



府 食 第 37 号
平成 25 年 1 月 23 日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

農薬専門調査会

座 長 納屋 聖人

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030003 号及び平成 19 年 10 月 30 日付け厚生労働省発食安第 1030005 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシヘキサチン並びにアゾシクロチン及びシヘキサチンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

アゾシクロチン及び シヘキサチン

2013年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 総合評価.....	i
(1) アゾシクロチンの評価の要約.....	ii
(2) シヘキサチンの評価の要約.....	ii
(3) 総合評価.....	iii
○ 第一部	
アゾシクロチン評価書	1-1
○ 第二部	
シヘキサチン評価書	2-1

総合評価

有機スズ系の殺虫剤であるシヘキサチンは、アゾシクロチンの分解により生成する化合物である。これらの化合物はそれぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、アゾシクロチンは水の存在下でシヘキサチンに容易に分解されること等を考慮して総合評価を実施した。なお、アゾシクロチン及びシヘキサチンの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されている。

(1) アゾシクロチンの評価の要約

有機スズ系殺虫剤である「アゾシクロチン」(CAS No. 41083-11-8)について、JMPR 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、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。

(2) シヘキサチンの評価の要約

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、マウス等)、植物体内運命(りんご及びぶどう)、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)、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、シヘキサチン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（胆管過形成等）に認められた。

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。

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、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、流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。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。

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0.34 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。

（3）総合評価

食品安全委員会は、両者の総合的な評価として、毒性のより強く現れるアゾシクロチンに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、アゾシクロチンで設定した0.0026 mg/kg 体重/日をアゾシクロチン及びシヘキサチンのグループADIと設定した。

また、暴露評価対象物質については、アゾシクロチン及びシヘキサチンと設定した。

第一部

農薬評価書

アゾシクロチン

2013年1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	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット	9
(2) 乳牛	11
2. 植物体内運命試験	12
3. 土壌中運命試験	13
4. 水中運命試験（加水分解試験）	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	13
7. 一般薬理試験	13
8. 急性毒性試験	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
10. 亜急性毒性試験	14
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）	14
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	15
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	16
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	16
(5) 3週間亜急性吸入毒性試験（ラット）	17
(6) 3週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）	17
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	17
(1) 2年間慢性毒性試験（イヌ）	17
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	18

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

<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
- 2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 18日 から2013年 1月 16日まで 国民からの御意見・情報の
募集
- 2013年 1月 23日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<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

(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

<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

(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

(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

(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）	代田眞理子	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

<第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

要 約

有機スズ系殺虫剤であるアゾシクロチン (CAS No. 41083-11-8) について、**JMPR** 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、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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アゾシクロチン

英名：azocyclotin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 41083-11-8)

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

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

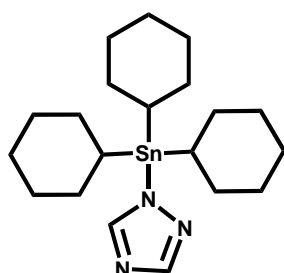
4. 分子式

$C_{20}H_{35}N_3Sn$

5. 分子量

436.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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導入に際して、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。

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}Sn で標識したもの(以下「 ^{113}Sn -アゾシクロチン」という。)、シクロヘキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[cyc- ^{14}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}C で標識したもの(以下「[tri- ^{14}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}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}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}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}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}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)

③ [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験 (ii)

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

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

さらに、別のラット (一群雌雄各 4 匹) に [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 0.7 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 日間投与後、[cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 0.7 mg/kg 体重で経口投与した。[cyc-¹⁴C]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った。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。尿中から 7.3~10.9% TAR、糞中から 71.8~83.0% TAR、組織から 1.8~3.0% TAR が検出された。残りの放射能の大部分はカーカス¹ (1.3~2.8% TAR)、胃腸管 (0.14~0.34% TAR) 及び肝臓 (0.06~0.22% TAR) に存在していた。放射能は消化管からはほとんど吸収されず糞中に排泄されたと考えられた。(参照 3)

