~0.20	0.01
4	1.7~2.3	0.04~0.06	0.15~0.18	0.01
5	3.2~4.0	0.10~0.09	0.22	0.01

20
21 **2. 植物体内運命試験**

22 **(1) りんご**

23 果実をつけたりんご（品種名：矮性ゴールドデンデリシャス）樹一本に、水和剤
24 に調製した ^{119}Sn -シヘキサチンを 3.8 kg ai/ha の用量で 1 回地上部散布し、処理
25 14 日後に収穫した果実を用いて、植物体内運命試験が実施された。処理前にり

1 りんご樹を上部の開いたプラスチック製ケースで囲み、さらに、果実（5個）をつ
2 けた一本の枝をビニール袋で2重に完全に覆い、¹¹⁹Sn-シヘキサチンの移行性が
3 検討された。

4 枝を完全に覆ったりんごからは、放射能はほとんど検出されなかった。

5 処理されたりんごの合計 10.7 kg 中の総残留放射能濃度は 1.37 mg/kg
6 (3.3%TRR) であった。その大部分は果皮 (96%TRR) に認められた。果実全
7 体のホモジネートの遠心分離により得た果汁中には 4%TRR 認められた。果実全
8 体のホモジネート中残留放射能の約 60%が酸抽出物中に認められた。

9 果皮中放射能の主要成分はシヘキサチン (約 45%TRR) 及び無機スズ (約
10 25%TRR) であり、代謝物として D (約 12%TRR) 及び E (約 14%TRR) が検
11 出された。非抽出性放射能は 4%TRR と考えられた。(参照 8、50)

12 (2) ぶどう

13 一本のぶどう (品種名: Thompson Seedless grape) 樹に、水和剤に調製した
14 ¹⁴C-シヘキサチンを 0.3 kg ai/ha の用量で地上部散布し、処理 10 及び 28 日後に
15 収穫したぶどうを用いて、植物体内運命試験が実施された。

16 ぶどう果実の表面洗浄液及びホモジネート中の放射能濃度は表 12、ぶどう果
17 実の表面洗浄液及びホモジネート中の放射能成分は表 13 に示されている。

18 残留放射能の大部分はぶどう果実の表面洗浄液から検出された。表面洗浄液中
19 の主要成分はシヘキサチンであり、代謝物として D が 14.8%TRR 検出された。
20 果実のホモジネートからはシヘキサチンのみが認められた。非抽出性極性残渣は
21 少なくとも 2 種の成分から成り、0.01 mg/kg 以下であった。(参照 9、50)

22 表 12 ぶどう果実の表面洗浄液及びホモジネート中の放射能濃度

処理後日数(日)	表面洗浄液		果実のホモジネート	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
10	89.4	0.185	10.6	0.022
28	82.6	0.121	17.4	0.023

25 表 13 ぶどう果実の表面洗浄液及びホモジネート中の放射能成分

処理後日数(日)	放射能成分	表面洗浄液		果実のホモジネート	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
10	シヘキサチン	77.6	0.161	4.7	0.010
	D	7.7	0.016	—	<0.001
	極性代謝物	3.0	0.006	0.4	0.001
	未同定代謝物	1.0	0.002	—	<0.001
28	シヘキサチン	59.1	0.087	5.4	0.007
	D	14.8	0.022	—	<0.001
	極性代謝物	7.2	0.010	—	<0.001

	未同定代謝物	0.8	0.001	—	<0.001
--	--------	-----	-------	---	--------

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

3. 土壌中運命試験

分解物として、D、E 及び無機スズ化合物が認められた。分解は紫外線により促進された。（参照 53）

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 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。

6. 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。

海外において、かんきつ類、コーヒー、ぶどう、りんご及びなしを用い、シヘキサチン及び代謝物 D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

シヘキサチンの最大残留値は、散布 3 日後に収穫したコーヒーで認められた 13.5 mg/kg、代謝物 D の最大残留値は、散布 28 日後に収穫したオレンジ（全果）で認められた 0.1 mg/kg であった。（参照 10）

7. 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。

8. 急性毒性試験

シヘキサチン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 11～15、49）

表 14 急性毒性試験概要

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	501	265	立毛、円背、異常歩行、昏睡、呼吸速度低下、四肢蒼白、眼瞼下垂、下痢 雌雄：160 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	599	654	立毛、円背、異常歩行、昏睡、呼吸速度低下、四肢蒼白、下痢、眼瞼下垂

				雌雄：320 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット ^a	425	274	立毛、円背、異常歩行、眼球突出、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、毛づくろい消失
	SD ラット ^a	407	411	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	7,600	3,600	皮膚炎（首筋） 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅斑及び浮腫（投与部） 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、体表面の濡れ、鼻孔と目周囲の赤色の帯びた面疱 雌雄：0.017 mg/L 以上で死亡例
		0.02	0.04	
	SD ラット ^a	0.02	0.02	
	SD ラット ^a	0.016	0.016	

^a：匹数不明、—：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 ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。右眼は投与 30 秒後に洗眼し、左眼は洗眼をしなかった。投与 7 日後まで、両眼に重度の結膜炎、中等度の角膜傷害及び軽微な虹彩炎が認められ、投与 14 日後の観察では軽度の結膜炎が認められた。シヘキサチンはウサギの眼に対して重度の刺激性を有すると考えられた。（参照 16、49）

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。右眼に投与し、左眼には投与せず対照とした。シヘキサチン 100%濃度で、結膜の発赤、浮腫及び分泌物を伴う刺激性変化が投与 1 日後から認められ、投与 2 日後には眼球が混濁したため、動物をと殺した。シヘキサチン 10%濃度では中等度の刺激性変化（中等度発赤、浮腫、半眼瞼下垂及び流涙）が投与 1 日後に認められ、4 日後に回復した。シヘキサチン 1%濃度では投与 2～4 日後に軽微な結膜の発赤が認められた。以上より、シヘキサチンはウサギにおいて安楽死に至る眼病変を引き起こすので、眼に対して重度の刺激性を有すると考えられた。（参照 49）

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。24 時間貼付除去後の観察では、投与部皮膚に紅斑及び浮腫が認められ、投与 72 時間後の観察時まで持続した。

シヘキサチンはウサギの皮膚に対して刺激性を有すると考えられた。（参照 17、49）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 18、49）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3 及び 6 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

6 mg/kg 体重/日投与群の雄において、RBC、Ht 及び Hb の増加並びに MCHC 減少が認められたが、いずれも僅かな変動であり、背景データ内の値であったことから、検体投与による悪影響ではないと考えられた。同群の雌では PT の短縮が認められたが、雄では延長しており、雌雄間で不一致な変動を示したことから検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 19、49）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.68	3.23	6.96
	雌	0.75	3.55	7.34

各投与群で認められた毒性所見は表 16 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 10 ppm（雄：0.68 mg/kg 体重/日、雌：0.75 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 20、49）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ ALP 増加

50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝リンパ球浸潤、活性化クッパー細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝リンパ球浸潤、活性化クッパー細胞増加
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

2 **(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）**3 B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3、6 及び 10 mg/kg
4 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。5 本試験において、いずれの投与群にも検体投与に関連した毒性所見が認められ
6 なかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考
7 えられた。（参照 21、49）

8

9 **(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**10 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1.5、3 及び 6 mg/kg
11 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与群においては、
12 投与第 1 週は、全投与群の動物に 1.5 mg/kg 体重/日飼料を投与し、投与第 2 週
13 には中間及び最高用量群の動物に 3 mg/kg 体重/日飼料を、投与第 3 週には、高
14 用量群の動物に 6 mg/kg 体重/日飼料を投与する方法で投与量を増加し、その後
15 の試験期間は各投与量が維持された。16 本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったため、
17 無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 6 mg/kg 体重/日であるとと考えられた。（参
18 照 22、49）

19

20 **(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）**21 SD ラット（対照群及び最高用量群：一群雌雄各 15 匹、その他の投与群：一群
22 雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、30、180 及び 360/240 ppm：平均
23 検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。
24 本試験は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② [11. (4)] に付随して実施された。
25 対照群及び最高用量群の雌雄各 5 匹については、投与期間終了後 28 日間の回復
26 期間を設けた後剖検された。

27

28 **表 17 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量**

投与群		7.5 ppm	30 ppm	180 ppm	360/240 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.47	1.99	10.9	13.6
	雌	0.56	2.16	11.4	15.3

29 ^a：投与第 3 週より投与量が 240 ppm に下げられた。

30

31 最高用量群の動物には、当初 360 ppm の濃度の飼料が与えられたが、投与第 1

週に毒性症状（雄 4 例及び雌 2 例死亡、体重減少、摂餌量減少及び様々な症状）が認められたため、投与第 2 週には基礎飼料が、次いで 180 ppm の飼料が与えられ、第 3 週から投与量を 240 ppm とし、そのまま投与終了時まで維持された。

