

分科会 報告品目 (農薬関係)

- ・1,3-ジクロロプロペン(暫定基準の見直し+適用拡大) 1-1 ~ 1-105

- ・アゾシクロチン及びシヘキサチン
(暫定基準の見直し+インポートトレランス申請) 2-1 ~ 2-112

- ・エトキシキン(暫定基準の見直し+魚介類) 3-1 ~ 3-85

- ・シプロジニル(暫定基準の見直し+インポートトレランス
申請+魚介類) 4-1 ~ 4-97

- ・セファゾリン(暫定基準の見直し+意見聴取) 5-1 ~ 5-42

- ・モネンシン(暫定基準の見直し) 6-1 ~ 6-67

- ・モリネート(暫定基準の見直し+魚介類) 7-1 ~ 7-85

各剤について

- ・ 諮問書 (厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ)
- ・ 評価書 (食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ)

と2文書がございます。

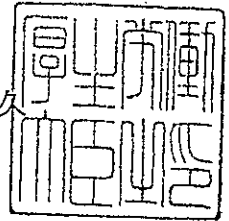




厚生労働省発食安1011第3号
平成25年10月11日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

1, 3-ジクロロプロペン

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年10月11日付け厚生労働省発食安1011第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく1, 3-ジクロロプロペンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

1,3-ジクロロプロペン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：1,3-ジクロロプロペン [1,3-dichloropropene (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

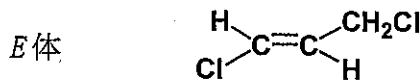
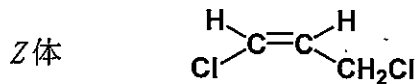
土壌くん蒸用に使用される殺虫剤（殺線虫剤）である。線虫の酵素の求核反応中心（チオール基、アミノ基及び水酸基等のグループ）と化学結合し、酵素活性を阻害することにより殺線虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*EZ*)-1,3-dichloropropene (IUPAC)

1,3-dichloro-1-propene (CAS)

(4) 構造式及び物性



Z体/E体=1.5~1.1/1.0

分子式	C ₃ H ₄ Cl ₂
分子量	110.97
水溶解度	Z体 2.45 g/L (20°C) E体 2.52 g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = Z体 1.82 (フラスコ振とう法) (20°C) E体 2.1 (HPLC法) (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

国内での使用方法

(1) 97% 1,3-ジクロロプロペン油剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用方法	1,3-ジクロ プロペンを 含む農薬の 総使用回数
はくさい レタス、非結球レタス こまつな ほうれんそう キャベツ パセリ、みつば きゅうり、すいか いちご、トマト ミニトマト メロン、かぼちゃ なす、ピーマン とうがらし類 まくわうり、だいこん はつかだいこん にんじん、かぶ ごぼう、かんしょ てんさい こんにゃく、さといも らっかせい しょうが、やまのいも みょうが(花穂) みょうが(茎葉) ねぎ、しそ しそ(花穂) バジル、うど 食用ぎく オクラ、にがうり もりあざみ らっきょう みずな さやいんげん チンゲンサイ にら つるむらさき	ネブセンチュウ ネバセンチュウ コガネシジミ類幼虫	15～20 L/10a (1穴当 たり1.5～ 2mL)	作付 10～15日 前まで	1回	1) 全面処理 耕起整地 後、縦横 30cm 間隔の 基盤の目に 切り千鳥状 に深さ 15～ 20cm に所定 量の薬液を 注入し直ち に覆土鎮圧 する。 2) 作条処理 は種又は植 付前にあら かじめ予定 された溝に 30cm 間隔に 所定量の薬 液を注入し 直ちに覆土 鎮圧する。	1回

(1) 97% 1,3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
うり類 (漬物用)	センチュウ類 コガエンシ類幼虫	15~20L/10a (1穴当たり 1.5~2mL)	作付の 10~15日 前まで	1回	1) 全面処理 耕起整地後、縦横 30cm 間隔の 基盤の目に切り 千鳥状に深さ 15~20cm に所 定量の薬液を注 入し直ちに覆土 鎮圧する。 2) 作条処理 は種又は植付 前にあらかじめ 予定された 溝に 30cm 間隔 に所定量の薬液 を注入し直ちに 覆土鎮圧する。	1回
だいず えだまめ	ダイズシスト センチュウ	20L/10a (1穴当たり 2mL)				
	ネコブセンチュウ ネグサレセンチュウ	15~20L/10a (1穴当たり 1.5~2mL)				
ばれいしょ	ネコブセンチュウ ネグサレセンチュウ	15~20L/10a (1穴当たり 1.5~2mL)				
	シヤクイ シストセンチュウ	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				
	青枯病 そうか病					
茶	ネコブセンチュウ	20L/10a (1穴当たり 2mL)			全面処理 耕起整地後、縦 横 30cm 間隔の 基盤の目に切り 千鳥状に深さ 15~20cm に所 定量の薬液を注 入し直ちに覆土 鎮圧する。	

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
にんじん	しみ腐病	30L/10a (1穴当たり 3mL)	作付の 10~15 日前	1回	耕起整地後、 30cm間隔のフ リ状に深さ約 15cmに所定量 を注入し、直ち に覆土し、ホ ルソ、ビニール等 で被覆する。	1回
	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
ごぼう	黒あざ病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	つる割病 黒点根腐病					
すいか	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	黒点根腐病 えそ斑点病 つる割病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
メロン	パーテイリウム黒点病	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ					
だいこん	黄化病 根くびれ病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	苗立枯病 (リゾクニア菌)					
はくさい	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
キャベツ	萎凋病 ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
なす	つる割病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
トマト ミニトマト	立枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
きゅうり	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
ピーマン とうがらし 類	立枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
かぼちゃ	萎凋病 ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
ほうれんそ う	立枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
しょうが	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)	作付の 10~15 日前	1回	耕起整地後、 30cm 間隔のチ ドリ状に深さ 約 15cm に所 定量を注入 し、直ちに覆 土し、ポリエチ レン、ビニール等で 被覆する。	1回
	根茎腐敗病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
ばれいしょ	そうか病 青枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
かんしょ	立枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
さといも	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
やまのいも	根腐病 褐色腐敗病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	炭疽病					
いちご	萎黄病 ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ					
こんにやく	根腐病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
	白絹病					
ねぎ						
みょうが (花穂) みょうが (茎葉) にがうり 葉しょうが	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
オクラ	苗立枯病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				
セルリー	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	萎黄病	30L/10a (1穴当たり 3mL)				

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤 (つづき)

作物名	適用 雑草名	使用 時期	使用量	本剤の 使用 回数	使用方法	1,3-ジクロ ロペンを含 む農薬の総 使用回数
にんじん、ごぼう、 かぼちゃ、ほうれんそう しょうが、ばれいしょ かんしょ、だいこん、 はくさい、なす、 さといも、やまのいも、 こんにゃく、 みょうが(花穂)、 みょうが(茎葉)、オクラ にがうり、葉しょうが すいか、メロン、キャベ ツ、トマト、ミニトマト、 きゅうり、ピーマン、 とうがらし類、いちご、 ねぎ、セルリー	一年生 雑草	作付の 10~15 日前	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)	1回	耕起整地後、 30cm間隔のチ ドリ状に深さ 約15cmに 2~3mLずつ 注入し、直ち に覆土し、 ポリエチレン、ビニ ール等で被覆 する。	1回