④ [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを用いた呼気排泄試験

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

投与 40 時間後に ¹⁴CO₂ は検出されなかった。しかし、投与 48 時間後に 0.39~0.48% TAR が検出された。検出された ¹⁴CO₂ は呼気由来又は微生物による糞中分解物由来であると考えられたが、低濃度であったことから、呼気による放射能の排泄はほとんどないと考えられた。(参照 3)

⑤ [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを用いた体内分布試験

SD ラット (5 匹、性別不明) に [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 8 mg/kg 体重で単回経口投与後、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。

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)

⑥ 代謝物同定・定量試験

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物同定・定量試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

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、同定はされなかった。[cyc-¹⁴C]アゾシクロチン 0.7 mg/kg 体重投与群のラットの糞中から D が少量 (5~9%TRR) 検出されたが、10 mg/kg 体重投与群からは検出されず、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 体重投与群からは検出されなかった。

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。

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) であると考えられた。(参照 3)

(2) 乳牛

乳牛 (品種不明、1 頭) に [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 0.5 mg/kg で 5 日間経口投与して、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、脳、脂肪及び筋肉) について分析された。

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

98%TRR 以上の放射能が組織から抽出され、そのほとんどが有機相に抽出された。総残留放射能は主に肝臓及び腎臓に認められた。乳汁中の残留放射能は、投与 4 日目に最高値 (0.017 µg/g) に達した。

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)

表 1 各試料中の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度 (μg/g)
肝臓	0.34
腎臓	0.25
心臓	0.12
脳	0.04
脂肪 ¹⁾	0.03~0.04
筋肉 ²⁾	0.03
乳汁 ³⁾	0.005~0.017

¹⁾ 腎周囲脂肪、大網脂肪及び背部脂肪を含む。

²⁾ 腰部筋肉、肩部筋肉及び前肢の筋肉を含む。

³⁾ 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

2. 植物体内運命試験

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 [cyc-¹⁴C]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、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。

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 に示されている。

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、処理 21 日後には 29%TAR に減少した。

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、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。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)

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. 土壌中運命試験

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)

4. 水中運命試験 (加水分解試験)

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) に [tri-¹⁴C]アゾシクロチン又は [cyc-¹⁴C]アゾシクロチンを 25 又は 32 mg/L となるように添加し、20°C、暗条件で 10～60 分インキュベートする加水分解試験が実施された。

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 B と C に加水分解された。(参照 3、4)

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。

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

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

表 4 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	209	363	下痢、無気力、痙攣性歩行、努力性呼吸、立毛、流涎、削瘦、飲水量増加、尿量増加、運動性減少、よろめき歩行、鼻吻部出血
	Wistar ラット	200~2,000		
経皮	Wistar ラット	>2,000		—
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		下痢、無気力、痙攣性歩行、努力性呼吸、立毛、流涎、削瘦、飲水量増加、尿量増加、運動性減少、よろめき歩行、鼻吻部出血
		0.017	0.029	
	NMRI マウス	0.035	—	
	ゴールデンハムスター ²⁾	0.0055	—	

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

(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²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：1.24 mg/kg 体重/日、雌：1.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（1 例） ・ 嗜眠 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嗜眠
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(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。

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

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

(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

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)

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

(5) 3 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、0.0901、0.275 及び 0.961 µg/L、6 時間/日、5 日/週暴露、溶媒: エタノール/エチレングリコール等量混合液) による 3 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。

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

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

(6) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

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)

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 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 52~82 週間は 200 ppm の飼料を、投与後 83~104 週間は 400 ppm の飼料を給餌した。

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

30 ppm 以上投与群の全動物において下痢が認められた。

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。

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）

（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

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。

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。

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）

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) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

CF₁ マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 50 ppm : 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

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)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

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。F₂ 世代の児動物について病理組織検査を実施した。

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 ³)	1.5 (計算値)	5

親動物（P 世代の雌及び F_{1b} 世代の雌雄）において、50 ppm 投与群で体重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かった。児動物では検体投与の影響は認められなかった。