180 ppm 以上投与群の雌雄において、削瘦、四肢蒼白、排便減少、自発運動低下、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。機能観察総合検査（FOB）、自発運動量測定及び剖検所見には検体投与の影響は認められなかった。360/240 ppm 投与群の雌の回復群のみで、脳の平均重量及び脳全体の最大長が減少したが、投与終了直後に剖検した動物では、いずれの投与群においても影響は認められなかった。神経病理学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、180 ppm 以上投与群の雌雄で臨床徴候、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 ppm（雄：1.99 mg/kg 体重/日、雌：2.16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 23、49）

（6）2 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた鼻部暴露（原体：0、0.077、0.207 及び 0.596 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=1：1 混合液）による 2 週間亜急性吸入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 18 に示されている。

本試験において、0.207 mg/L 暴露群の雌雄で間質性肺炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.077 mg/L であると考えられた。（参照 24、49）

表 18 2 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.596 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PT 延長 ・ TP 減少 ・ ALP 増加 ・ 尿中 Alb 及び尿中 Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PT 延長 ・ TP 減少 ・ BUN 増加 ・ 尿中 Alb 及び尿中 Bil 増加
0.207 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 増加 ・ 肺重量増加 ・ 鼻汁、気管気管支炎、肺うっ血 ・ 間質性肺炎、肝細胞壊死、腎尿細管変性、鼻粘膜炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺重量増加 ・ 鼻汁、気管気管支炎、肺うっ血 ・ 間質性肺炎、肝細胞壊死、腎尿細管変性、鼻粘膜炎症
0.077 mg/L	毒性所見なし	毒性所見なし

（7）3 週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、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週投与、溶媒：コーン油）投与による 3 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1 1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP 増加が認められた。また、同群の雌雄で
2 は、投与部位皮膚の表皮肥厚及び過角化が高率に認められた。その他の検査項目
3 に検体投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査においても、投与部位
4 の皮膚以外には検体投与に関連した病変は認められなかった。

5 本試験において、雄ではいずれの投与群でも投与部位の皮膚の変化以外に検体
6 投与に関連した毒性所見は認められず、雌では 1.0 mg/kg 体重/日投与群で ALP
7 増加が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は、雄で本試験の最高用量
8 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 25、49）
9

10 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

11 (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

12 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.5 及び 0.75 mg/kg
13 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

14 0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌では、体重増加抑制傾向が認められたが、対照
15 群との間に有意差はなかった。

16 本試験において、検体投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒
17 性量は雌雄とも本試験の最高用量 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参
18 照 26、49）
19

20 (2) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

21 ビーグル犬（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、3、6 及び 12 mg/kg
22 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。試験開始時、動物が検
23 体混餌飼料に対して忌避を示したので、最高用量群の動物には投与 2 週に 3
24 mg/kg 体重/日の混合飼料、3 週には 6 mg/kg 体重/日の飼料が与えられ、4 週以
25 降は所定の濃度 12 mg/kg 体重/日の飼料が与えられた。同群では、投与開始 6 か
26 月後に半数の動物がと殺され、残りの動物については、さらに 2 か月間基礎飼料
27 を与えた後にと殺された。最高用量群以外の動物には、2 年間にわたり所定の濃
28 度の混餌飼料が与えられた。松本専門委員修文

29 12 及び 6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制が認められた。
30 試験期間中の死亡例は、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群において、雄はそれ
31 ぞれ 2、3 及び 3 例、雌はそれぞれ 1、1 及び 3 例であった。これらの死亡例の
32 ほとんどは投与初期に死亡しており、死因は摂餌忌避によるものと考えられた。
33 6 及び 3 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対及び比重量³の増加が認められたが、
34 個々の動物の変動幅が大きく、各動物の成熟過程が異なっていたことに起因する
35 変化と考えられ、病理組織学的変化も認められなかった。また、投与群の全ての
36 動物において小腸全域に渡る黄褐色化及び少数例において脾臓の黄褐色化が認

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

められたが、これらの変化に関連する病理組織学的変化は認められなかった。その他の検査項目においても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 27、49）

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日）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。

12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、同群の雌では脾絶対及び比重量増加が認められた。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 6 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 28、49）

（4）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、30 及び 180 ppm：平均検体摂取量は表 19 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 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	30 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	1.39	8.71
	雌	0.43	1.75	10.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 20、肝細胞腺腫の発生頻度は表 21 に示されている。

病理組織学的検査において、全投与群の雌雄で胆管過形成が認められ、その発生頻度は、雄では 30 ppm 以上投与群、雌では 7.5 ppm 以上投与群で対照群よりも有意に高かった。胆管過形成の程度は、ほとんどの動物で軽微から中等度であり、重篤度に用量相関性は認められず、形態的には加齢とともに自然発生的に生じるものと類似していたが、180 ppm 投与群では、胆管過形成を認めた個体において ALP の増加が認められた。30 及び 7.3 ppm 投与群では同パラメータに差は認められなかった。また、30 ppm 以下投与群の雄の発生頻度は背景値の範囲内であったが、雌では 30 ppm 投与群における胆管過形成の発生頻度が背景値を大きく上回っていた。これらのことを総合的に判断し、30 ppm 以下投与群の雄及び 7.5 ppm 投与群の雌の胆管過形成の毒性学的意義は低いと考えられた。

腫瘍性病変に関しては、180 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫の発生頻度

1 の増加がみられた。

2 本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で網膜萎縮等が
3 認められたので、無毒性量は雌雄で 7.5 ppm（雄：0.34 mg/kg 体重/日、雌：0.43
4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、49）

5
6 表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
7 （非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ APTT 延長 ・ TP 及び Glu 減少、ALP 増加、 ・ 尿 pH 増加 ・ 網膜萎縮 ・ 胆管過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・ TP 及び Glu 減少、ALP 増加 ・ 尿 pH 増加
30 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 ・ 網膜萎縮 ・ 胆管過形成
7.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

8
9 表 21 肝細胞腺腫の発生頻度

投与群	0 ppm	7.5 ppm	30 ppm	180 ppm
雄	1/60	2/60	3/60	3/60
雌 [§]	0/60	0/60	4/60	6/60*

10 [§] : p<0.05 (Peto の傾向検定)、* : p<0.05 (対照群との間の対比較)

11
12 (5) 2 年間発がん性試験（ラット）

13 SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3 及び 6 mg/kg
14 体重/日）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、血液学的検査は
15 実施されていない。

16 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認
17 められた。6 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄で下垂体絶対及び比重量が増加した。
18 全投与群の雌雄において、胆管過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。

19 本試験において、1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で胆管過形成が認められた
20 ので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。発がん性は
21 認められなかった。（参照 29、49）

22
23 (6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

24 B6C3F₁ マウス（対照群：雌雄各 96 匹、投与群：一群雌雄各 60 匹）を用いた
25 混餌（原体：0、1、3 及び 6 mg/kg 体重/日）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。なお、各群雌雄 10 匹が投与 12 か月後に剖検された。本試験において、6 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡率上昇、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 6 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 31、49）

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5 及び 6.0 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 1 産、F₁ 世代は 2 産させた（児動物：F_{2a} 及び F_{2b}）。

親動物では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄（P 及び F₁）で体重増加抑制が認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の P 雌においても、統計学的に有意な体重増加抑制が散発的に認められたが、この体重増加抑制は同群における摂餌量の減少とほぼ並行して認められており、検体に対する忌避による摂餌量減少に起因したものであり、シヘキサチンの毒性によるものではないと考えられた。

親動物の剖検では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄（P 及び F₁）で、腹腔内又は全身の蓄積脂肪減少の発生頻度増加が認められた。病理組織学的検査では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄（P 及び F₁）で胆管過形成、胆管周囲炎及び肝細胞内グリコーゲン減少の発生頻度が増加した。

児動物では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の F₁、F_{2a} 及び F_{2b} で体重増加抑制が認められた。同群の F_{2b} 児動物では、哺育 14 及び 21 日の生存率に有意な低下がみられたが、その値（96.5%）は対照群の F_{2a} 児動物における生存率の範囲（94.8～97.5%）内にあったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。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、親動物では 6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、胆管過形成等が、児動物では 6.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 33、49）

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌〔原体（微粉末化）：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照〕投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 1 産、F₁ 世代は 2 産させた（児動物：F_{2a} 及び F_{2b}）。F₁ 世代の 2 産目（F_{2b}）については、発生毒性試験②〔12. (5)〕に用いられた。

表 22 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	100 ppm
-----	--------	--------	---------

平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.7	2.1	7
		雌	0.8	2.4	7.5
	F ₁ 世代	雄	0.9	2.8	10.6
		雌	1.0	2.9	10.5

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

親動物において、10 ppm 投与群の P 雌で体重増加抑制が認められたが、これは摂餌量の減少に起因したもので、シヘキサチンの毒性によるものではないと考えられた。