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
しょうが	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、30 cm 間隔の千鳥状に深さ約12~15 cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	根茎腐敗病 立枯病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
ごぼう	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種の30日前まで			
	萎凋病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
ねぎ わけぎ あさつき	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの30日前まで			
	萎凋病 黒腐菌核病 白絹病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
ふき	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	植付けの30日前まで			
	半身萎凋病 一年生雑草	30L/10 a (1穴当たり 3mL)				
トマト ミニトマト	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの21日前まで			
	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	40L/10 a (1穴当たり 4mL)				
	萎凋病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
だいこん	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの21日前まで			
	根こぶ病	30L/10 a (1穴当たり 3mL)				
	萎黄病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
だいこん	センチュウ類	20~30L/10 a (1 穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの14日前まで (砂質土)	1 回	圃場を耕起・整地した後、30 cm間隔の千鳥状に深さ約12~15 cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土鎮圧する。 薬剤処理 7日後にガス抜き作業を行う。	1 回
	根こぶ病	30L/10 a (1 穴当たり 3mL)				
	萎黄病 一年生雑草	30~40L/10 a (1 穴当たり 3~4mL)				
すいか	センチュウ類	20~30L/10 a (1 穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの21日前まで	1 回	圃場を耕起・整地した後、30 cm間隔の千鳥状に深さ約12~15 cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土鎮圧する。 薬剤処理 7~14日後にガス抜き作業を行う。	1 回
	つる割病 一年生雑草	30~40L/10 a (1 穴当たり 3~4mL)				
メロン	センチュウ類	20~30L/10 a (1 穴当たり 2~3mL)	は種又は植付けの30日前まで	1 回	圃場を耕起・整地した後、30 cm間隔の千鳥状に深さ約12~15 cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土鎮圧する。 薬剤処理 7~14日後にガス抜き作業を行う。	1 回
	つる割病 一年生雑草	30~40L/10 a (1 穴当たり 3~4mL)				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
ほうれんそう	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種の 30日前 まで	1回	圃場を耕起・整地した後、30cm間隔の千鳥状に深さ約12~15cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土し、ホリワリ、ビニール等で被覆する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	萎凋病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
	苗立枯病 (ピシウム菌)	40L/10 a (1穴当たり 4mL)				
かぶ	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種の 21日前 まで			
	根こぶ病	30L/10 a (1穴当たり 3mL)				
	萎黄病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
たまねぎ	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又 は植付 けの14 日前 まで			
	乾腐病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
にんにく	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又 は植付 けの30 日前 まで			
	乾腐病 紅色根腐病 一年生雑草	30L/10 a (1穴当たり 3mL)				
茶	センチュウ類	20~30L/10 a (1穴当たり 2~3mL)	は種又 は植付 けの21 日前 まで			
	白紋羽病 一年生雑草	30~40L/10 a (1穴当たり 3~4mL)				
	苗根腐病	50L/10 a (1穴当たり 5mL)				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
らっきょう	センチュウ類	20～30L/10a (1穴当たり 2～3mL)	は種又は 植付けの 21日前 まで	1回	圃場を耕起・整地した後、30cm間隔の千鳥状に深さ約12～15cmの穴をあけ、所定量を注入し、直ちに覆土鎮圧する。薬剤処理7～14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	黒腐菌核病 根腐病 乾腐病 一年生雑草	30～40L/10a (1穴当たり 3～4mL)				
キャベツ	センチュウ類	20～30L/10a (1穴当たり 2～3mL)				
	パーティリウム萎凋病	40L/10a (1穴当たり4mL)				
	萎黄病 根こぶ病 菌核病 一年生雑草	30～40L/10a (1穴当たり 3～4mL)				
はくさい	センチュウ類	20～30L/10a (1穴当たり 2～3mL)				
	萎黄病 根こぶ病	30～40L/10a (1穴当たり 3～4mL)				
	黄化病	30L/10a (1穴当たり3mL)				
	一年生雑草	30～40L/10a (1穴当たり 3～4mL)				
いちご	センチュウ類	20～30L/10a (1穴当たり 2～3mL)				
	疫病	30L/10a (1穴当たり3mL)				
	萎黄病 炭疽病 一年生雑草	30～40L/10a (1穴当たり 3～4mL)				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)	は種又は 植付けの 21日前 まで	1回	圃場を耕起・ 整地した後、 30cm間隔の千 鳥状に深さ約 12~15cmの穴 をあけ、所定 量を注入し、 直ちに覆土鎮 圧する。 薬剤処理 7~14日後に ガス抜き作業 を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				
にんじん	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	萎凋病 しみ腐病 一年生雑草	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				
なす	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	萎凋病 一年生雑草	30L/10a (1穴当たり3mL)				
こんにゃく	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	乾腐病 根腐病 白絹病 一年生雑草	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				
やまのいも	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	褐色腐敗病 一年生雑草	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				
レタス 非結球レタス	センチュウ類	20~30L/10a (1穴当たり 2~3mL)				
	根腐病 一年生雑草	30~40L/10a (1穴当たり 3~4mL)				

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・1,3-ジクロロプロペン (Z体及びE体)

② 分析法の概要

試料に水及び *n*-ヘキサンを加え、Dean-Stark 蒸留装置を用いて加熱還流する。留出した *n*-ヘキサン及び水に塩化ナトリウムを加えて *n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルを加えて振とう、又はフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 1,3-ジクロロプロペン (Z体) : 0.0005~0.03 ppm

1,3-ジクロロプロペン (E体) : 0.0005~0.04 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた1,3-ジクロロプロペンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 2 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.02 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められた。しかし、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。

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、1,3-ジクロロプロペンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどうに、EU においてにんじん、にんにく等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

1,3-ジクロロプロペン (E-異性体) 及び 1,3-ジクロロプロペン (Z-異性体) とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質として 1,3-ジクロロプロペン (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで 1,3-ジクロロプロペンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI ^{注)}
国民平均	0.4
幼小児 (1~6 歳)	0.7
妊婦	0.3
高齢者 (65 歳以上)	0.4

注) TMDI 基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農作物	試験 回数	試験条件					最大残留量 ¹⁾ (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E-体/Z-体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	使用時期		
はつかだいこん (根部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	42日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					41日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
だいこん(つまみ菜) (莖葉部)	1	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	20日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
だいこん(間引き菜) (莖葉部)	1	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	25日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
かぶ (根部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	76日	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					78日	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
かぶ (葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	76日	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					78日	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
かぶ (根部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	59日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					62日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
かぶ (葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	59日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					62日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
かぶ (根部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	57日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					48日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
かぶ (葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	57日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					48日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
はくさい (莖葉部)	2	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	110日	作付の10日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					97日	-	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
はくさい (莖葉部)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	110日	作付の10日前処理	圃場A:<0.02(H)	圃場A:<0.01/<0.01
					97日	-	圃場B:<0.02(H)	圃場B:<0.01/<0.01
はくさい (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	77日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					125日	作付の16日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
はくさい (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	87日	作付の12日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					78日	作付の9日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
キャベツ (葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	176日	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					86日	作付の16日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
キャベツ (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	71日	作付の13日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					69日	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
こまつな (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	34日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					34日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
こまつな (莖葉部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	56日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					62日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
みずな (莖葉部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	65日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					65日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ちんげんさい (莖葉部)	2	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	37日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					31日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ごぼう (根部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	190日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					166日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
ごぼう (根部)	2	92%油剤	30L, 30.8L/10a 土壌かん注	1回	184日	作付の15日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					184日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
レタス (莖葉部)	3	92%油剤	土壌かん注	1回	55日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					63日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
					63日	作付の18日前処理	圃場C:<0.002(H)	圃場C:<0.001/<0.001
食用ぎく (花)	2	92%油剤	31.2, 28.3L/10a 土壌かん注	1回	113日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					112日	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
ふき (葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	138日	作付の35日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					115日	作付の31日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
もりあざみ (根部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	126日	作付の15日前処理	圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025
					126日	作付の15日前処理	圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025
たまねぎ (鱗茎)	2	40%油剤	46.2, 40L/10a 土壌かん注	1回	194, 201, 208日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					185, 192, 199日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
たまねぎ (鱗茎)	2	40%油剤	46.6, 40L/10a 土壌かん注	1回	201, 208, 215日	作付の21日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					185, 192, 199日	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ねぎ (莖葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	182日	作付の21日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					146日	作付の31日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ねぎ(根深ねぎ) (莖葉部)	1	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	176日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
ねぎ(葉ねぎ) (莖葉部)	1	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	77日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
にんにく (鱗茎)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	292日	作付の28日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					239日	作付の28日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
にら (莖葉部)	2	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	118日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					113日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
らっきょう (鱗茎)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	305日	作付の24日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					292日	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
らっきょう (鱗茎)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	299日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(H)	圃場A:<0.001/<0.001
					292日	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(H)	圃場B:<0.001/<0.001
にんじん (根部)	3	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	166, 234日	作付の16日前処理	圃場A:<0.07(H)	圃場A:<0.03/<0.04
					134, 197日	作付の20日前処理	圃場B:<0.07	圃場B:<0.03/<0.04
					186日	作付の17日前処理	圃場C:<0.07	圃場C:<0.03/<0.04
にんじん (根部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	143日	作付の27日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					147日	作付の28日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E-体/Z-体】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			使用時期
にんじん (根菜)	3	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	153日	作付の24日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					118日	作付の11日前処理	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					122日	作付の8日前処理	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
にんじん (根菜)	3	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	153日	作付の24日前処理	圃場A:<0.02(#)	圃場A:<0.01/<0.01
					118日	作付の11日前処理	圃場B:<0.02(#)	圃場B:<0.01/<0.01
					122日	作付の8日前処理	圃場C:<0.02(#)	圃場C:<0.01/<0.01
にんじん (根菜)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	146日	作付の20日前処理	圃場A:<0.01(#)	圃場A:<0.005/<0.005
					146日	作付の14日前処理	圃場B:<0.01(#)	圃場B:<0.005/<0.005
にんじん (根菜)	4	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	118日	作付の13日前処理	圃場A:<0.006(#)	圃場A:<0.003/<0.003
					114日	作付の12日前処理	圃場B:<0.005(#)	圃場B:<0.003/<0.003
					118日	作付の13日前処理	圃場C:<0.002(#)	圃場C:<0.001/<0.001
					160日	作付の16日前処理	圃場D:<0.002(#)	圃場D:<0.001/<0.001
パセリ (葉菜部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	136日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					115日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
セルリー (葉菜部)	2	92%油剤	30, 20L/10a 土壌かん注	1回	123日	作付の10日前処理	圃場A:<0.004(#)	圃場A:<0.002/<0.002
					150日	作付の10日前処理	圃場B:<0.004(#)	圃場B:<0.002/<0.002
みつば (葉菜部)	2	92%油剤	30, 20L/10a 土壌かん注	1回	151日	作付の13日前処理	圃場A:<0.005(#)	圃場A:<0.002/<0.0025
					283日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
トマト (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	71, 84日	作付の18日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002
					65, 73日	作付の17日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
トマト (果実)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	74日	作付の27日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					74日	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
トマト (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	96日	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					92日	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
トマト (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	76日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					58日	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
ピーマン (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	103日	作付の13日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					52日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
ピーマン (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	59日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					66日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
なす (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	54, 76日	作付の19日前処理	圃場A:<0.004(#)	圃場A:<0.002/<0.002
					71, 84日	作付の18日前処理	圃場B:<0.004(#)	圃場B:<0.002/<0.002
なす (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	111日	作付の15日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					42日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
なす (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	64日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					35日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
きゅうり (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	52, 77日	作付の15日前処理	圃場A:<0.07(#)	圃場A:<0.03/<0.04
					65, 76, 88日	作付の15日前処理	圃場B:<0.07(#)	圃場B:<0.03/<0.04
きゅうり (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	54, 63, 75日	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					67, 78, 88日	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
きゅうり (果実)	1	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	83, 89, 119日	作付の8日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					83, 89, 119日	作付の8日前処理	圃場A:<0.02(#)	圃場A:<0.01/<0.01
きゅうり (果実)	1	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	54, 69, 84日	作付の21日前処理	圃場A:<0.004(#)	圃場A:<0.002/<0.002
					59日	作付の19日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
きゅうり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	36日	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
					55日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
きゅうり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	50日	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
					49日	作付の11日前処理	圃場A:<0.003(#)	圃場A:<0.001/<0.002
かぼちゃ (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	86日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					85日	作付の16日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
かぼちゃ (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	86日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					77日	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
しろり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	84日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					59日	作付の15日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
しろり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	70日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					77日	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
すいか (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	94日	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					114日	作付の22日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
すいか (果実)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	104日	作付の25日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					96日	作付の15日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
すいか (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	92日	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					90日	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
すいか (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	87日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					91日	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
メロン (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	112日	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					113日	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
メロン (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	104日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					119日	作付の18日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
メロン (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	106日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					87日	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001
まくわうり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	90日	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001
					83日	作付の23日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001