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)、児動物の雌雄で本試験の最高用量 50 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：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 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た。

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 例に削瘦、被毛粗剛及び反応性消失が認められた。

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った。

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 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

(3) 発生毒性試験（ラット）②

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 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た。

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ため、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)

³ 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。

(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)

(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ので、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 : 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施された。投与部位は剃毛した背部皮膚であった。

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/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 体重/日以上投与群において、体重増加抑制が認められた。

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、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が

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もので、無毒性量は母動物で 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)

1 3. 遺伝毒性試験

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 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試験が実施された。

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、アゾシクロチンに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3)

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 hcr 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 $+/+$)	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)	$3.3 \times 10^{-7} \sim 1.5 \times 10^{-5}$ M (+S9) $3.3 \times 10^{-9} \sim 1.5 \times 10^{-7}$ M (-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット肝初代培養細胞	0.0195~5 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(雌雄) (骨髓細胞)	50、100 mg/kg 体重 ¹⁾ (2 回腹腔内投与)	陰性
		Swiss マウス(雄) (骨髓細胞)	50~150 mg/kg 体重 ¹⁾ (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

¹⁾ : 投与 6 時間後にのみ骨髓細胞採取

Ⅲ. 食品健康影響評価

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実施した。

^{14}C 又は ^{113}Sn で標識したアゾシクロチンを用いた動物体内運命試験の結果、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144時間後ではいずれの組織においても 3%TAR 以下であった。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による解離 (B 及び C の生成) 及びその後の酸化であると考えられた。

^{14}C で標識したアゾシクロチンを用いた植物体内運命試験の結果、り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。表面洗浄液中放射能は処理 21 日後には 29%TAR に減少し、その主要成分はアゾシクロチン又は B (これらの化合物は識別できなかった) であった。果皮中では、アゾシクロチン又は B が約 9%TRR、D 及び E が合計で 27%TRR 検出された。

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、主に胃腸 (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) 及び代謝物 B (シヘキサチン) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 18 に示されている。

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、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、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

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 18 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	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：1.24 雌：1.40	雄：1.24 雌：1.40
		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 ⁴⁾ 、1.5 ⁴⁾ 、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) ¹⁾	
			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) ¹⁾	
			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 ²⁾	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 ³⁾ SF：100 ADI：0.003 ³⁾	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 ³⁾	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験

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

1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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 に用量が引き上げられた。

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いる。

4) 計算値

<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

<別紙 2 : 検査値等略称>

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

<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、厚生労働省告示第 499 号）
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 1030005 号）
3. JMPR : “Azocyclotin”, Pesticide residues in food -2005 evaluations. Part II. Toxicological. p.17-38 (2005)
4. JMPR : “Azocyclotin (129) ”, Pesticide residues in food-2005 evaluations. Part I. Residues. p.1-40 (2005)
5. The e-Pesticide Manual (14 edn) Ver. 4.0 (British Crop Protection Council) : 46 azocyclotin.
6. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)

第二部

農薬評価書

シヘキサチン

2013年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

○ 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	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット	9
(2) マウス	13
(3) ウサギ	14
(4) モルモット	16
(5) <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 代謝試験	16
(6) ヤギ	17
(7) ニワトリ	18
2. 植物体内運命試験	19
(1) りんご	19
(2) ぶどう	19
3. 土壌中運命試験	20
4. 水中運命試験	20
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	23
(6) 2 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	24
(7) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	25
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	26
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	26
(5) 2 年間発がん性試験 (ラット)	28
(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	28
1 2. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	28
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	29
(3) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	30
(4) 発生毒性試験 (ラット) ①	31
(5) 発生毒性試験 (ラット) ②	31
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	31
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	32
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	33
(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ④	33
(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑤	34
(11) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑥<参考資料>	35
(12) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑦	36
(13) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑧	36
1 3. 遺伝毒性試験	37
1 4. その他の試験	38
(1) 代謝物 D を用いた 90 日間亜急性毒性試験	38
(2) 胆管過形成の発生機序検討試験	39
III. 食品健康影響評価	40
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	47
・別紙 2: 検査値等略称	48
・別紙 3: 作物残留試験成績	49
・参照	56