児動物に対する投与の影響として、30 ppm 以上投与群の F₁ 及び 100 ppm 投与群の F_{2a} で体重増加抑制が、100 ppm 投与群の F₁ 及び 30 ppm 以上投与群の F_{2a} で眼瞼開裂遅延が認められたが、これらの変化は母動物の体重増加抑制の二次的影響と考えられた。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 30 ppm 以上投与群の F₁ で体重増加抑制が、F_{2a} で眼瞼開裂遅延が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 30 ppm (P 雄 : 2.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.8 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.0 mg/kg 体重/日)、児動物で 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 0.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.0 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 34、49)

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F _{2a}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・着床数減少 ・産児数減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・黄体数減少 ・着床数減少 ・産児数減少 ・体重増加抑制
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	30 ppm 以下 毒性所見なし	・摂餌量減少
	10 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	100 ppm	・眼瞼開裂遅延		・体重増加抑制 ・瞳孔反射消失	
	30 ppm 以上	・体重増加抑制		・眼瞼開裂遅延	
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

20

1 (3) 1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁴＞

2 2 世代繁殖試験② [12. (2)] において認められた摂餌量の減少が繁殖能に及ぼ
3 す影響について検討するために、SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌 [原
4 体（微粉末化）：0（基礎飼料を自由に摂食させる群（自由摂取群）及び投与群
5 が摂食した量と同一量の基礎飼料を摂取させる群（制限給餌）の 2 群）及び 30
6 ppm（平均検体摂取量は雄で 1.9 mg/kg 体重/日、雌で 2.2 mg/kg 体重/日）] 投
7 与による 1 世代繁殖試験が実施された。

8 親動物において、摂餌量の減少が、雄では投与第 1 週に、雌では妊娠期の最初
9 の 2 週間及び哺育期の最後の 2 週間に認められた。体重増加抑制は、雄では投与
10 第 1 週に、雌では妊娠期間中及び哺育 1～2 日に認められたが、投与群のみに認
11 められたことから、忌避などによる摂餌量低下によるものではないと考えられた。
12 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。

13 児動物では、投与群で離乳時の雌雄の平均体重値が自由摂取群よりも有意に低
14 かった。制限給餌群においても、離乳時の児動物の体重値が自由摂取群の体重値
15 よりも有意に低く、またその程度も背景データの範囲内であったことから、検体
16 投与の影響ではないと考えられた。児動物の生理的及び機能的発達においても、
17 検体投与の影響は認められなかった。繁殖能に対する影響は認められなかった。
18 （参照 32、49）

19
20 (4) 発生毒性試験（ラット）①

21 SD ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、5 及び
22 10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、妊娠 16 日に帝王切開して発生毒
23 性試験が実施された。なお、妊娠末期胎児の検査が実施されていないので、胎児
24 に対する無毒性量は得られなかった。

25 母動物において、10 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量増加が、5 mg/kg 体重/
26 日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

27 本試験における無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重であると考えられた。（参照
28 35、49）

29
30 **【納屋専門委員コメント】**

本試験を参考試料にしなかった理由を示してください。

【事務局より】

第 20 回評価第四部会において、本試験の取扱いについて検討された結果、「胎児に対する無
毒性量が求められないことを明記する必要があるが、（5）の試験の用量設定根拠にもなる
ため、評価対象とすることは可能」とされました。

⁴ 本試験は 1 用量のみで実施されたものであったため参考資料とした。

1 (5) 発生毒性試験（ラット）②

2 SD ラット（一群雌 25 匹）を用いた 2 世代繁殖試験② [12. (2)]（原体：0、
3 10、30、100 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）の F₁ 世代の 2 産目の母動物
4 を妊娠 20 日に帝王切開して発生毒性試験が実施された。

5
6 表 24 発生毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1	2	6.3

7
8 母動物では 100 ppm 投与群で妊娠期間中の体重増加が抑制された。胎児では
9 投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

10 本試験における無毒性量は、母動物で 30 ppm (2.0 mg/kg 体重/日)、胎児で
11 本試験の最高用量 100 ppm (6.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性
12 は認められなかった。（参照 34、49）

13
14 (6) 発生毒性試験（ウサギ）①

15 Dutchland NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口 [原体（バ
16 ッチ AGR 213445）：0、0.5、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水
17 溶液] 投与して、発生毒性試験が実施された。

18 母動物では、0、0.5、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 2、
19 2、4 及び 1 例が死亡したが、死亡率に検体投与の影響は認められなかった。死
20 亡例の剖検では、胸腔に赤色液体、肺と気管、胸腔壁及び横隔膜との癒着、気道
21 内に血栓様物が認められ、死亡の原因は誤投与又は呼吸器系の感染が疑われた。

22 3.0 mg/kg 体重/日投与群で 4 例及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群で 1 例に流産が
23 認められ、3.0 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例で早産が認められた。この
24 うち、3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた 4 例の流産は検体投与に起因する変化
25 と考えられたが、その他の流産及び早産については、同系統のウサギに認められ
26 る正常範囲内にあり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

27 胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡数の増加、生存胎児数の減
28 少及び水頭症の発現 [8/94 例 (4/15 腹)] が認められた。また、同群の流産し
29 た胎児 1 例にドーム状頭が認められた。1.0 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群では水
30 頭症の発現はなかった。

31 本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産、胎児で水頭症等が
32 認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えら
33 れた。（参照 37、49）

1 (7) 発生毒性試験（ウサギ）②

2 Dutchland NZW ウサギ（一群雌 27 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口 [原体（バ
3 ッチ AGR 213445）：0、0.75 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% Methocel]
4 投与して、発生毒性試験が実施された。なお、本試験では胎児の骨格検査は実施
5 されていない。

6 本試験において認められた奇形及び水頭症の発生数は表 25 に示されている。

7 0、0.75 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 2、7 及び 4 例の母
8 動物が死亡した。これらの動物の剖検により、死因は誤投与又は呼吸器系の感染
9 であった。毒性症状は認められなかった。

10 母動物では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で重度の体重増加抑制が認められ、ほと
11 んどの動物で体重が減少した。3.0 及び 0.75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 12
12 及び 2 例に流産が認められた。

13 胎児では、0.75 mg/kg 体重/日以上投与群で中枢神経系の奇形（脳髄膜瘤、髄
14 膜瘤、脳室拡張又は水頭症）を有する胎児の総数が有意に増加した。3.0 mg/kg
15 体重/日投与群では水頭症を有する胎児数が有意に増加し、着床後死胚数の増加も
16 みられた。

17 本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、
18 0.75mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で中枢神経系奇形の発現頻度増加等が認め
19 られたので、無毒性量は母動物で 0.75 mg/kg 体重/日、胎児で 0.75 mg/kg 体重/
20 日未満であると考えられた。（参照 38、49）

21
22 表 25 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた奇形及び水頭症の発生数

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0.75	3.0
検査胎児数 (腹数)	167 (21)	133 (16)	47 (7)
奇形を有する胎児数 (腹数)	3 (3)	10* (7)	11* (5)
中枢神経系の奇形を有する胎児数 (腹数)	2 (2)	9* (7)	11* (5)
水頭症を有する胎児数 (腹数)	2 (2)	7 (5)	9* (4)

23 * : p<0.05 (Wilcoxon の検定)

24
25 (8) 発生毒性試験（ウサギ）③

26 Hybrid Hy/Cr NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口 [第 1
27 試験：原体（バッチ 243）；0、0.5、0.75 及び 1.0 mg/kg 体重/日、第 2 試験：0、
28 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

29 母動物では、各群少数例の死亡がみられたが、剖検では誤投与又は呼吸器系の
30 感染が示唆される肺の病変が認められ、検体投与との関連性はないものと考えら
31 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。

32 胎児では、0～1.0 mg/kg 体重/日の各群において、奇形を有する胎児が 3～4
33 例認められたが、最高用量の 3.0 mg/kg 体重/日投与群では 1 例のみ（脳室拡張）
34 であり、検体投与による影響は認められなかった。

1 本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び胎児のいずれにも検体
2 投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高
3 用量 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39、49）

4 5 (9) 発生毒性試験（ウサギ）④

6 NZW ウサギ（一群雌 8～18 匹）の妊娠 6～19 日に、①高純度原体（TCTH-PURE
7 99.7%、中央粒径 27 μm）、②工業用原体（TCTH-KY 97%、中央粒径 161 μm）、
8 又は③微粉末化工業用原体（TCTH-BV 98%、中央粒径 38 μm）を強制経口投与
9 して、発生毒性試験が実施された。①については一群雌 8 又は 9 匹の NZW ウサ
10 ギに、0 及び 3.0 mg/kg 体重/日（溶媒：0.5%CMC 又は 1%クレモホア水溶液）、
11 ②及び③については、一群雌 15～18 匹の NZW ウサギに、0、0.75、1.5 及び 3.0
12 mg/kg 体重/日（溶媒：0.5%CMC）の用量で投与された。