農作物	試験圃数	試験条件					最大残留量 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E-体/Z-体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	使用時期		
にがうり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	50, 57日	作付の14日前処理	圃場A:<0.003(μ)	圃場A:<0.001/<0.002
					72, 79日	作付の15日前処理	圃場B:<0.003(μ)	圃場B:<0.001/<0.002
ほうれんそう (莖葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	89日	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					72日	作付の29日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ほうれんそう (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	75日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					48日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
ほうれんそう (莖葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	77日	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					71日	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
おくら (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	79, 86日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					118, 125日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
菜しようが (塊茎)	2	52%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	87日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					90日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
しょうが (球茎)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	136日	作付の15日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					140日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
しょうが (球茎)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	210日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					194日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
さやいんげん (さや)	2	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	73日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					74日	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
えだまめ (まめ)	1	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	75日	作付の13日前処理	圃場A:<0.02(μ)	圃場A:<0.01/<0.01
えだまめ (まめ)	1	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	75日	作付の13日前処理	圃場A:<0.02(μ)	圃場A:<0.01/<0.01
えだまめ (さや)	1	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	127日	作付の17日前処理	圃場A:<0.004(μ)	圃場A:<0.002/<0.002
えだまめ (まめ)	1	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	127日	作付の17日前処理	圃場A:<0.004(μ)	圃場A:<0.002/<0.002
えだまめ (まめ)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	124日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					100日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
えだまめ (さや)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	124日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					100日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
えだまめ (さやとまめ)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	88日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					105日	作付の24日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
うど (軟白茎)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	278日	作付の17日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					278日	作付の17日前処理	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
つるむらさき (莖葉部)	1	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1回	30, 44, 58日	作付の14日前処理	圃場A:<0.001**	圃場A:-/-
					29, 43, 57日	作付の14日前処理	圃場B:<0.001**	圃場B:-/-
いちご (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	237日	作付の17日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002
					206日	作付の22日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
いちご (果実)	2	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1回	206, 209, 213日	作付の10日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002
					126, 140, 151日	作付の29日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
いちご (果実)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1回	206, 209, 213日	作付の10日前処理	圃場A:<0.004(μ)	圃場A:<0.002/<0.002
					126, 140, 151日	作付の29日前処理	圃場B:<0.004(μ)	圃場B:<0.002/<0.002
いちご (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	152, 165日	作付の11日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					164, 166日	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
いちご (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	170日	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					224日	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
茶 (荒茶)	2	40%油剤	50L/10a 土壌かん注	1回	410日	作付の27日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					423日	作付の23日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
茶 (浸出液)	2	40%油剤	50L/10a 土壌かん注	1回	410日	作付の27日前処理	圃場A:<0.034	圃場A:<0.017/<0.017
					423日	作付の23日前処理	圃場B:<0.034	圃場B:<0.017/<0.017
みょうが (花穂)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1回	203日	作付の13日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					197日	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
しそ (葉部)	2	92%油剤	33, 30, 5L/10a 土壌かん注	1回	85日	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001
					41日	作付の9日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001
しそ (花穂)	2	92%油剤	29, 40L/10a 土壌かん注	1回	55日	作付の15日前処理	圃場A:<0.005(μ)	圃場A:<0.0025/<0.0025
					47日	作付の10日前処理	圃場B:<0.005(μ)	圃場B:<0.0025/<0.0025

*97%油剤は、中央値管理上の表記であり、抄録の作物残留試験で記載されている92%油剤と同一の組成である。

**E-体、Z-体の含量を測定。

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、1,3-ジクロロプロペン (E-体) 及び1,3-ジクロロプロペン (Z-体) の和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における審査評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (μ)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
らっかせい	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
ばれいしょ	0.01		申			<0.002, <0.002
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
かんしょ	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
やまいも(長いもをいう。)	0.01		申			<0.002, <0.002
こんにゃくいも	0.01		申			<0.002, <0.002
てんさい	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01		申			<0.002, <0.002
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01		申			<0.002, <0.002
かぶ類の根	0.01		申			<0.002, <0.002
かぶ類の葉	0.01		申			<0.002, <0.002
はくさい	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
キャベツ	0.01		申			<0.002, <0.002
こまつな	0.01		申			<0.002, <0.002
きょうな	0.01		申			<0.002, <0.002
チンゲンサイ	0.01		申			<0.002, <0.002
ごぼう	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#), <0.002(#)
その他のきく科野菜	0.01		申			<0.002, <0.002(ふき)
たまねぎ	0.01		申			<0.002(#), <0.002 <0.002(根深ねぎ) /<0.002(葉ねぎ)
ねぎ(リーキを含む。)	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
にんにく	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
にら	0.01		申			<0.002, <0.002
わけぎ	0.01		申			(根深ねぎ、葉ねぎ参照)
その他のゆり科野菜	0.01		申			<0.002, <0.002(らっきょう)
にんじん	0.01		申			<0.002, <0.002
パセリ	0.01		申			<0.002, <0.002
セロリ	0.01		申			<0.004(#), <0.004(#)
みつば	0.01		申			<0.005(#), <0.002
トマト	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
ピーマン	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
なす	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
その他のなす科野菜	0.01		申			(ピーマン参照)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01		申			<0.002, <0.002
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
しろりり	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
すいか	0.01		申			<0.002, <0.002
メロン類果実	0.01		申			<0.002, <0.002
まくわうり	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
その他のうり科野菜	0.01		申			<0.003(#), <0.003(#)(にかうり)
ほうれんそう	0.01		申			<0.002, <0.002
オクラ	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
しょうが	0.01		申			<0.002, <0.002
未成熟いんげん	0.01		申			<0.002, <0.002
えだまめ	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
その他の野菜	0.01		申			<0.02, <0.02(うど)
いちご	0.01		申			<0.002(#), <0.002(#)
その他のハーブ	0.01		申			<0.005(#), <0.005(#) (しその花穂)
ミネラルウォーター類	0.02	0.02		0.02 ^{注)}		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
注)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定(Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービ
ス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価す
るための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起ささない濃度を示す。

1,3-ジクロロプロペン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.01	0.6	0.3	0.5	0.6
らっかせい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.4	0.2	0.4	0.3
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.01	0.1	0.1	0.1	0.2
かんしょ	0.01	0.2	0.2	0.1	0.2
やまいも (長いもをいう。)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
こんにやくいも	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
てんさい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.01	0.5	0.2	0.3	0.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の根	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.01	0.3	0.1	0.2	0.3
キャベツ	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
ごまつな	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
きょうな	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ごぼう	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.0
その他のきく科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.01	0.3	0.2	0.3	0.2
ねぎ (リーキを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
にんにく	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
わけぎ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
にんじん	0.01	0.2	0.2	0.3	0.2
パセリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
ピーマン	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
なす	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のなす科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.01	0.2	0.1	0.1	0.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
しろうり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.01	0.0	0.0	0.00	0.0
まくわうり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
オクラ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
いちご	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
計		4.2	2.3	3.6	4.4
ADI比 (%)		0.4	0.7	0.3	0.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和25年 3月10日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 2月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準
設定依頼（適用拡大：レタス、ほうれんそう等）
平成20年 3月 3日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に
係る食品健康影響評価について要請
平成23年11月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準
設定依頼（適用拡大：みずな、チンゲンサイ等）
平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価
について通知
平成25年10月11日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成25年10月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