<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
- 2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 18日 から2013年1月16日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 1月 23日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<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

(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

<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

(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

(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

(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）	代田眞理子	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

<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

<第 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

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、マウス等)、植物体内運命(りんご及びぶどう)、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)、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、シヘキサチン投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(胆管過形成等)に認められた。

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なかった。

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、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、流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。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。

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0.34 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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：シヘキサチン

英名：cyhexatin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：トリシクロヘキシルチン ヒドロキシド

英名：tricyclohexyltin hydroxide

CAS (No. 13121-70-5)

和名：トリシクロヘキシルヒドロキシスタンナン

英名：tricyclohexylhydroxystannane

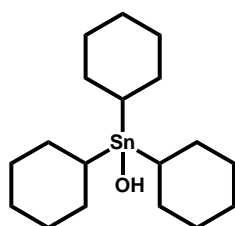
4. 分子式

$C_{18}H_{34}OSn$

5. 分子量

385.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

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、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。

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」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設定の要請（かんきつ類等）がなされている。

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 2～50、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	
投与方法	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	0.030	0.071
$T_{1/2}$ (hr)	22.3	38.0	21.7	78.0	14.0	23.1
AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	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。

b. 血中濃度推移-2

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。

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。

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} (µg/L)	4.56	8.1	2,020
T _{1/2} (hr)	1.16	1.55	3.35
AUC (hr · µg/L)	20	46	635

c. 吸収率-1

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

d. 吸収率-2

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 体重投与群で 4.4~8.99%と算出された。（参照 4）

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）。

e. 吸収率-3

Fischer ラットに ^{14}C -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 [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、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）

② 分布

a. 分布-1

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

90 日間の混餌投与終了時、全ての組織において、0.1~0.8 $\mu\text{g/g}$ の放射能濃度が検出された。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 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。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。（参照 6、49）

b. 分布-2

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 ^{14}C -シヘキサチンを 3 若しくは 30 mg/kg 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、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れた。

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 代謝

a. 代謝-1

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 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。

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 及び無機スズが痕跡量検出された。（参照 6、49）

b. 代謝-2

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。

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。糞中の放射能成分はシヘキサチン (62%TRR)、D (3%TRR)、F (8%TRR)、未同定代謝物 (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。(参照 3、49)

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、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、シヘキサチン、D、E 及び F の各酸化物と考えられた。(参照 49)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄-1

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。

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、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) 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)

b. 尿及び糞中排泄-2

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.] における尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

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。ほとんどの放射能は投与後 8~48 時間で排泄された。(参照 3、49)

c. 尿中及び糞中排泄-3

Fischer ラット (一群雄 3 又は 4 匹) に、 ^{14}C -シヘキサチンを 2 mg/kg 体重で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 時間の尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

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、49)

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

^a: ケージ洗浄液を含む、—: 試料なし

d. 胆汁中排泄

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た。

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 に示されている。

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た。（参照 4、49）

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

(2) マウス

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

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。（参照 49）

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

(3) ウサギ

① 吸収

a. 血中濃度推移-1

NZW ウサギ（一群雌2匹）に、微粉末化したシヘキサチンを3 mg/kg 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れた。

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。

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

b. 血中濃度推移-2

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投与し（投与量不明）、血中濃度推移について検討された。

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。

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及び11.1 µg/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 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）

c. 血中濃度推移-3

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投与し（投与量不明）、血中濃度推移について検討された。

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。

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）

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	
投与経路	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 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 -シヘキサチンを投与）投与して、体内分布試験が実施された。

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。

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 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盤を通過することが示された。（参照 49）

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

b. 分布-2

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 体重で経口投与して、体内分布試験が実施された。

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）、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。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 49）

（4）モルモット

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/動物で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

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。（参照 6、49）

（5）*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験

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* 試験として Swiss-Webster マウス（雄）、SD ラット（雄）、Hartley モルモット（雄）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 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

