

農薬評価書

アゾシクロチン及び シヘキサチン

2013年2月
食品安全委員会

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2月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農業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
- 2012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
- 2013年 2月 4日 第 462 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<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)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三****

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 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）

浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳（座長）

長野嘉介（座長代理）

川口博明

佐々木有

田村廣人

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

八田稔久

増村健一

森田 健

山手丈至

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

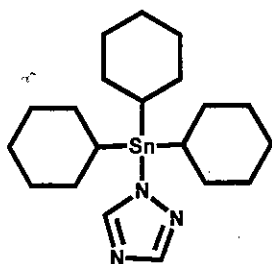
4. 分子式

$C_{20}H_{35}N_3Sn$

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① ^{113}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 $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンを用いた動物体内運命試験(i)

SDラット(一群雄2匹)に $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンを8 mg/kg体重で単回経口投与後、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、 $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンを1 mg/kg体重で投与し、48時間後にと殺した。

投与48時間までに、糞中に77~80%TAR、尿中に9~12%TARが排泄され、胃腸管に4%TAR、その他の組織に3.4%TARが残留した。血中放射能濃度は、投与4時間後が最も高かった(0.22 $\mu\text{g/g}$)。組織における放射能濃度は、投与24時間後に腎臓で最高濃度(1.14 $\mu\text{g/g}$)を示した以外は、どの採取時間においても肝臓で最も高かった(投与4時間後で1.2 $\mu\text{g/g}$)。投与240時間後では血液、肝臓及び腎臓中放射能濃度はそれぞれ0.22、0.11及び0.22 $\mu\text{g/g}$ であった。その他の組織では、いずれの採取時間も低濃度であった。(参照3)

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、よるめき歩行、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、よるめき歩行、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)

12. 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)

13. 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 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	4~2,500 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ ν - τ (+S9) 2,500 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ ν - τ (-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.1~5,000 $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ ν - τ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>TK</i> ^{+/+})	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 $\mu\text{g}/\text{mL}$	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
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
	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
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2月

食品安全委員会

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
- 2012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
- 2013年 2月 4日 第 462 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<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)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 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)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

松本清司

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

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

<第 20 回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第 88 回農業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

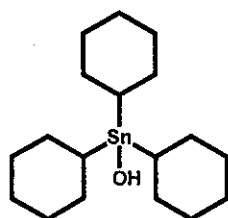
4. 分子式

$C_{18}H_{34}OSn$

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	
	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 (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。

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）。