1,3-ジクロロプロペン

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.01
らっかせい	0.01
ばれいしょ	0.01
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01
かんしょ	0.01
やまいも(長いもをいう。)	0.01
こんにやくいも	0.01
てんさい	0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01
かぶ類の根	0.01
かぶ類の葉	0.01
はくさい	0.01
キャベツ	0.01
こまつな	0.01
きょうな	0.01
チンゲンサイ	0.01
ごぼう	0.01
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.01
その他のきく科野菜 ^{注1)}	0.01
たまねぎ	0.01
ねぎ(リーキを含む。)	0.01
にんにく	0.01
にら	0.01
わけぎ	0.01
その他のゆり科野菜 ^{注2)}	0.01
にんじん	0.01
パセリ	0.01
セロリ	0.01
みつば	0.01
トマト	0.01
ピーマン	0.01
なす	0.01
その他のなす科野菜 ^{注3)}	0.01
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01
しろりり	0.01
すいか	0.01
メロン類果実	0.01
まくわうり	0.01
その他のうり科野菜 ^{注4)}	0.01
ほうれんそう	0.01
オクラ	0.01
しょうが	0.01
未成熟いんげん	0.01
えだまめ	0.01
その他の野菜 ^{注5)}	0.01
いちご	0.01
その他のハーブ ^{注6)}	0.01
ミネラルウォーター類	0.02

※今回基準値を設定する1,3-ジクロロプロペンとは、1,3-ジクロロプロペン(E-体)及び1,3-ジクロロプロペン(Z-体)の和をいう。

注1)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注3)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びびなす以外のものをいう。

注4)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろりり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

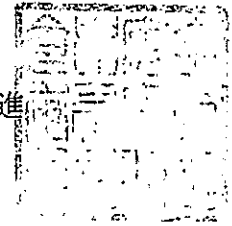
注5)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

府 食 第 1 2 4 号
平成 25 年 2 月 18 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303012 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 1,3-ジクロロプロペンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

1,3-ジクロロプロペンの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

1,3-ジクロロプロペン

2013年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット.....	11
(2) マウス.....	15
(3) エポキシ化の検討試験.....	16
(4) 吸入暴露における動物体内運命試験(ラット).....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) レタス及びほうれんそう.....	18
(2) だいず.....	19
(3) てんさい.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌中運命試験.....	21
(3) 土壌吸着試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験①.....	22
(3) 水中光分解試験②.....	22
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	25

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③.....	27
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット)④.....	27
(6) 5週間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	27
(7) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	28
(8) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	29
(9) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	30
(10) 90日間亜急性吸入毒性試験(マウス).....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	31
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③.....	32
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、吸入暴露).....	33
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	33
(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露).....	34
(8) 18か月間発がん性試験(マウス).....	35
(9) 2年間発がん性試験(マウス).....	35
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考資料〉.....	36
(2) 2世代繁殖試験(ラット、吸入暴露).....	36
(3) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)①.....	37
(4) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)②.....	37
(5) 発生毒性試験(ウサギ、吸入暴露).....	38
13. 遺伝毒性試験.....	38
14. その他の試験.....	40
(1) 哺乳類細胞におけるGST活性測定.....	40
(2) <i>in vitro</i> DNA結合試験.....	41
(3) ラット及びマウスにおける腫瘍形成機序の検討.....	41
(4) ラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験.....	43
(5) マウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験.....	44
III. 食品健康影響評価.....	46

・別紙 1：代謝物/分解物略称	53
・別紙 2：検査値等略称	54
・別紙 3：作物残留試験成績	55
・参照	74

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関係ー

- 1950年 3月 10日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（1,3-ジクロロプロペンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ーポジティブリスト制度及び適用拡大作物の残留基準設定関係ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2008年 2月 19日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス、ほうれんそう等）
- 2008年 3月 3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0303012号）、関係書類の接受（参照4、5）
- 2008年 3月 6日 第229回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 7月 1日 第17回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 3月 30日 追加資料受理（参照6、7、9～15）
- 2010年 12月 6日 第4回農薬専門調査会評価第四部会
- 2011年 11月 7日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みずな、チンゲンサイ等）
- 2011年 11月 18日 追加資料受理（参照16）
- 2012年 3月 29日 追加資料受理（参照17、18）
- 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 10日 第457回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 11日 から2013年1月9日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 1月 25日 第90回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 2月 14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 18日 第463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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

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

(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
根岸友惠
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)
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
根岸友惠
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)	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

<第90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

殺虫剤「1,3-ジクロロプロペン」(CAS No. 542-75-6) について、農薬抄録等を用いて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)、植物体内運命(レタス、ほうれんそう等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、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)、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、1,3-ジクロロプロペン投与による影響は、主に胃(前胃扁平上皮過形成、角化亢進)、膀胱(移行上皮過形成)及び血液(貧血)に認められた。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められたが、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。

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2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 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：1,3-ジクロロプロペン

英名：1,3-dichloropropene (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*EZ*)-1,3-ジクロロプロペン

英名：(*EZ*)-1,3-dichloropropene

CAS (No.542-75-6)

和名：1,3-ジクロロ-1-プロペン

英名：1,3-dichloro-1-propene

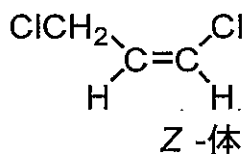
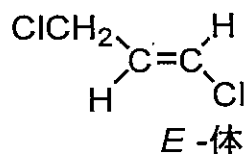
4. 分子式

$C_3H_4Cl_2$

5. 分子量

111.0

6. 構造式



Z -体/ E -体=1.5~1.1/1.0

7. 開発の経緯

1,3-ジクロロプロペンは、土壌くん蒸用に使用される殺虫剤(殺線虫剤)であり、線虫の酵素の求核反応中心(チオール基、アミノ基及び水酸基等のグループ)と化学結合をすることにより酵素活性を阻害すると考えられている。日本では1950年に初回農薬登録された。諸外国ではアルジェリア、オーストラリア及びベルギー等、32カ国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請(レタス、ほうれんそう等)に伴う基準値設定の要請がなされている。

本剤原体には、当初安定化剤としてエピクロロヒドリン¹が添加されていたが、後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在エピクロロヒドリンは含まれていない。

¹ IARCによる発がん性分類で「グループ 2A」に分類されている物質。（参照 8）

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2010 及び 2011 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 8~18)

各種運命試験 [II. 1~4] は、1,3-ジクロロプロペンの全ての炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン」という。)、 ^{13}C で標識したもの (以下「 ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン」という。) 又は四つの水素原子全てを重水素 (deuterium) で標識したもの (以下「 D_4 -1,3-ジクロロプロペン」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はジクロロプロペンに換算した。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

Fischer ラット (一群雌 3~6 匹) に ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン (Z 体/ E 体 = 1.3/1.0) のコーンオイル懸濁液又はマイクロカプセル化した非標識体 (Z 体/ E 体 = 1.1/1.0) のコーンオイル懸濁液を 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 1 時間にわたって経時的に血液を採取して、異性体別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。

いずれの投与群においても、血中濃度は投与後 10 分以内に T_{\max} に到達し、投与後 40 分以内に C_{\max} の 10 分の 1 未満に低下した。従来のコーンオイル懸濁液と比較して、マイクロカプセル化由来の 1,3-ジクロロプロペンの血中濃度は一貫して高く、吸収が速いことが確認された。 Z 体と E 体との比較では、 E 体の血中濃度が Z 体よりも一貫して高かった。

さらに、前述と同様の投与を行ったラットの頸静脈に中空ファイバー製プローブを埋め込み、連続的に血中濃度がモニターされた。その結果、 ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン及びマイクロカプセル化した非標識体の $T_{1/2}$ (α 相) は、それぞれ 4.7 及び 6.1 分、 $T_{1/2}$ (β 相) はそれぞれ 43 及び 29 分であった。(参照 18)

表1 薬物動態学的パラメータ

標識体		¹³ C-1,3-ジクロロプロペン		非標識体(マイクロカプセル ²)	
投与量(mg/kg 体重)		25		25	
異性体		Z体	E体	Z体	E体
T _{max} (min)		10	10	5	3
C _{max} (μg/L)		78	279	127	286
T _{1/2} (min)	α相	3.1	3.5	3.7	2.8
	β相	40	32	37	27
AUC (min・μg/L)		1,070	3,740	1,340	4,280

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス²中放射能の合計から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、単回投与で約 80~95%、反復投与で約 96%と算出された。(参照 18)

② 分布

Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=53.3%/43.0%) を 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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 48 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、分布は雌雄で類似し、雌雄とも前胃及び膀胱で高かった(前胃:1.07~1.14 μg/g、膀胱:0.78~1.15 μg/g)。(参照 18)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	投与 48 時間後
雄	前胃(1.14)、膀胱(0.78)、皮膚(0.41)、脾臓(0.39)、肝臓(0.37)、心臓(0.30)、腎臓(0.26)、血液(0.24)
雌	膀胱(1.15)、前胃(1.07)、脾臓(0.33)、卵巣(0.30)、肝臓(0.29)、心臓(0.24)、血液(0.20)、腎臓(0.17)、皮膚 (0.15)