謝物同定・定量試験が実施された。

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、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。

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 に示されている。

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) 認められた。

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）、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）

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

na : 分析せず

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

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

果実をつけたりんご（品種名：矮性ゴールドデンデリシヤス）樹一本に、水和剤に調製した ^{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 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）をつけた一本の枝をビニール袋で 2 重に完全に覆い、 ^{119}Sn -シヘキサチンの移行性が検討された。

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。

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 (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。

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 25%TRR）であり、代謝物として D（約 12%TRR）及び E（約 14%TRR）が検出された。非抽出性放射能は 4%TRR と考えられた。（参照 8、50）

(2) ぶどう

一本のぶどう（品種名：Thompson Seedless grape）樹に、水和剤に調製した ^{14}C -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。

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。

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。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）

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

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

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	・ RBC 減少 ・ ALP 増加	・ RBC 減少 ・ ALP 増加
50 ppm 以上	・ 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	・ 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

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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/日であると考えられた。（参照 21、49）

（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、1.5、3 及び 6 mg/kg 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、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、その後の試験期間は各投与量が維持された。

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、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 22、49）

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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。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。

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 日間の回復期間を設けた後剖検された。

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

^a : 投与第 3 週より投与量が 240 ppm に下げられた。

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、消瘦、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。

1.0 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。

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 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 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）

1 1. 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 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.5 及び 0.75 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

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、対照群との間に有意差はなかった。

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。（参照 26、49）

(2) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

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 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

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 mg/kg 体重/日、3 週には 6 mg/kg 体重/日の飼料が与えられ、4 週以降は所定の濃度 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度の混餌飼料が与えられた。

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。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。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、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膵臓の黄褐色化が認められたが、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。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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 7.5 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の増加がみられた。

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 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、49）

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
（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

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*

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

(5) 2年間発がん性試験 (ラット)

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 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、血液学的検査は実施されていない。

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。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。

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。発がん性は認められなかった。(参照 29、49)

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

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

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	

(3) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁴>

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 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)] 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

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。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。

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、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。

(参照 32、49)

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。

(4) 発生毒性試験 (ラット) ①

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 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、胎児に対する無毒性量は得られなかった。

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/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

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

(5) 発生毒性試験 (ラット) 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、10、30、100 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) の F₁ 世代の 2 産目の母動物を妊娠 20 日に帝王切開して発生毒性試験が実施された。

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

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。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 ppm (2 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 100 ppm (6.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 34、49)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

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

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、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。

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

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。

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/日投与群では水頭症の発現はなかった。

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/日であると考えられた。(参照 37、49)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

Dutchland NZW ウサギ (一群雌 27 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 [原体 (バッチ AGR 213445) : 0、0.75 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Methocel] 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されていない。

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。

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であった。毒性症状は認められなかった。

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 及び 2 例に流産が認められた。

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 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みられた。

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、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/日未満であると考えられた。(参照 38、49)

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)

* : p<0.05 (Wilcoxon の検定)

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

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 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、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。

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。

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 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) であり、検体投与による影響は認められなかった。

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用量 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39、49)

(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ④

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 99.7%、中央粒径 27 µm)、②工業用原体 (TCTH-KY 97%、中央粒径 161 µm)、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)、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 mg/kg 体重/日 (溶媒: 0.5%CMC) の用量で投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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 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、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) が認められたが、胎児に検体投与の影響は認められなかった。

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 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/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/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。

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、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、

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れた。

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 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 体重/日であると考えられた。

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)

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
3.0 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

a : 投与開始時のみ、b : 投与後半のみ

(10) 発生毒性試験（ウサギ）⑤

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%: 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 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た。

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、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。

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 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

によって誘発されたものとは考えられなかった。

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/日であると考えられた。(参照 41、49)

(11) 発生毒性試験(ウサギ)⑥<参考資料⁵>

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 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:原体;0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒;0.5%Methocel、妊娠 7~19 日に投与。)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)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。

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。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、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た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、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れたと考えられた。