13 各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

14 ①高純度原体投与群では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物 2 例（0.5%CMC
15 群）に著しい体重減少が認められ、切迫と殺された。その他の動物にも体重減少、
16 摂餌量減少及び流産（0.5%CMC 群 2 例及び 1%クレモホア水溶液群 3 例）が認
17 められたが、胎児に検体投与の影響は認められなかった。

18 ②工業用原体投与群では、全投与群の母動物に死亡例（3.0、1.5 及び 0.75 mg/kg
19 体重/日投与群でそれぞれ 1、3 及び 1 例）が認められたが、3.0 mg/kg 体重/日投
20 与群の死亡例は、投与開始後に一般状態の悪化がみられたため検体投与の影響と
21 考えられた。胎児では、全投与群において軽微な網膜皺壁（片側及び両側性）の
22 用量依存性のない、不明瞭な発生頻度増加がみられた。極軽微な脳室（側脳室/
23 第 3 脳室）の拡張が、3.0 mg/kg 体重/日投与群で 2 例（2 腹）、1.5 mg/kg 体重/
24 日投与群で 1 例に認められたが、その発生頻度は背景データの範囲内であった。

25 ③微粉末化工業用原体投与群では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物 4 例に著
26 しい体重減少が認められ、切迫と殺された。全投与群の母動物で投与期間前半に
27 体重増加抑制が認められた。0.75 mg/kg 体重/日投与群では回復がみられたが、
28 3.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では全試験期間を通じて体重増加量は減少し、
29 摂餌量の減少も認められた。胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で着床後死胚数
30 の増加及び軽微な網膜皺壁の用量依存性のない、不明瞭な発生頻度増加が認めら
31 れた。

32 本試験において、全投与群の母動物に体重増加抑制が、微粉末化工業用原体
33 3.0 mg/kg 体重/日投与群の胎児に着床後死胚数増加が認められたので、母動物に
34 対する無毒性量は 0.75 mg/kg 体重/日未満、胎児に対する無毒性量は 1.5 mg/kg
35 体重/日であると考えられた。

36 また、本剤は粒径に依存して消化管からの吸収が増強されることが知られてお
37 り、母動物にみられた体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少等の毒性変化は、粒
38 径が最小である高純度原体で最も強く発現した。（参照 40、49）

1
2

表 26 発生毒性試験（ウサギ）④で認められた毒性所見

投与群	①高純度原体		②工業用原体		③微粉末化工業用原体	
	母動物	胎児	母動物	胎児	母動物	胎児
3 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (切迫と殺2例) ・流産(5例) ・摂餌量減少 ・糞排泄量減少 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例) ・流産(1例) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・糞排泄量減少 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 (切迫と殺4例) ・流産(2例) ・摂餌量減少 ・糞排泄量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床後死胚数増加 (有意差なし)
1.5 mg/kg 体重/日	/	/	<ul style="list-style-type: none"> ・流産(1例) ・体重増加抑制^a 	/	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少^b ・糞排泄量減少 	1.5mg/kg 体重/日以下
0.75 mg/kg 体重/日			<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a 		<ul style="list-style-type: none"> ・流産(1例) ・体重増加抑制^a 	毒性所見なし

3 a : 投与開始時のみ、b : 投与後半のみ

4
5

(10) 発生毒性試験（ウサギ）⑤

6 Hybrid Hy/Cr NZW ウサギ(一群雌 24 匹)の妊娠 6~18 日に①標準品 (99.1%:
7 バッチ番号 243P) 又は②工業用原体 (96%:バッチ番号 243) を 0 及び 3.0 mg/kg
8 体重/日 (溶媒: 0.5%CMC 水溶液) で強制経口投与して発生毒性試験が実施され
9 た。

10 母動物では、①標準品及び②工業用原体投与群で投与 6~12 日に体重増加抑制
11 が認められ、体重増加量の平均値が対照群の約 1/3 となったが、有意差は①標準
12 品投与群のみに認められた。流産は②工業用原体投与群で 3 例に認められたが、
13 剖検ではこれらの動物の 1 例に腹部の癒着性腫瘍が、他の 1 例に肋膜炎が認めら
14 れたことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

15 胎児では、対照群で 2 例 (二分脊椎 1 例、肋骨癒合 1 例)、①標準品投与群で
16 3 例 [脳室拡張又は水頭症 2 例 (1 腹)、内臓及び骨格の多発性欠損 1 例] 及び
17 ②工業用原体投与群で 1 例 (脳室拡張及び水頭症) に奇形が認められた。投与群
18 にみられた脳室拡張又は水頭症は、いずれも各群 1 腹での発現であり、検体投与
19 によって誘発されたものとは考えられなかった。

20 本試験において、いずれの投与群の母動物及び児動物にも毒性所見は認められ
21 なかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の投与用量 3.0 mg/kg 体重/
22 日であると考えられた。(参照 41、49)

23

24 (11) 発生毒性試験（ウサギ）⑥<参考資料⁵>

25 NZW ウサギ (一群雌 7 匹) を用いた強制経口 (第 1 試験: 原体; 0、5、10
26 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒; コーン油、妊娠 6~18 日に投与。第 2 試験: 原

⁵ 本試験は投与手技に問題があり、妊娠末期の帝王切開による胎児検査が実施されておらず、評価し得る情報が不足しているため、参考資料とした。

1 体；0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒；0.5%Methocel、妊娠 7～19 日に投
2 与。）投与による発生毒性試験が実施された。生存動物は妊娠 19 日（第 1 試験）
3 又は 20 日（第 2 試験）に剖検された。胎児検査は実施されなかった。

4 第 1 試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重減少が認めら
5 れ、これらの投与群の全ての動物が死亡又は切迫と殺された。5 mg/kg 体重/日投
6 与群の母動物 2 例も死亡した。これらの死亡及び切迫と殺例では気管に壊死性炎
7 及び化膿性炎、肺の限局性硬化、無気肺、浮腫、気腫及びうっ血が認められた。
8 生存動物を含め多くの動物で、消化管の摂取物の減少、胃の毛球、胃粘膜出血、
9 びらん・潰瘍、盲腸の充血、水様性内容物等胃腸系への影響、会陰部周囲の汚れ
10 が認められた。病理組織学的検査を実施した死亡及び切迫と殺例では、気管に粘
11 膜欠損及び重度の壊死性炎が認められ、気管及び気管支の病変により誘発され
12 と思われる肺実質の限局性の病変も認められた。切迫と殺例の 2 例について細菌
13 の同定を試みたが、病原体は認められなかった。したがって、これらの動物の呼
14 吸器系に認められた病変は、使用した経口投与用ゾンデの長さが短かったために、
15 検体の刺激性により食道逆流が生じ、呼吸器系内に吸引されたことにより誘発さ
16 れたと考えられた。

17 5 mg/kg 体重/日投与群の生存動物のうち 4 例に全胚吸収が認められ、吸収胚数
18 増加及び腹当たりの胎児数減少が認められた。

19 第 2 試験において、0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、それぞ
20 れ 0、2、1 及び 1 例が死亡し、0、0、1 及び 4 例で全胚吸収が認められた。5 mg/kg
21 体重/日以上投与群の母動物では、体重減少、吸収胚数増加及び腹当たりの胎児数
22 減少が認められた。生存例の剖検では、10 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に会陰部
23 周囲の汚れが 10 mg/kg 体重/日投与群の 4 例及び 5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例
24 に胃潰瘍が多発していた。

25 1 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で 2 例が死亡した以外に毒性は認めら
26 れなかった。しかし、試験の結果が限られていること及び用量設定が不適切であ
27 ることから、本試験において、確実に無毒性量を設定することは不可能であると
28 考えられた。（参照 36、49）

29
30 以上、ウサギを用いた経口投与による発生毒性試験①～⑤ [12. (6)～12. (10)]
31 を総合すると、試験②及び④ではそれぞれ胎児及び母動物で無毒性量が設定されな
32 かった（いずれも 0.75 mg/kg 体重/日未満）が、試験①及び③では 0.5 mg/kg 体重
33 /日投与群で母動物及び胎児のいずれにおいても毒性所見が認められなかったこと
34 から、ウサギの発生毒性試験の無毒性量は母動物及び胎児とも 0.5 mg/kg 体重/日
35 であると考えられた。

36 37 (1 2) 発生毒性試験（ウサギ）⑦

38 Dutchland NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に経皮 [原体（バッ

1 チ AGR 213445) : 0、0.5、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Methocel]
2 投与して発生毒性試験が実施された。

3 投与された全ての母動物において、投与部位に刺激性の反応（紅斑、痂皮、水
4 腫、亀裂及び落屑）が認められた。

5 胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 例（3 腹）に水頭症が認められた。胎
6 児の骨格検査は実施されなかった。

7 本試験において、母動物ではいずれの投与群でも投与部位の皮膚変化以外に毒
8 性所見は認められず、胎児では 3.0 mg/kg 体重/日投与群で水頭症が認められたの
9 で、無毒性量は母動物で 3.0mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考
10 えられた。（参照 42、49）