③ 代謝

a. 代謝-1

排泄試験[1. (1)④ a.]における投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。

尿中における主要代謝物は D (メルカプツール酸抱合体) で、ほかには E (D

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)。

のスルホキシド体) 及び F (D のスルホン体) が検出された。糞中からは、代謝物の分離及び同定のために必要な量の放射能が検出されなかった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路は、グルタチオン抱合を経て、そのスルホキシド体及びスルホン体が生成され尿から排泄される経路、他にはいくつかの反応を経て、CO₂として呼気中から排泄される経路と考えられた。(参照 18)

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	代謝物
単回経口 投与	5	雄	尿	D(22.7)、E(6.0)、F(7.4)
			糞	—
		雌	尿	D(14.3)、E(4.3)、F(4.8)
			糞	—
反復経口 投与	5	雄	尿	D(28.5)、E(8.2)、F(5.8)
			糞	—
		雌	尿	D(25.5)、E(6.7)、F(7.1)
			糞	—

—: 検出されず

b. 代謝-2

排泄試験[1. (1)④ b.]における投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、Fischer ラット (雄 2 匹) に D₄-1,3-ジクロロプロペンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 9 時間における尿及び糞試料を採取して、代謝物のさらなる検討が行われた。

尿及び糞中の代謝物は表 4 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の E、2,3-DMC 及び 3,3-DMC が検出された。50 mg/kg 体重投与群の糞中では 5%TAR を超える代謝物は検出されなかった。

呼気中の ¹⁴CO₂ 検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 17.6%TAR、50 mg/kg 体重投与群で 15.1%TAR であった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路はグルタチオン抱合及び 3-クロロ基の加水分解経路であり、マイナーな経路として 1,3-ジクロロプロペン又はグルタチオン抱合体のエポキシ化が考えられた。(参照 18)

表4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(22.0/5.6) ^a 、3,3-DMC(8.8)、E(8.1)、2,3-DMC(1.6)、 未同定極性代謝物(10.4)
	糞	—
50	尿+糞	D(30.3/13.9) ^a 、尿中のみ)、E+未同定代謝物(7.0)、 3,3-DMC(4.2)、2,3-DMC(0.6)、未同定極性代謝物(5.2)

—: 測定されず、^a: Z体/E体

④ 排泄

a. 排泄-1

Fischer ラット (雌雄各 2 匹) に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体 =53.3%/43.0%) を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されている。

雌雄いずれにおいても、投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。1,3-ジクロロプロペンのラットにおける排泄は速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄された。投与方法及び雌雄による差は認められなかつた。(参照 18)

表5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口投与		反復経口投与	
投与量 (mg/kg 体重)		5		5	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	53.2	60.3	61.4	63.5
	糞	5.5	5.2	3.5	3.8
	呼気 (¹⁴ CO ₂)	23.7	31.6	25.2	25.0
投与後 48 時間	尿	53.9	61.4	62.4	64.7
	糞	6.3	5.8	4.5	4.8
	呼気 (¹⁴ CO ₂)	24.9	32.5	26.6	26.3
	ケージ洗浄液	0.5	0.6	1.3	1.0
	組織及びカーカス			5.7	4.3

/: データなし

b. 排泄-2

Fischer ラット (雄 3 匹) に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=52/48) を 1 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

投与後 48 時間で約 60%TAR が尿中に排泄され、糞中排泄率は 9%TAR 以下であった。(参照 18)

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	尿		糞	
	1	50	1	50
投与量 (mg/kg 体重)				
投与後 12 時間	52.7	55.4	7.6	3.8
投与後 24 時間	55.3	59.5		
投与後 48 時間	56.5	60.4	9.0	4.3

(2) マウス

① 吸収

排泄試験[1. (2)③]における尿中放射能から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、100 mg/kg 体重の単回投与で少なくとも 55.5% と推定された。(参照 18)

② 代謝

排泄試験[1. (2)③]における投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 7 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の E 及び 2,3-DMC が検出された。代謝物のプロファイルはラットと同様であり、定量的な相違のみが認められた。呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 14.4%TAR、100 mg/kg 体重投与群で 13.7%TAR であった。(参照 18)

表 7 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(5.4/0.4) ^a 、E+未同定代謝物(5.3)、2,3-DMC(2.1)、未同定極性代謝物(14.2)
	糞	—
100	尿+糞	D(13.7/3.4) ^a 、E+未同定代謝物(3.6)、3,3-DMC(0.7)、2,3-DMC(0.5)、未同定極性代謝物(14.8)

—: 測定されず、^a: Z 体/E 体

③ 排泄

B6C3F₁ マウス (雄 3 匹) に ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン (Z 体/E 体=52/48) を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間で 55%TAR 以上が尿中に排泄され、糞中排泄率は 15.1%TAR 以下であった。(参照 18)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	尿		糞	
	1	100	1	100
投与量 (mg/kg 体重)				
投与後 12 時間	57.7	47.8	13.4	10.0
投与後 24 時間	63.2	54.5		
投与後 48 時間	64.0	55.5	15.1	10.7

(3) エポキシ化の検討試験

1,3-ジクロロプロペンの代謝物の分析から代謝中間体としてエポキシ化体 (DCPO) の生成が想定されたので、エポキシ化経路の検討試験が実施された。

In vivo 試験として、Fischer ラット及び B6C3F₁ マウス (各雄 3~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は B6C3F₁ マウス及び Swiss マウス (各雄 2~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 若しくは 700 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、血液中の 1,3-ジクロロプロペン及び DCPO の濃度、半減期及び AUC 値が測定された。また、*in vitro* 試験として、Fischer ラット及び B6C3F₁ マウスの血液及び肝臓のホモジネートに DCPO (初期濃度 300 ng/g) を添加し、37°C で最長 10 分間インキュベートして半減期が測定された。

In vivo 試験における 1,3-ジクロロプロペン及び DCPO の AUC 値は表 9 に、*in vitro* 試験における血液及び肝臓ホモジネート中の DCPO の半減期は表 10 に示されている。

In vivo 試験では、マウスを用いた腹腔内投与試験の 100 及び 700 mg/kg 体重投与群を比較すると、DCPO の AUC 値は 7 倍よりはるかに大きく、エポキシ化経路の存在とともに 700 mg/kg 体重投与群では DCPO の分解代謝系が飽和していることが示唆された。しかし、1,3-ジクロロプロペンを 100 mg/kg 体重で経口投与したラット及びマウスの肝臓では DCPO は検出限界以下であった。

In vitro 試験では、血液中の DCPO の半減期はラット及びマウスのいずれにおいても極めて短く、1.04~2.42 分であり、肝臓ホモジネートの 10 倍希釈液においても半減期は 3 分未満であった。100 倍希釈液では半減期が 10 倍に延長した (9.45~15.7 分)。100 倍希釈液を煮沸した場合の半減期 (16.5~20.6 分) は緩衝液の半減期 (19.5~21.8 分) と同等に近く、DCPO の分解が酵素的に進行することが示唆された。異性体の比較では、*E* 体が *Z* 体と比較して約 30% 短かった。(参照 13、14、18)

表9 1,3-ジクロロプロペン及びDCPOのAUC値 (min・μg/g)

動物	投与量 (mg/kg 体重)	投与 経路	1,3-ジクロロプロペン		DCPO	
			Z体	E体	Z体	E体
Fischer ラット	100	経口	0.74	4.5	ND	ND
B6C3F ₁ マウス	100	経口	ND	0.92	ND	ND
B6C3F ₁ マウス	100	腹腔内	44.3	181	0.42	0.43
B6C3F ₁ マウス	700	腹腔内	3,970	5,710	85.4	26.8
Swiss マウス	700	腹腔内	2,910	4,620	33.0	15.8

ND: 検出限界 (0.29 μg/g) 以下

表10 血液中及び肝臓ホモジネートでのDCPOの半減期 (min)

動物	試料	DCPO Z体	DCPO E体
Fischer ラット	血液	1.37	1.04
	肝臓 10倍希釈	2.56	1.80
	肝臓 100倍希釈	15.7	12.4
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	18.6	20.6
B6C3F ₁ マウス	血液	2.42	2.14
	肝臓 10倍希釈	1.89	1.04
	肝臓 100倍希釈	15.6	9.45
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	16.5	19.8
	緩衝液	19.5	21.8

(4) 吸入暴露における動物体内運命試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 3~6 匹) に 1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体 =49.3%/42.8%、安定化剤を含まない) を 30、90、300 及び 900 ppm の濃度で 3 時間吸入暴露 (頭部暴露) して、体内運命試験が実施された。血液採取は暴露開始から暴露終了 2 時間後まで 1 時間毎に行われた。また、90 及び 150 ppm の濃度で、麻酔下での鼻部暴露又は外科的に上部気道と下部気道を分けたラットへの暴露により、各部位からの吸収量が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血中濃度は、30 及び 90 ppm 暴露群では暴露 1 時間後の血液採取時に定常状態に達していた。300 ppm 暴露群では定常状態到達に 2~3 時間を要し、900 ppm 暴露群では暴露 3 時間後においても定常状態に達しなかった。300 ppm 以下暴露群における組織への分布は速やかであったが、消失相の半減期は暴露濃度にかかわらず 30~40 分であった。E体の血中濃度がZ体よりも一貫して高かった。