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、吸収胚数増加及び腹当たりの胎児数減少が認められた。

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 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 例に胃潰瘍が多発していた。

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

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。

考えられた。(参照 36、49)

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)] 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/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/日であると考えられた。

(1 2) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑦

Dutchland NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7～19 日に経皮 [原体 (バッチ AGR 213445) : 0、0.5、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% Methocel] 投与して発生毒性試験が実施された。

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、水腫、亀裂及び落屑) が認められた。

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。胎児の骨格検査は実施されなかった。

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で、無毒性量は母動物で 3.0 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 42、49)

(1 3) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑧

Hybrid Hy/Cr NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6～18 日に経皮 (原体 : 0、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施された。

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、投与部皮膚に軽度の紅斑、筋弛緩及び落屑が認められた。

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 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 (0～10.9%) 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た。

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。(参照 43、49)

1 3. 遺伝毒性試験

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。

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性であったが、*Hgprt* 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る遺伝毒性はないと考えられた。(参照 44～49)

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 _{urvA} 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
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞(CHO-K ₁ BH 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

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^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 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]。

^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 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）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。

14. その他の試験

(1) 代謝物 D を用いた 90 日間亜急性毒性試験

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 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。

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。

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/日であると考えられた。（参照 49）

(2) 胆管過形成の発生機序検討試験

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 [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：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。

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 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 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、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。胆管に検体投与の影響は認められなかった。

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）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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た。

^{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、代謝物として D 及び F が検出された。

^{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 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。

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) 及び肝臓 (胆管過形成等) に認められた。

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なかった。

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、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、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。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、母体毒性による二次的なものである可能性が考えられた。

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) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 28 に示されている。

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られている。

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うち最小値がラットを用いた 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、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

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 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)
		0、7.5、30、180 ppm	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	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)	
	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 ----- 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 <JMPR> 雄：0、0.7、2.1、7.0 雌：0、0.7、2.4、7.5	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

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

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾ : 投与第 3 週より投与量が 240 ppm に下げられた。

<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

<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
UDS	不定期 DNA 合成

<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	1		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	1		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 45	<0.1 <0.1		
オレンジ (全果) 2001年	1	500 SC	2	30	<0.02		
		1,000 SC			<0.02		
クレマンティヌ (全果) 1997年	1	360 SC	2	60	<0.1		
	2		1	30	<0.1		
			2	15	<0.1		
				30 45	<0.1 <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		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			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		300 WP	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			
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

<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、厚生労働省告示第 499 号）
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 Consulting、未公表
3. ^{14}C 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（オランダ）、2003 年、未公表
4. ^{14}C 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 Life Sciences（英国）、2001 年、未公表
5. ^{14}C 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（GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1988 年、未公表
6. ^{119}Sn 標識シヘキサチンを用いたラットにおける代謝試験（ ^{119}Sn 標識四塩化スズ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（米国）、1970 年、未公表
7. ^{14}C 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（米国）、1980 年、未公表
8. リンゴにおける代謝試験（GLP 対応）：Dow Chemical（米国）、1987 年、未公表
9. ブドウにおける代謝試験（GLP 対応）：Cerexagri Inc.（仏国）、2004 年、未公表
10. 作物残留試験成績：Parago-Sipcam Defensivos Agrícolas S.A.、Huntingdon Life Science Ltd.、Istituto Biologico、Sipcam Research Analysis Unit.、Sipcam SPA Italy、Universidade Federal do Espirito Santo、1990～2004 年、未公表
11. ラットにおける急性経口毒性試験①（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1993 年、未公表
12. ラットにおける急性経口毒性試験②（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre（英国）、1993 年、未公表
13. ラットにおける急性経皮毒性試験①：Pharmatox Forschung und Beratung GmbH（独国）、1982 年、未公表
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 年、未公表
15. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Dow Chemical Company（米国）、1986 年、未公表
16. ウサギにおける眼刺激性試験：Chemical Biology Research Dow Chemical（米国）、1973 年、未公表
17. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Pharmatox GmbH（独国）、1981 年、未公表
18. モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories Europe（英国）、1984 年、未公表