11 12 (13) 発生毒性試験（ウサギ）⑧

13 Hybrid Hy/Cr NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～18 日に経皮（原体：0、
14 0.5、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して発生毒性試験が実
15 施された。

16 母動物では、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部皮膚に重度な刺激性反応及
17 び皮膚の亀裂が認められた。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群では、投与部皮膚に軽
18 度の紅斑、筋弛緩及び落屑が認められた。

19 胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群において、第 5 胸骨分節欠損（absence of
20 ossification）の発生頻度が有意に増加した（4.1%）が、背景データの範囲内（0
21 ～10.9%）又は自然発生限界に近い値であり、検体投与の影響ではないと考えら
22 れた。その他には対照群を含む全群に、網膜剥離、脳室拡張等の奇形が認められ
23 たが、これらの発生頻度に対照群と比べて有意差は認められなかった。骨格変異
24 として、3.0 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群で肘、肩、膝不完全骨化が、全投与群
25 で第 12 肋骨骨化異常の発生頻度が増加したが、いずれの発生頻度も背景デー
26 タの範囲内又は自然発生限界に近い値であり、検体投与の影響ではないと考えられ
27 た。

28 本試験において、母動物ではいずれの投与群でも投与部位の皮膚変化以外に毒
29 性所見は認められず、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
30 量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。
31 （参照 43、49）

32 33 13. 遺伝毒性試験

34 シヘキサチン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスタ
35 ー卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝初代培
36 養細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

37 試験結果は表 27 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用い
38 た *Xprt* 遺伝子を指標とした遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験において疑陽

1 性であったが、*Hgpert* 遺伝子を指標とした遺伝子突然変異試験及び *in vivo* マウス
 2 小核試験においては陰性であったことから、シヘキサチンに生体において問題とな
 3 る遺伝毒性はないと考えられた。（参照 44～49）

4
5

表 27 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537, TA1538 株)	0.63~200 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102、 TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>urvA</i> 株)	0.167~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Xprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞(AS52-CHO)	50~5,000 ng/mL(+S9) 1.67~167 ng/mL(-S9)	+S9 で 陽性 -S9 で 疑陽性 ^a
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞(CHO-K1BH ₄)	2.7~4.5 µmol/L(+S9) 10~50 nmol/L(-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由 来細胞(CHO) ^b	0.5~4.0 µg/mL (+S9) 0.05~0.4 µg/mL (-S9)	疑陽性 ^b
	UDS 試験	Fischer ラット肝初代培養細胞	1.6 × 10 ⁻⁸ ~5 × 10 ⁻⁶ mol/L	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0.6, 3.0, 6.0 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	18, 60, 180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

6 +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7 ^a 代謝活性化系存在下 5,000 ng/mL（最高用量）及び代謝活性化系非存在下 167（最高用量）、50
 8 及び 16.7 ng/mL で有意差あり（用量依存性なし）。再試験の結果、代謝活性化系存在下で再現
 9 性あり [330 及び 500 ng/mL で有意差あり、用量依存性あり]、代謝活性化系非存在下で再現性
 10 なし [200 ng/mL で有意差あり、250 ng/mL（最高用量）で有意差なし、用量依存性なし]。

11 ^b 2 つの異なるクローン細胞を用いて実施した。1 つのクローン細胞では、代謝活性化系存在下 4.0
 12 µg/mL 及び代謝活性化系非存在下 0.4 µg/mL で染色体異常数（ギャップを含む場合も除く場合も）
 13 が増加した。他のクローン細胞では、代謝活性化系非存在下 0.4 µg/mL で染色体異常数（ギャ
 14 ップを含む）が有意に増加し、代謝活性化系非存在下 2 µg/mL（最高用量）で染色体異常数（ギャ
 15 ップを除く）が用量依存性に増加した。しかし、後者の細胞を用いた試験ではいずれの場合も染
 16 色体異常数は陰性対照群の背景値の 95%信頼限界以下であった。

17

18 1 4. その他の試験

19 (1) 代謝物 D を用いた 90 日間亜急性毒性試験

20 Long-Evans ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（D : 0, 1, 3 及び 6 mg/kg
 21 体重/日、溶媒 : コーン油）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 いずれの検査項目においても検体投与の影響は認められなかった。
2 本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 6 mg/kg 体重/日であ
3 ると考えられた。（参照 49）

4 5 **（2）胆管過形成の発生機序検討試験**

6 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (4)] 及び発がん性試験
7 [11. (5)] において認められた胆管過形成について検討するために、Fischer ラ
8 ット（一群雄 10 匹）に強制経口（原体：0、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：
9 コーン油）投与して、14 及び 28 日間経口毒性試験が実施された。

10 毒性症状として、肛門周囲汚れ、顔面汚れ、被毛粗剛、衰弱及び呼吸困難が認
11 められた。呼吸困難は、挿管時に検体が不注意により吸入されたことによる可能
12 性が考えられた。14 及び 28 日間投与群のいずれにおいても体重増加抑制が認め
13 られ、高用量の方がより重度であった。ALT 増加が 14 及び 28 日間投与群、ALP
14 増加が 28 日間投与群のいずれも 10 mg/kg 体重/日以上で認められた。全ての投
15 与群の数匹で、腺胃のびらん又は潰瘍が認められた。肝比重量増加が、14 及び
16 28 日間投与群の 10 mg/kg 体重/日以上で認められた。肝臓の病理組織学的検査
17 において、肝細胞の細胞質の好酸性化が 14 日間投与群の 20 mg/kg 体重/日で、
18 肝細胞の細胞質空胞化が 28 日間投与群の 20 mg/kg 体重/日で認められた。胆管
19 に検体投与の影響は認められなかった。

20 以上より、胆管過形成に対するシヘキサチンの影響を検討するためには、シヘ
21 キサチンの短期間の経口投与は適さないことが示された。（参照 49）

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「シヘキサチン」の食品健康影響評価を実施し
3 た。

4 ^{14}C 又は ^{119}Sn で標識したシヘキサチンを用いた動物体内運命試験の結果、ラッ
5 トに経口投与されたシヘキサチンの体内吸収率は 4.4～15.6%であり、投与放射能
6 の大部分が速やかに糞中に排泄された。糞中放射能の主要成分はシヘキサチンで、
7 代謝物として D 及び F が検出された。

8 ^{14}C 又は ^{119}Sn で標識したシヘキサチンを用いた植物体内運命試験の結果、残留
9 放射能の大部分は果皮又は表面洗浄液から検出された。りんご果皮中放射能の主要
10 成分はシヘキサチン (45%TRR) 及び無機スズ (25%TRR) であり、代謝物として
11 D (12%TRR) 及び E (14%TRR) が検出された。ぶどう果実表面洗浄液中放射能
12 の主要成分もシヘキサチンであり、代謝物として D (14.8%TRR) が検出された。

13 各種毒性試験結果から、シヘキサチン投与による影響は、主に体重 (増加抑制)
14 及び肝臓 (胆管過形成等) に認められた。

15 神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められ
16 なかった。

17 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で肝細胞腺腫が僅かに増
18 加したが、有意差の認められた群は雌の最高用量群のみであり、雄では認められず、
19 また、遺伝毒性試験では生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったこと
20 から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設
21 定することは可能であると考えられた。ウサギを用いた発生毒性試験において、
22 Dutchland NZW ウサギを用いた経口投与の 2 試験では、母動物に体重減少及び流
23 産等の強い毒性が認められた高用量投与群の胎児で、水頭症の発生頻度が増加した。
24 しかし、他の系統のウサギ (NZW ウサギ及び hybrid Hy/Cr NZW ウサギ) を用い
25 た試験では、同用量でも母体毒性は低く、検体投与によると考えられる水頭症の増
26 加は認められなかった。したがって、2 試験における水頭症の増加は、母体毒性に
27 による二次的なものである可能性が考えられた。

28 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシヘキサチン (親化合物のみ)
29 と設定した。

30 各試験における無毒性量等は表 28 に示されている。

31 ラットを用いた 2 年間発がん性試験において無毒性量が設定できなかったが、よ
32 り低用量で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②において無毒性量が得
33 られている。

34 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うち最小値がラ
35 ットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.34 mg/kg 体重/日であったので、
36 これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を ADI と設定し
37 た。

1

ADI	0.0034 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)	0.34 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2