各部位からの吸収量の測定の結果、上部気道では 16% (90 ppm) ~11% (150 ppm)、下部気道では 50% (90 ppm) ~48% (150 ppm) の吸収が認められた。したがって、ラットに吸入暴露された 1,3-ジクロロプロペンは、約 50%が主とし

て肺から吸収されると考えられた。(参照 18)

表 11 血中薬物動態学的パラメータ

暴露濃度	30 ppm		90 ppm		300 ppm		900 ppm	
	Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体
定常状態到達時間 (hr)	1		1		2~3		暴露 3 時間で定常状態に達せず	
定常状態血中濃度 (µg/mL)	0.085	0.12	0.20	0.26	0.89	1.87		
T _{1/2} (min)	α相	3.0		3.0		4.6		40
	β相	暴露濃度にかかわらず 30~40						

2. 植物体内運命試験

(1) レタス及びほうれんそう

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壌に処理し、処理直後にレタス (品種名: Northrop-King Grank Rapids) 及びほうれんそう (品種名: Northrop-King Indian Summre) を播種して、植物体内運命試験が実施された。なお、レタスについては、土壌処理 25 日後に 2 回目の播種が行われた。試料採取は、ほうれんそうでは播種 42 日後、レタスでは播種 57 日後、2 回目に播種したレタスでは播種 39 日、52 日及び 75 日後に実施された。

土壌処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度は表 12 に示されている。

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを処理した土壌で栽培したほうれんそう及びレタス中の総残留放射能濃度は、0.34~1.92 mg/kg (生重量当たり) であった。1,3-ジクロロプロペン及び文献³から既知である主要代謝物 G/H (シス/トランス-3-クロロアシルアルコール) は揮発性であることから、これらの試料を水蒸気蒸留した結果、蒸留された放射能は 2%TRR 未満であった。同様の試料をメタノールで抽出したところ、40~66%TRR は溶解したが、溶解成分のうち揮発性成分は 1%TRR 以下であった。前述の水蒸気蒸留の結果と合わせて、試料中の 1,3-ジクロロプロペン及び G/H の残留濃度は、最大でも 0.05 mg/kg (3%TRR) に達しないと考えられた。その他の可溶性の放射性化合物は、クロマトグラム等の挙動から高極性物質を構成し、植物成分として取り込まれていると考えられた。(参照 18)

³ 1,3-ジクロロプロペンのインゲンマメ、トマト及びにんじんにおける代謝実験 (参照 9)

表 12 土壌処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度

作物	土壌処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
ほうれんそう	42	42	1.92	28.5
レタス 1	57	57	1.80	18.8
レタス 2	64	39	1.32	17.6
レタス 3	77	52	0.51	7.9
レタス 4	100	75	0.34	6.2

(2) だいず

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壌に処理し、処理直後 (1 回目播種)、処理 25 日後 (2 回目播種) 及び処理 35 日後 (3 回目播種) にだいず (品種名: Northrop-King 1346) を播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、1 回目及び 3 回目に播種した分については、それぞれ播種 57 及び 35 日後に青刈試料が、2 回目に播種した分については播種 122 日後に子実、さや及び茎試料が採取された。

土壌処理後のだいずにおける総残留放射能濃度は表 13 に示されている。

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを処理した土壌で栽培しただいず試料中の総残留放射能濃度は、土壌処理 57 及び 70 日後でそれぞれ 7.75 及び 2.84 mg/kg であり、経時的な減少が認められた。子実、茎及びさや試料では同程度の残留放射能濃度が認められた。青刈試料、茎及びさや試料について水蒸気蒸留を行い、揮発性成分 (1,3-ジクロロプロペン及び G/H が含まれる可能性がある) が検出されたが、3%TRR 未満であった。同様に、子実からも揮発性成分が検出されたが、0.3%TRR 未満であった。子実中の 5.6 mg/kg (乾重量当たり) の残留放射能は、脂肪画分に 13%TRR が、タンパク質画分に 34%TRR が分布していた。(参照 18)

表 13 土壌処理後のだいずにおける総残留放射能濃度

試料	土壌処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
青刈試料 1 (1 回目播種)	57	57	7.75	36.3
青刈試料 2 (3 回目播種)	70	35	2.84	15.2
子実 (2 回目播種)	147	122	5.18	5.6
茎+さや試料 (2 回目播種)	147	122	5.37	5.8

(3) てんさい

播種前の土壌において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、 ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 7 日後にてんさい（品種名不明）を植え付け、植物体内運命試験が実施された。試験区を除いた周囲の圃場（非試験区）には非標識体が投与された。試料は植え付け 161 日後に採取された。

土壌処理後のてんさいにおける総残留放射能濃度は表 14 に示されている。

てんさいを各部位に分けて放射能濃度を測定した結果、その濃度は 0.21~0.53 mg/kg の範囲であった。中心部の放射能濃度は周辺部より低い傾向を示した。また、単離されたショ糖、セルロース、タンパク質、アミノ酸及び有機酸の全てに放射能の取り込みが認められたことから、1,3-ジクロロプロペンは、てんさい中で種々の反応を経て、植物成分に取り込まれると考えられた。（参照 18）

表 14 土壌処理後のてんさいにおける残留放射能濃度 (mg/kg)

試料部位 (根部)	試料採取位置		
	試験区内 (標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 10 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 20 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)
上位中心部	0.28	0.31	0.41
中位中心部	0.27	0.28	0.36
中位中心部外側	0.21	0.28	0.36
中位外縁部	0.36	0.29	0.47
中位皮	0.53	-	-
下位中心部	0.31	0.30	0.33

- : 確認せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

^{14}C -1,3-ジクロロプロペンのアセトン溶液を、シルト質壤土及び壤質砂土（いずれも採取地不明）にそれぞれ 105 及び 99 mg/kg 乾土となるように添加し、25 ± 1°C の暗条件下、シルト質壤土では 30 日間、壤質砂土では 105 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

いずれの土壌においても、1,3-ジクロロプロペンは試験終了時には約 16~28% TAR に減少した。抽出放射能は経時的に減少し、非抽出性総残留放射能が約 11~28% TAR、 $^{14}\text{CO}_2$ が約 2~19% TAR に達した。いずれの土壌においても、分解物として G/H、I 及び J が同定された。1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、シルト質壤土で 11.5 日、壤質砂土で 53.9 日と算出された。（参照 18）

表 15 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤	シルト質壤土 (処理 30 日後)	壤質砂土 (処理 105 日後)
1,3-ジクロロプロペン	16.2	28.2
G/H	5.3	22.1
I	0.7	0.6
J	2.3	1.0
$^{14}\text{CO}_2$	19.4	2.1
カルボン酸類	4.3	3.8
非抽出性総残留放射能	27.6	10.6

(2) 土壤中運命試験

植え付け前の土壤(米国:土質不明)において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、 ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 14 日後にてんさいを植え付け、てんさいの収穫時(植え付け 161 日後)、土壤処理 1 年後及び収穫 1 年後に土壤を採取して、土壤中運命試験が実施された。

その結果、約 15%TAR の放射能が収穫時の土壤に残留し、その後残留化合物に有意な変化は見られなかった。土壤残留化合物のうち約 35% が 1,3-ジクロロプロペン及び G/H 又は両化合物の結合体であったが、その存在比は不明であった。また、I/J は検出されなかった。(参照 18)

(3) 土壤吸着試験

1,3-ジクロロプロペン (E 体/ Z 体=50.9%/44.9%) を用いて、4 種類の国内土壤 [シルト質埴壤土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)、軽埴土(高知)及び砂土(宮崎)] における土壤吸着試験が実施された。

Z -1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.52~1.51、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 35~91 であった。また、 E -1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.86~1.66、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 46~136 であった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の滅菌リン酸緩衝液に、 ^{14}C -1,3-ジクロロプロペンを約 6.5 mg/L となるように添加し、10°C で 28 日間、20°C で 22 日間又は 30°C で 7 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

1,3-ジクロロプロペンは経時的に減少し、分解速度はどの温度においても pH

に影響されず、分解反応は一次反応であった。

1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、30、20 及び 10°C でそれぞれ 3.1、11.3 及び 51 日であり、1,3-ジクロロプロペンの加水分解は温度に依存し、分解物として G/H が同定された。この分解物の E 体、Z 体の HPLC 上の分離は不能であったが、分解が一次反応であることから 1,3-ジクロロプロペンの 2 つの異性体は同じ速度で加水分解されるものと考えられた。(参照 18)

(2) 水中光分解試験①

pH 7 の滅菌トリス塩酸緩衝液に、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/L となるように添加した後、25°C で 11~16 日間キセノン光 (光強度: 夏の太陽光の 88%) を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌トリス塩酸緩衝液中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は光照射区で 5.7 日、暗所対照区では 5.8 日であった。