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) : WIL Research Laboratories 社 (米国)、2000 年、未公表
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 社 (独国)、1981 年、未公表
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 Chemical (米国)、1980 年、未公表
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 laboratories (米国)、1977 年、未公表
23. ラット 90 日間神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc (米国)、2000 年、未公表
24. ラット 14 日間鼻部暴露吸入毒性試験 : Shiram Institute for Industrial Research (インド)、1986 年、未公表
25. ウサギ 21 日間経皮毒性試験 (GLP 対応) : Dow Chemical (米国)、1986 年、未公表
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 (GLP 対応) : Dow Chemical Company (米国)、1986 年、未公表
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 年間慢性毒性試験 : The Hine Laboratories, Inc (米国)、1970 年、未公表
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 (米国)、1970 年、未公表
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 Company (米国)、1977 年、未公表
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 Research Laboratories, Inc (米国)、2004 年、未公表
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 Chemical Company (米国)、1981 年、未公表
32. ラットを用いた 1 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Pharmakon Europe (仏国)、1994 年、未公表
33. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験① (GLP 対応) : Dow Chemical Company (米国)、1987 年、未公表
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)、1994 年、未公表
35. ラットにおける催奇形性試験① (GLP 対応) : Dow Chemical Company (米国)、1986 年、未公表
36. ウサギにおける催奇形性試験② (GLP 対応) : Dow Chemical Company (米国)、1986 年、未公表
37. ウサギにおける催奇形性試験③ (GLP 対応) : International Research and Development Corporation (米国)、1986 年、未公表

38. ウサギにおける催奇形性試験④ (GLP 対応) : Dow Chemical Company (米国)、1987年、未公表
39. ウサギを用いた催奇形性試験⑦ (GLP 対応) : Hazleton France (仏国)、1989年、未公表
40. ウサギにおける催奇形性試験⑤ (GLP 対応) : Life Science Research Ltd. (英国)、1990年、未公表
41. ウサギを用いた催奇形性試験⑥ (GLP 対応) : Pharmakon Europe (仏国)、1989年、1994年改訂、未公表
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 (米国)、1987年、未公表
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 (仏国)、1994年、未公表
44. 細菌を用いる復帰突然変異試験① : H&S. Mammalian & Environmental Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical (米国)、1985年、未公表
45. 細菌を用いる復帰突然変異試験② : Pharmakon Research International (仏国)、1996年、未公表
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 (GLP 対応) : Microtest Research Ltd. (英国)、1985年、未公表
47. マウスを用いた小核試験① (GLP 対応) : Health and Environmental Science – Texas Lake Jackson Research Centre Dow (米国)、1985年、未公表
48. マウスを用いた小核試験① (GLP 対応) : Pharmakon Research International (仏国)、1997年、未公表
49. JMPR : "Cyhexatin", Pesticide residues in food - 2005 evaluations. Part II. Toxicological. p.149-188 (2005)
50. JMPR : "Cyhexatin", Pesticide residues in food - 2005 evaluations. Part I. Residues. p.9-40 (2005)
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 1030003 号)
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 1030005 号)
53. The e-Pesticide Manual (14 edn) Ver. 4.0 (British Crop Protection Council) : 202 cyhexatin
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、2009年、未公表
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、2012年、未公表
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 Consulting、未公表

アゾシクロチン及びシヘキサチンに係る食品健康影響評価に関する審議結果
(案) についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成24年12月18日～平成25年1月16日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. 当該2物質のADI値は妥当なものと思います。</p> <p>2. しかし当該化学物質は錫化合物であり、国際的な化学物質管理上、SVHSPに指定されている化学物質の範疇に属するものと思います。</p> <p>3. 従いまして、行政側としては、上記を確認した後、特別な使用方法に限り「使用許可」するけれども、一般的な殺虫剤としての使用は禁止する方向が無難ではないでしょうか。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. ～3. について</p> <p>御意見ありがとうございます。農薬専門調査会では、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ます。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省に伝えます。</p>

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。