3 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
4 ることとする。

5

6

7

1 表 28 各評価機関の評価結果及び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	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、100 ppm	雄：0.68 雌：0.75	雄：0.68 雌：0.75	雄：0.68 雌：0.75
		雄：0、0.68、3.23、 6.96 雌：0、0.75、3.55、 7.34	雌雄：肝病変	雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：体重増加抑 制等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、7.5、30、180、 360/240 ²⁾ ppm	雄：1.99 雌：2.16	雄：1.99 雌：2.16	雄：1.99 雌：2.16
		雄：0、0.47、1.99、 10.9、13.6 雌：0、0.56、2.16、 11.4、15.3	雌雄：臨床徴候、 体重増加減少及び 摂餌量減少 (神経毒性は認め られない)	雌雄：臨床徴候、 体重増加抑制等 (神経毒性は認め られない)	雌雄：臨床徴候、 体重増加抑制等 (神経毒性は認め られない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、3、6、12	3 雌：肝比重量増加 (発がん性は認め られない)	雄：6 雌：6 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	雄：6 雌：6 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②		0、7.5、30、180 ppm	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43
	雄：0、0.34、1.39、 8.71 雌：0、0.43、1.75、 10.2	雌：網膜萎縮 (発がん性を示す 明らかな証拠はな い)	雄：体重増加抑制 雌：網膜萎縮等 肝細胞腺腫発生頻 度増加傾向（雌）	雄：体重増加抑制 雌：網膜萎縮等 肝細胞腺腫発生頻 度増加（雌）	
2 年間 発がん性 試験	0、1、3、6	— 雌雄：胆管過形成 (発がん性は認め られない)	— 雌雄：胆管過形成 (発がん性は認め られない)	雄：1 雌：1 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験 ①	0、0.1、0.5、6.0	0.5 親動物：肝病変 児動物：体重増加抑制、離乳時生存率低下 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：0.5 児動物：0.5 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：0.5 雌：1.0 児動物：0.5 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2 世代 繁殖試験 ②	0、10、30、100 ppm ----- < JMPR > 雄：0、0.7、2.1、7.0 雌：0、0.7、2.4、7.5 < 概要書 > P 雄：0、0.7、2.1、7.0 P 雌：0、0.8、2.4、7.5 F ₁ 雄：0、0.9、2.8、10.6 F ₁ 雌：0、1.0、2.9、10.5	0.7 児動物：離乳時低体重及び眼瞼開裂遅延 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：2.1 P 雌：0.8 F ₁ 雄：2.8 F ₂ 雌：1.0 児動物 P 雄：0.7 P 雌：0.8 F ₁ 雄：0.9 F ₂ 雌：1.0 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制、眼瞼開裂遅延 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：－ 児動物 雄：0.7~0.9 雌：0.8~1.0 親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：新生児発育分化及び体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、1、5、10	1 母動物：体重増加抑制 (胎児検査は実施されていない)	母動物：1 母動物：体重増加抑制 (胎児検査は実施されていない)	母動物：1 母動物：体重増加抑制 (胎児検査は実施されていない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験②	0、10、30、100 ppm	6.3	母動物：2.0 胎児：6.3	母動物：－ 胎児：6.3
		0、1.0、2.0、6.3	胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	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：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	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3、6、10	10 雌雄：毒性所見なし	雄：10 雌：10 雌雄：毒性所見なし	雄：6 雌：6 雄：Ht 及び RBC 減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、3、6	3 雄：死亡率上昇及び体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：3 雌：6 雄：死亡率上昇、体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：3 雌：3 雄：死亡率上昇、体重増加抑制及び摂餌量減少 雌：摂餌量減少 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、0.5、1.0、3.0	1.0 胎児：水頭症※、着床後死胚数増加 ※水頭症は、用いたウサギの亜系統及び原体のバッチに特異的なものであり、本剤に催奇形性はないものと判断	母動物：1.0 胎児：1.0 母動物：流産 胎児：水頭症等	母動物：0.5 胎児：1.0 母動物：肝比重量増加 胎児：水頭症
	発生毒性 試験②	0、0.75、3.0	0.75 胎児：水頭症※、着床後死胚数増加 ※水頭症は、用いたウサギの亜系統及び原体のバッチに特異的なものであり、本剤に催奇形性はないものと判断	母動物：0.75 胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：中枢神経系奇形発現頻度増加	母動物：0.75 胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：中枢神経系奇形発現頻度増加

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	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験③	第1試験:0,0.5,0.75,1.0 第2試験:0,3.0	3.0 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物:3.0 胎児:3.0 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物:3.0 胎児:3.0 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験④	①高純度原体: 0,3.0 ②工業用原体及び ③微粉末工業用 原体: 0,0.75,1.5,3.0	①②:3 ③:1.5 ③:母体毒性、着 床後死胚数増加 (催奇形性は認め られない)	母動物:- 胎児:1.5 母動物:体重増加 抑制 胎児:着床後死胚 数増加 (催奇形性は認め られない)	母動物:- 胎児:1.5 母動物:体重増加 抑制 胎児:着床後死胚 数増加 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験⑤	①標準品 ②工業用原体 0,3.0	①②:3.0 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物:3.0 胎児:3.0 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物:3.0 胎児:3.0 母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
	ウサギの 発生毒性 試験①～ ⑤の総合 評価		母動物:1 胎児:1.5 (催奇形性は認め られない)	母動物:0.5 胎児:0.5 母動物:体重増加 抑制等 胎児:水頭症	
	イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0,1.5,3,6	6 毒性所見なし	雄:6 雌:6 雌雄:毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0,0.25,0.5,0.75	0.75 毒性所見なし	雄:0.75 雌:0.75 雌雄:毒性所見なし	雄:0.75 雌:0.75 雌雄:毒性所見なし
	2年間 慢性毒性 試験	0,3,6,12	3 体重増加抑制	雄:3 雌:3 雌雄:体重増加抑 制	雄:3 雌:3 雌雄:体重増加抑 制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ADI			NOAEL : 0.34 SF : 100 ADI : 0.003	NOAEL : 0.34 SF : 100 ADI : 0.0034	NOAEL : 0.34 SF : 100 ADI : 0.0034
ADI 設定根拠資料			ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験	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 — : 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⁾ 投与第 3 週より投与量が 240 ppm に下げられた。

4

5

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
C		1,2,4-triazole
D	DCTO	dicyclohexyltin oxide
E	MCTA	monocyclohexyl stannic acid
F		cyclohexanol

2

3

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Bil	ビリルビン
BUN	血清尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
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))
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

2
3

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
オレンジ (全果) 1990年	1	1,250 SC	1	15	0.47		
		2,500 SC		30	0.23		
オレンジ (皮なし果) 1990年	1	1,250 SC	1	15	0.81		
		2,500 SC		30	0.44		
オレンジ (果皮) 1990年	1	1,250 SC	1	15	ND		
		2,500 SC		30	ND		
オレンジ (果皮) 1990年	1	1,250 SC	1	15	0.47		
		2,500 SC		30	0.23		
オレンジ (全果) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	0.01	<0.01	0.02
		1,082 SC			<0.01	<0.01	0.02
		1,029 WP	1		0.02	0.01	0.03
		1,094 SC			0.01	0.01	0.03
		2,004 WP	2		0.03	0.02	0.06
		2,175 SC			0.05	0.05	0.11
オレンジ (皮なし果) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	0.01	<0.01	0.02
		1,082 SC			0.01	0.02	0.03
		1,029 WP	1		<0.01	<0.01	0.01
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		0.07	0.05	0.14
		2,175 SC			0.04	0.04	0.08
オレンジ (生ジュース) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,082 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,029 WP	1		<0.01	<0.01	<0.01
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		<0.01	<0.01	<0.01
		2,175 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,082 SC			0.02	0.01	0.04
		1,029 WP	1		0.04	0.03	0.07
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		<0.01	<0.01	0.02
		2,175 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (全果) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	0.03	0.02	0.05
		1,117 SC			0.03	0.04	0.08
		2,066 WP	2		0.11	0.06	0.18
		2,213 SC			0.06	0.06	0.14
オレンジ (皮なし果) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	0.02	<0.01	0.04
		1,117 SC			0.02	0.02	0.04
		2,066 WP	2		0.05	0.02	0.08
		2,213 SC			0.06	0.04	0.12

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
オレンジ (生ジュース) 1993~1994年	1	1,068 ^{WP}	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,117 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
		2,066 ^{WP}			<0.01	<0.01	<0.01
		2,213 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1993~1994年	1	1,068 ^{WP}	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,117 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
		2,066 ^{WP}			<0.01	<0.01	0.01
		2,213 ^{SC}			<0.01	<0.01	0.02
オレンジ (全果) 1995年	1	808 ^{WP}	2	28	0.05	0.02	0.08
		784 ^{SC}			0.04	0.03	0.09
		761 ^{WP}	1		0.06	0.03	0.10
		787 ^{SC}			0.05	0.03	0.09
		1,545 ^{WP}	2		0.13	0.05	0.19
		1,552 ^{WP}			0.14	0.08	0.24
		1,563 ^{WP}	1		0.16	0.05	0.23
		1,563 ^{SC}			0.18	0.10	0.30
オレンジ (皮なし果) 1995年	1	808 ^{WP}	2	28	0.03	0.01	0.05
		784 ^{SC}			0.05	0.03	0.09
		761 ^{WP}	1		0.04	0.01	0.06
		787 ^{SC}			0.03	0.01	0.04
		1,545 ^{WP}	2		0.17	0.05	0.23
		1,552 ^{WP}			0.16	0.07	0.25
オレンジ (生ジュース) 1995年	1	808 ^{WP}	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		784 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
		761 ^{WP}	1		<0.01	<0.01	<0.01
		787 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
		1,545 ^{WP}	2		<0.01	<0.01	<0.01
		1,552 ^{WP}			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1995年	1	808 ^{WP}	2	28	0.01	<0.01	0.01
		784 ^{SC}			0.01	<0.01	0.01
		761 ^{WP}	1		<0.01	<0.01	0.01
		787 ^{SC}			<0.01	<0.01	<0.01
		1,545 ^{WP}	2		0.03	<0.01	0.04
		1,552 ^{WP}			0.03	<0.01	0.04
オレンジ (全果) 1995年	1	943 ^{WP}	2	28	0.06	0.03	0.09
		931 ^{SC}			0.05	0.03	0.09
		1,695 ^{WP}			0.15	0.04	0.20
		1,880 ^{SC}			0.18	0.08	0.28
オレンジ (全果) 1995年	1	938 ^{WP}	2	28	0.07	0.03	0.10
		930 ^{SC}			0.07	0.04	0.11
		1,834 ^{WP}			0.13	0.05	0.19
		1,830 ^{SC}			0.17	0.09	0.28
		1,900 ^{WP}	1		0.15	0.06	0.22
		1,888 ^{SC}			0.11	0.06	0.18