1,3-ジクロロプロペンの水中における分解に光はほとんど寄与せず、主たる分解原因は加水分解であり、G/H が生成した。試験終了時点の 16 日後における光照射区と暗所での G/H の残存率はそれぞれ 80 及び 71% TAR を示した。G/H はさらに光分解を受け、シュウ酸を含む分解物が検出された。この他に、光照射区及び暗所において J が 3% TAR 検出された。(参照 18)

(3) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [河川水 (埼玉)] 又は滅菌蒸留水に、非標識の 1,3-ジクロロプロペン (E 体/Z 体=50.9%/44.9%) を 5 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で蛍光ケミカルランプ (光強度: 1.76 mWh/cm²) を 7 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

光照射した滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期はいずれも約 5 日であった。暗所対照区では、滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における推定半減期はそれぞれ約 6 及び 7 日であった。異性体による差はみられなかった。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰土 (千葉)、沖積土 (三重)、沖積土・埴壌土 (神奈川)、火山灰土・埴土 (茨城)、沖積土・砂壌土 (茨城)、火成岩・埴壌土 (広島)、火山灰土・埴土 (茨城)、埴土 (茨城) 及び埴壌土 (神奈川) を用いて、1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした畑地条件における土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 16 に示されている。(参照 18)

表 16 土壌残留試験成績

試験	濃度 *	土壌	推定半減期
			1,3-ジクロロプロペン
容器内試験	0.3 mL/kg	火山灰土	Z体：1時間以内～2日以内 E体：1時間以内～2日以内
		沖積土	
	320 mg/L Z体：164 mg/L E体：156 mg/L	火成岩・埴壤土	
		火山灰土・埴壤土	
	27 g/L Z体：13 g/L E体：14 g/L	壤土	
		埴壤土	
圃場試験	300 L/ha	火山灰土	Z体：1～3日 E体：1～15日
		沖積土	
		沖積土・埴壤土	
		火山灰土・壤土	
	400 L/ha	火山灰土・壤土	
	300 L/ha	沖積土・埴壤土	

*：いずれの試験も 92%油剤を使用

6. 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用い、1,3-ジクロロプロペン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。

1,3-ジクロロプロペンの残留値は全ての作物において定量限界未満であった。(参照 18)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 18)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin法)	ddY マウス	雄 3	0、3、10、30、 100、300、 1,000 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上でグルーミング及び自発運動量低下 1,000 mg/kg 体重で全例死亡
		ddY マウス	雄 3	0、1.0、3.0、 10、30、100、 300 (静脈内)	10	30	30 mg/kg 体重以上でグルーミング、触反応、自発運動量及び耳介反射低下 100 mg/kg 体重投与群で流涙及び呼吸数増加 300 mg/kg 体重で全例死亡
	睡眠時間 延長	ddY マウス	雄 8	0、30、100、 300 (経口)	100	300	睡眠時間が 1.6 倍に延長
	体温	Wistar ラット	雄 8		300	—	影響なし
	痙攣誘発	ddY マウス	雄 8		300	—	影響なし
	抗痙攣	ddY マウス	雄 8		100	300	300 mg/kg 体重で 1 例、強直性伸展痙攣抑制
	協調運動	ddY マウス	雄 8		300	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸及び循環器	日本白色種 ウサギ	雄 4		0、3、10、30 (静脈内)	3	10
		自律神経系	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 4	10^{-6} ~ 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M
摘出回腸	Hartley モルモット		雄 4	10^{-6} ~ 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
消化器系	腸管輸送能	ddY マウス	雄 8	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	腸管輸送能の亢進が認められた。
	骨格筋	Wistar ラット	雄 4	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ M	—	影響なし
血液	溶血性試験	Wistar ラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし
	血液凝固 (APTT 法)			300	—	影響なし	
血漿 ChE		Wistar ラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし

注) 安定化剤としてエポキシ化大豆油添加の原体が用いられた。溶媒は、経口投与ではコーン油、静脈内投与では5%グルコース水溶液、*in vitro* 試験では生理食塩水が用いられた。

—: 最小作用量が設定されない。

8. 急性毒性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 18)

表 18 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	300	224	嗜眠、下痢、流涙、血涙、胃出血、胃内の水様内容物、盲腸内の水様性内容物及び粘液、会陰部の汚れ、盲腸粘膜表面上の壊死性線維素様物質、胃壁の肥厚、胃と腹壁の癒着 (穿孔性潰瘍治癒の徴候) 雌雄: 500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	333	333	暴露部位の皮下出血、浮腫、紅斑、壊死 雄: 200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 1,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (ppm)		刺激性症状、顔面の汚れ、肺葉の出血 雌雄: 750 ppm 以上で死亡例
		855~1,040	904	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有)のNZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性及び皮膚刺激性が認められた。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALT 増加、雄で肝及び脾絶対及び比重量⁴増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (Z体/E体=57.8%/39.3%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、2、4、8 及び 30 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Chol 及び TP 減少、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

表 19 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
30 mg/kg 体重/日	・Ht、Hb、PLT、WBC、MCV 及び MCH 減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肺絶対及び比重量減少	
8 mg/kg 体重/日以上	・T.Chol 及び TP 減少	・腎絶対及び比重量増加 ・胃絶対及び比重量増加
4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポ

4 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

キシ化大豆油含有) : 0、5、25、50 及び 100 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。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腎絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、関連する異常は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : プロピレングリコール] 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、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎比重量増加が、雌で腎及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、15、50 及び 100 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、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、雌で体重増加抑制が、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日未満、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(6) 5 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた吸入 [原体 (Z 体/B 体 = 49.0%/48.9%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、20、80 及び 320 ppm、6 時間/日、5 日/週、5 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 20 参照] 暴露による 5 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。暴露終了後一部の動物について、さらに 5 週間の回復期間が設けられた。

表 20 5 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm
経口投与量換算値 ⁵ (mg/kg 体重/日)	3.1	12.3	49.3	197

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

320 ppm 投与群において、暴露期間中に雄 4 例、雌 6 例の死亡が認められた。また、一次刺激と考えられる副鼻腔における上皮細胞の線毛消失が全暴露群で認められた。

回復群では、回復傾向は顕著に認められたが、320 ppm 投与群の雄で認められた体重増加抑制は、対照群と同等までには回復せず、同群雄の脳、肝、腎及び脾の臓器重量にも完全な回復はみられなかった。血液生化学的検査においては雄の T. Chol を除いて全て回復した。

本試験において、80 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 20 ppm（経口投与量換算値：12.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 18）

表 21 5 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
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ Glu 及び T. Chol 減少 ・ A/G 比及びナトリウム量増加 ・ Bil、ウロビリノーゲン及びブドウ糖増加 ・ 下垂体、胸腺、心、肝、腎、脾絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 肺及び副腎比重量及び対脳重量比増加 ・ 精囊萎縮 ・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、WBC 減少 ・ Glu 及び T. Chol 減少 ・ A/G 比及びナトリウム量増加 ・ TP、Alb 及びカルシウム量減少 ・ Bil、ウロビリノーゲン及びタンパク増加 ・ 下垂体、胸腺、脾絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 肺、腎及び副腎比重量及び対脳重量比増加 ・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖
80 ppm 以上	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入 [原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週

⁵下記の式より算出された経口投与量換算値。

$$\text{濃度(ppm)} \times [4.54 \text{ mg/m}^3]^a \times [\text{平均呼吸量}^b / \text{平均体重(kg)}^c] \times [\text{暴露時間(6 時間)/24 時間}] \times [\text{暴露日数(5 日)/7 日間}]$$

a: 1 m³ 当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10⁻²) × 温度(絶対温度+25℃)]、b: 0.245 m³/24 時間(EPA allometric scaling)、c: 0.35 kg(EPA allometric scaling) (ラットについて以下同じ)。

間の全身暴露：平均検体摂取量は表 22 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	7.38	19.8	57.3

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化（細胞質の萎縮等）が 90 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で認められた。

本試験において、90 ppm 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 30 ppm（経口投与量換算値：19.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 18）

（8）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口〔原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、10、50、100 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 18）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対重量及び対脳重量比増加 肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成 好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量、比重量[§]及び対脳重量比増加 肝細胞腫大 好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死 肝の卵円形細胞過形成 肝の組織球内褐色色素 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞腫大 肝の卵円形細胞過形成 肝の組織球内褐色色素 両側腎盂拡張
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成 膀胱の移行上皮過形成

10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

⁸ : 100 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(9) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、15、50、100 及び 175 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、50 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、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(10) 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 24 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 ⁶ (mg/kg 体重/日)	13.4	36.0	104

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化 (細胞質の萎縮等) が 90 ppm 投与群の雌で認められた。

本試験において、90 ppm 投与群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 30 ppm (経口投与量換算値 : 36.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

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 4 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、0.5、2.5 及び 15 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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、RBC 増加、

⁶下記の式より算出された経口投与量換算値。

濃度(ppm) × [4.54 mg/m³]^a × [平均呼吸量^b/平均体重(kg)]^c × [暴露時間(6時間)/24時間] × [暴露日数(5日)/7日間]