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
オレンジ (皮なし果) 1995年	1	938 WP	2	28	0.07	0.02	0.09
		930 SC			0.10	0.03	0.13
		1,834 WP			0.13	0.03	0.17
		1,830 SC			0.23	0.08	0.33
		1,900 WP	1		0.15	0.04	0.20
		1,888 SC			0.12	0.05	0.18
オレンジ (生ジュース) 1995年	1	938 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		930 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,834 WP			<0.01	<0.01	<0.01
		1,830 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,900 WP	1		<0.01	<0.01	<0.01
		1,888 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1995年	1	938 WP	2	28	0.02	<0.01	0.02
		930 SC			0.03	<0.01	0.04
		1,834 WP			0.05	<0.01	0.06
		1,830 SC			0.08	0.02	0.10
		1,900 WP	1		0.04	<0.01	0.05
		1,888 SC			0.04	<0.01	0.05
オレンジ (全果) 1995年	1	640 WP	2	28	0.05	0.03	0.08
		650 SC			0.04	0.03	0.08
		1,290 WP			0.12	0.05	0.19
		1,278 SC			0.13	0.07	0.22
		1,233 WP	1		0.11	0.04	0.16
		2,535 SC			0.17	0.09	0.29
オレンジ (皮なし果) 1995年	1	640 WP	2	28	0.02	0.01	0.04
		1,233 WP	1		0.09	0.04	0.14
		2,535 SC			0.11	0.07	0.19
オレンジ (生ジュース) 1995年	1	640 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,233 WP	1		<0.01	<0.01	<0.01
		2,535 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1995年	1	640 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,233 WP	1		0.03	0.01	0.05
		2,535 SC			0.03	0.01	0.04
オレンジ (全果) 1998年	1	500 SC	1	7	0.03	/	/
				15	0.01		
				30	<0.01		
				45	ND		
		1,000 SC	1	7	0.07		
				15	0.01		
				30	<0.01		
				45	ND		

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
オレンジ (全果) 1997年	3	360 SC	1	80	<0.1		
			2	60	<0.1		
			1	30	<0.1		
			2	15	<0.1		
				30	<0.1		
			45	<0.1			
オレンジ (全果) 2001年	1	500 SC	2	30	<0.02		
		1,000 SC			<0.02		
クレンマンティヌ (全果) 1997年	1	360 SC	2	60	<0.1		
	2		1	30	<0.1		
			2	15	<0.1		
			2	30	<0.1		
			45	<0.1			
グレープフルーツ (全果) 2001年	1	750 SC	1	60	0.029		
コーヒー 1998年	1	500 SC	1	3	4.79		
				7	0.03		
				15	0.03		
				30	0.03		
				45	ND		
		1,000 SC	1	3	13.5		
		7		0.07			
		15		0.03			
		30		0.03			
		45		ND			
コーヒー 2002年	2	500 SC	1	30	<0.02		
		1,000 SC	1	30	<0.02		
ぶどう (全果) 1993年	1	300 WP	2	30	0.19	0.03	0.23
		300 SC			0.15	0.02	0.18
		600 SC			0.22	0.03	0.25
	1	300 WP	2	30	0.11	0.03	0.15
		300 SC			0.12	0.02	0.14
	1	300 WP	2	30	0.07	0.03	0.11
		300 SC			0.09	0.02	0.12
		600 SC			0.25	0.06	0.32
	1	300 WP	2	30	0.04	0.02	0.06
		300 SC			0.07	0.02	0.10
	1	300 WP	2	30	0.05	0.01	0.07
		300 SC			0.08	0.02	0.10
600 SC		1			62	0.02	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
ぶどう (全果) 1994年	1	300 WP	2	30	0.08	0.01	0.09
		300 SC			0.10	0.01	0.11
		600 SC			0.26	0.03	0.30
	1	300 WP	2	30	0.06	0.02	0.09
		300 SC			0.10	0.02	0.13
	1	300 WP	2	30	0.06	0.02	0.09
		300 SC			0.07	0.01	0.08
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.02
		300 SC			0.02	<0.01	0.03
		600 SC			0.07	0.03	0.11
	1	300 WP	2	30	0.07	0.02	0.10
		300 SC			0.09	0.02	0.12
1	300 WP	2	30	0.14	0.04	0.19	
	300 SC			0.06	0.02	0.09	
	300 SC			1	60	0.02	<0.01
ぶどう (全果) 2000年	1	300 WP	1	3	0.205	<0.01	0.218
				7	0.172	0.012	0.187
				14	0.162	0.012	0.177
				30	0.044	0.008	0.054
	1		1	3	0.181	<0.01	0.194
				7	0.188	0.013	0.205
				14	0.074	<0.01	0.087
				30	0.053	<0.01	0.066
	1		1	30	0.168	0.018	0.191
	1		1	3	0.344	0.022	0.372
				7	0.230	0.018	0.253
				14	0.197	0.021	0.224
30		0.012		<0.01	0.025		
1	1	30	0.112	0.018	0.135		
ぶどう (全果) 2001年	1	300 WP	1	3	0.351	0.014	0.369
				7	0.304	0.016	0.324
				14	0.218	0.015	0.237
				28	0.171	0.014	0.189
	2		1	29	0.086	<0.01	0.099
1	1	30	0.105	0.011	0.119		
ぶどう (全果) 2003年	1	300 WP	1	3	0.553	0.055	0.623
				7	0.354	0.038	0.403
				14	0.161	0.039	0.211
				28	0.153	0.032	0.194
	1		1	3	0.471	0.020	0.497
				7	0.331	0.028	0.367
				15	0.220	0.029	0.257
				28	0.119	0.016	0.139
1	1	29	0.020	<0.01	0.033		

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シヘキサチン	代謝物 D	合計	
りんご (全果) 1993年	1	300 WP	2	30	0.03	0.01	0.05	
		300 SC			0.04	<0.01	0.05	
		600 SC	0.09		0.02	0.11		
	1	300 WP	2	30	0.06	<0.01	0.07	
		300 SC			0.08	<0.01	0.09	
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.03	
		300 SC			0.02	<0.01	0.02	
		600 SC			0.04	0.01	0.05	
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.02	
		300 SC			0.02	<0.01	0.03	
		600 SC	1		0.04	<0.01	0.05	
	りんご (全果) 1994年	1	300 WP	2	30	0.03	0.01	0.04
300 SC			0.04			0.01	0.05	
600 SC			1	0.12		0.02	0.15	
1		300 WP	2	30	0.05	<0.01	0.06	
		300 SC			0.12	<0.01	0.13	
1		300 WP	2	30	0.03	<0.01	0.03	
		300 SC			0.03	<0.01	0.03	
		600 SC			0.02	<0.01	0.02	
1		300 WP	2	30	0.03	<0.01	0.04	
		300 SC			0.02	<0.01	0.03	
		600 SC	1		0.03	0.01	0.04	
		1,200 SC			0.06	0.02	0.09	
りんご (全果) 2000年	1	300 WP	1	29	0.042	<0.01	0.055	
			2		0.055	0.013	0.072	
	1		1	30	0.018	<0.01	0.031	
			2		0.050	<0.01	0.063	
	1		1	1	3	0.261	0.012	0.276
					10	0.101	0.01	0.114
					15	0.079	0.01	0.092
					29	0.060	<0.01	0.073
				2	3	0.383	0.016	0.403
					10	0.246	0.02	0.272
	15	0.246	0.019	0.270				
	30	0.099	<0.01	0.112				

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
りんご (全果) 2001年	1	300 WP	1	3	0.215	<0.01	0.228
				7	0.195	0.013	0.212
				14	0.165	0.013	0.182
				30	0.114	0.01	0.127
			2	3	0.551	0.018	0.574
				7	0.522	0.025	0.554
	1		1	3	0.079	<0.01	0.092
				7	0.054	<0.01	0.067
				14	0.026	<0.01	0.039
				30	0.017	<0.01	0.030
			2	3	0.152	<0.01	0.165
				7	0.135	<0.01	0.148
1	14	0.077	<0.01	0.090			
	30	0.046	<0.01	0.059			
	1	30	0.035	<0.01	0.048		
	2	30	0.078	0.015	0.097		
なし (全果) 1993年	1	300 WP	2	30	<0.01	<0.01	<0.01
		300 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		600 SC	0.02		<0.01	0.02	
	1	300 WP	2	30	<0.01	<0.01	<0.01
		300 SC			0.01	<0.01	0.01
		600 SC	1		0.01	<0.01	0.01
なし (全果) 1994年	1	300 WP	2	30	0.01	<0.01	0.01
		300 SC			0.02	<0.01	0.03
		600 SC	0.04		0.01	0.05	
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.02
		300 SC			0.01	<0.01	0.01
		600 SC	1		0.03	<0.01	0.03
		1,200 SC			0.07	<0.01	0.07
	2	300 WP	2	30	<0.01	<0.01	<0.01
		300 SC			0.01	<0.01	0.01

SC : フロアブル製剤、WP : 水和剤、ND : 検出されず

1
2
3
4

- 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）の一部を改正する
 - 3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
 - 4 2. 農薬抄録 シヘキサチン（殺虫剤）（平成 20 年 12 月 28 日改訂）：有限会社 Joy
 - 5 Consulting、未公表
 - 6 3. ¹⁴C 標識シヘキサチンを用いたラットにおける代謝試験（GLP 対応）：NOTOX
 - 7 （オランダ）、2003 年、未公表
 - 8 4. ¹⁴C 標識シヘキサチンを用いたラットにおける胆汁排泄（GLP 対応）：Huntingdon
 - 9 Life Sciences（英国）、2001 年、未公表
 - 10 5. ¹⁴C 標識シヘキサチンを用いたラットにおける経皮と経口投与による吸収の比較
 - 11 （GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1988 年、未公表
 - 12 6. ¹¹⁹Sn 標識シヘキサチンを用いたラットにおける代謝試験（¹¹⁹Sn 標識四塩化スズ
 - 13 を用いた試験及びモルモットにおける胆汁排泄試験を含む）：Dow Chemical（米
 - 14 国）、1970 年、未公表
 - 15 7. ¹⁴C 標識シヘキサチンを用いた in vitro 及び in vivo 代謝試験：California 大学（米
 - 16 国）、1980 年、未公表
 - 17 8. リンゴにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1987 年、未公
 - 18 表
 - 19 9. ブドウにおける代謝試験（GLP 対応）：Cerexagri Inc.（仏国）、2004 年、未公
 - 20 表
 - 21 10. 作物残留試験成績：Parago-Sipcam Defensivos Agrícolas S.A.、Huntingdon Life
 - 22 Science Ltd.、Istituto Biologico、Sipcam Research Analysis Unit.、Sipcam SPA
 - 23 Italy、Universidade Federal do Espirito Santo、1990～2004 年、未公表
 - 24 11. ラットにおける急性経口毒性試験①（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre
 - 25 （英国）、1993 年、未公表
 - 26 12. ラットにおける急性経口毒性試験②（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre
 - 27 （英国）、1993 年、未公表
 - 28 13. ラットにおける急性経皮毒性試験①：Pharmatox Forschung und Beratung
 - 29 Gmbh（独国）、1982 年、未公表
 - 30 14. ラットにおける急性経皮毒性試験②（GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1986
 - 31 年、未公表
 - 32 15. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米
 - 33 国）、1986 年、未公表
 - 34 16. ウサギにおける眼刺激性試験：Chemical Biology Research Dow Chemical（米国）、
 - 35 1973 年、未公表
 - 36 17. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Pharmatox GmbH（独国）、1981 年、未公表
 - 37 18. モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories Europe
 - 38 （英国）、1984 年、未公表

- 1 19. ラットを用いた用量設定のための 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：
2 WIL Research Laboratories 社（米国）、2000 年、未公表
- 3 20. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験：Pharmatox
4 社（独国）、1981 年、未公表
- 5 21. マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験：Dow
6 Chemical（米国）、1980 年、未公表
- 7 22. イヌを用いた強制経口投与による 13 週間亜急性経口毒性試験：Bio-test
8 laboratories（米国）、1977 年、未公表
- 9 23. ラット 90 日間神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, Inc（米
10 国）、2000 年、未公表
- 11 24. ラット 14 日間鼻部暴露吸入毒性試験：Shiram Institute for Industrial Research
12（インド）、1986 年、未公表
- 13 25. ウサギ 21 日間経皮毒性試験（GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1986 年、
14 未公表
- 15 26. シヘキサチン原体のビーグル犬を用いた混餌経口投与による 1 年間慢性毒性試験
16（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米国）、1986 年、未公表
- 17 27. シヘキサチン原体のビーグル犬を用いた混餌経口投与による 2 年間慢性毒性試
18 験：The Hine Laboratories, Inc（米国）、1970 年、未公表
- 19 28. ラットを用いた 24 ヶ月反復経口投与毒性試験：The Hine Laboratories, Inc（米
20 国）、1970 年、未公表
- 21 29. シヘキサチンのラットにおける慢性毒性・発がん性試験：Dow Chemical
22 Company（米国）、1977 年、未公表
- 23 30. ラットを用いた 24 ヶ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：WIL
24 Research Laboratories, Inc（米国）、2004 年、未公表
- 25 31. マウスを用いた 24 ヶ月反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Dow
26 Chemical Company（米国）、1981 年、未公表
- 27 32. ラットを用いた 1 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：Pharmakon Europe（仏国）、
28 1994 年、未公表
- 29 33. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験①（GLP 対応）：Dow Chemical Company
30（米国）、1987 年、未公表
- 31 34. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験②（GLP 対応）：Hazleton France（仏国）、
32 1994 年、未公表
- 33 35. ラットにおける催奇形性試験①（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米国）、
34 1986 年、未公表
- 35 36. ウサギにおける催奇形性試験②（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米国）、
36 1986 年、未公表
- 37 37. ウサギにおける催奇形性試験③（GLP 対応）：International Research and
38 Development Corporation（米国）、1986 年、未公表

- 1 38. ウサギにおける催奇形性試験④（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米国）、
2 1987 年、未公表
- 3 39. ウサギを用いた催奇形性試験⑦（GLP 対応）：Hazleton France（仏国）、1989
4 年、未公表
- 5 40. ウサギにおける催奇形性試験⑤（GLP 対応）：Life Science Research Ltd.（英
6 国）、1990 年、未公表
- 7 41. ウサギを用いた催奇形性試験⑥（GLP 対応）：Pharmakon Europe（仏国）、1989
8 年、1994 年改訂、未公表
- 9 42. ウサギを用いた経皮投与による催奇形性試験①（GLP 対応）：Dow Chemical USA
10（米国）、1987 年、未公表
- 11 43. ウサギを用いた経皮投与による催奇形性試験②（GLP 対応）：Pharmakon Europe
12（仏国）、1994 年、未公表
- 13 44. 細菌を用いる復帰突然変異試験①：H&S. Mammalian & Environmental
14 Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical（米国）、1985 年、未公表
- 15 45. 細菌を用いる復帰突然変異試験②：Pharmakon Research International（仏国）、
16 1996 年、未公表
- 17 46. 培養チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）における細胞遺伝学の研究
18（GLP 対応）：Microtest Research Ltd.（英国）、1985 年、未公表
- 19 47. マウスを用いた小核試験①（GLP 対応）：Health and Environmental Science –
20 Texas Lake Jackson Research Centre Dow（米国）、1985 年、未公表
- 21 48. マウスを用いた小核試験①（GLP 対応）：Pharmakon Research International
22（仏国）、1997 年、未公表
- 23 49. JMPR：“Cyhexatin”, Pesticide residues in food - 2005 evaluations. Part II.
24 Toxicological. p.149-188 (2005)
- 25 50. JMPR：“Cyhexatin”, Pesticide residues in food - 2005 evaluations. Part I.
26 Residues. p.9-40 (2005)
- 27 51. 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
28 1030003 号）
- 29 52. 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
30 1030005 号）
- 31 53. The e-Pesticide Manual (14 edn) Ver. 4.0 (British Crop Protection Council) :
32 202 cyhexatin
- 33 54. シヘキサチンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：有限会社 Joy Consulting、
34 2009 年、未公表
- 35 55. シヘキサチンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：有限会社 Joy Consulting、
36 2012 年、未公表
- 37 56. 農薬抄録 シヘキサチン（殺虫剤）（平成 22 年 7 月 23 日改訂）：有限会社 Joy
38 Consulting、未公表