^a: 1 m³当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10⁻²) × 温度(絶対温度+25°C)]、^b: 0.0446 m³/24時間(EPA allometric scaling)、^c: 0.035 kg(EPA allometric scaling) (マウスについて以下同じ。)

Hb 及び Ht 減少、PLT 増加、骨髓造血亢進並びに脾髄外造血亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

SD ラット(主群:一群雄 38 匹及び雌 39 匹、中間と殺群:一群雄 37 匹及び雌 36 匹)を用いた強制経口[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有):0、2、10 及び 25 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

投与に関連して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、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進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。発がん性は認められなかった。(参照 18)

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制	
10 mg/kg 体重/日以上	・食餌効率低下 ・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進	・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進
2 mg/kg 体重/日	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(ラット)②

Fischer ラット(主群:一群雌雄各 50 匹、中間と殺群:一群雌雄各 10 匹)を用いたマイクロカプセル混餌[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有):0、2.5、12.5 及び 25 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。

肝腫瘍の発生頻度は表 26 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肝細胞腺腫が 25 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意に増加した。同群の雌でも増加傾向がみられた。

本試験において、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、TG 減少及び前胃基底細胞過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(肝細胞腺腫の発生機序に関しては、[14.(3)、(4)]を参照。)

表 26 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
肝細胞腺腫	2/50	1/50	6/50	9/50*	0/50	0/50	0/50	4/50
肝細胞癌	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50

* : p < 0.05 (カイ二乗検定)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 52 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 5 匹、衛星群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 [原体 (エピクロロヒドリン 1.0% 及び 1,2-ジクロロプロパン 2.5% 含有) : 0、25 及び 50 mg/kg 体重/日、3 回/週] 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。

中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度は表 27 に、主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度は表 28 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群では、雄の平均体重が投与 28 週以降対照群と比較して 5% 低下し、雌の血漿 ChE 活性が投与 13 週以降 69 週まで一貫して阻害 (20% 以上) された。病理学的検査では、全投与群の雌雄で前胃の基底細胞過形成又は上皮過形成を有する動物数が経時的に増加し、その合計数に用量相関性がみられた。腫瘍性病変として、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃腫瘍 (雄で扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌で扁平上皮乳頭腫) の発生頻度が有意に増加し、さらに雄では肝腫瘍性結節 (neoplastic nodule) の発生頻度も有意に増加した。

本試験において、25mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の基底膜細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

なお、本試験では安定化剤としてエピクロロヒドリンを含む原体が使用されており、エピクロロヒドリンは雌雄のラットで前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られている (参照 8) ことから、本試験で認められた前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた。 (参照 18)

表 27 中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄					雌				
	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月
0	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/3
25	0/5	1/5	3/5	3/5	1/5	0/5	2/5	2/5	1/5	0/5
50	1/5	5/5	4/5	4/5	4/5	0/5	5/5	5/5	4/5	5/5

注) 統計解析は実施されず

表 28 主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成、並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	25	50	0	25	50
前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成 ^a		2/52	5/52	13/52	1/52	0/52	16/52
前胃腫瘍	扁平上皮乳頭腫	1/52	1/52	9/52*	0/52	2/52	3/52
	扁平上皮癌	0/52	0/52	4/52	0/52	0/52	0/52
	乳頭腫 + 癌	1/52	1/52	13/52**	0/52	2/52	3/52
肝腫瘍	腫瘍性結節	1/52	6/52	7/52*	6/52	6/52	10/52
	肝細胞癌	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52
	腫瘍性結節 + 癌	1/52	6/52	8/52*	6/52	6/52	10/52

*: p < 0.05、** : p < 0.001 (Fisher 検定)、^a : 統計解析は実施されず

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、吸入暴露)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 29 参照] 暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、吸入暴露) の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	60 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	2.8	11.3	34.0

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。なお、一次刺激と考えられる鼻腔の嗅覚上皮菲薄化、嗅覚上皮びらん及び粘膜下線維化が 60 ppm 投与群の雌雄で認められた。

本試験において、60 ppm 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 20 ppm (経口投与量換算値 : 11.3 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 18)

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (主群 : 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、2.5、25 及び 50 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。

投与に関連して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、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 18)

(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露)

B6C3F₁ マウス(主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹)を用いた吸入[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有): 0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露: 平均検体摂取量は表 30 参照]暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露)の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	60 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	5.2	20.7	62.0

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 31 に、肺腫瘍の発生頻度は表 32 に示されている。

20 ppm 投与群の雄において、膀胱上皮過形成の発生頻度及び一次刺激と考えられる鼻腔の呼吸上皮過形成に増加傾向がみられた。統計学的有意差はないものの、発生頻度に用量相関性が認められたことから毒性影響と判断された。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肺気管支腺腫が 60 ppm 投与群の雄で有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm(経口投与量換算値: 5.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 18)

(肺気管支腺腫及び膀胱上皮過形成の発生機序に関しては、[14. (3) 及び (5)] を参照。)

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・鼻腔の嗅覚上皮変性 ・前胃上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・鼻腔の嗅覚上皮変性
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔の呼吸上皮過形成[§] ・膀胱上皮過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔の呼吸上皮過形成 ・膀胱上皮過形成
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 32. 肺腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	5	20	60	0	5	20	60
投与群 (ppm)								
肺気管支腺腫	9/50	6/50	13/50	22/50*	4/50	3/50	5/50	3/50
肺気管支腺癌	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50

* : p < 0.05 (Yates のカイ二乗検定)

(8) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、2、10 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

投与に関連して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、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で膀胱の硝子化 (hyaline change) が、雌で膀胱の移行上皮過形成、慢性活動性炎症、リンパ球浸潤/集簇及び間質過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 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 18)

(9) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 [原体 (エピクロロヒドリン 1.0% 及び 1,2-ジクロロプロパン 2.5% 含有) : 0、50 及び 100 mg/kg 体重/日、3 回/週] 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度は表 33 に、膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度は表 34 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成の用量依存的な増加傾向がみられ、さらに 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では前胃上皮過形成の増加傾向も認められた。腫瘍性病変として、雄では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌並びに前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向、100 mg/kg 体重/日投与群で膀胱移行上皮癌の増加傾向が、雌では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で膀胱移行上皮癌の有意な増加が、100 mg/kg 体重/日投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫の有意な増加及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の増加傾向が認められた。

なお、本試験では試験終了時までに対照群の雄 42 例が死亡 (39 例が心筋炎で死亡、細菌感染が推測されたが原因は不明) したため、雄の試験については不適切と判断されたが、ピアレビューにより、膀胱移行上皮癌、前胃の扁平上皮乳頭腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌の発生頻度の増加は検体投与に関連した徴候であると結論されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

(参照 18)

表 33 前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度

性別	雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	50	100	0	50	100
前胃上皮過形成	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50	21/50
膀胱上皮過形成	0/50	9/50	18/50	2/50	15/50	19/48

注) 統計解析は実施されず

表 34 膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	50	100	0	50	100
膀胱	移行上皮癌	0/50	0/50	2/50	0/50	8/50*	21/48**
肺	肺胞/細気管支腺腫	1/50	11/50	9/50	0/50	3/50	8/50*
	肺胞/細気管支癌	0/50	2/50	3/50	2/50	1/50	0/50
	腺腫 + 癌	1/50	13/50	12/50	2/50	4/50	8/50*
前胃	扁平上皮乳頭腫	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	2/50
	扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
	乳頭腫 + 癌	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	4/50

* : p<0.05、** : p<0.001 (Fisher 検定、雌のみ)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口 (原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30、60 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で新生児 (生後 24 時間) 生存率及び哺育期間中の生存率低下が認められ、哺育 21 日には同群の児動物はほとんど生存しなかった。

親動物及び児動物の剖検では検体投与に起因すると思われる肉眼的異常はみられなかった。同腹児が全て死亡した母動物の乳腺組織は非機能的又は未発達であった。死亡した児動物の大部分では、胃に乳汁がほとんど又は全くみられなかった。(参照 18)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、吸入暴露)

Fischer ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた吸入 (原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、20 及び 60 ppm (投与開始 7 日間) ; 0、10、30

7 本試験は一群の動物数が少なく、1 世代試験でガイドラインを満たしていないため参考資料とした。

及び 90 ppm (投与 8 日以降) : 平均検体摂取量は表 35 参照) 暴露による 2 世代繁殖試験が実施された。暴露方法は全身暴露で、暴露期間は、交配前投与期間は 1 日 6 時間、週 5 日で 10 週間、交配、妊娠及び哺育期間は 1 日 6 時間、週 7 日で 6 週間、その後はと殺時まで週 5 日とされた。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット、吸入暴露) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
投与 8 日以降の経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	6.2	18.5	55.5

本試験において、親動物では 90 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で体重増加抑制が、鼻上皮増生・変性、雌で胃潰瘍が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。無毒性量は親動物の雌雄で 30 ppm (経口投与量換算値 : 18.5 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 90 ppm (経口投与量換算値 : 55.5 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 18)

(3) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ①

SD ラット (一群雌 27 匹) の妊娠 6~15 日に吸入 (原体 (Z 体/E 体 = 49.0%/49.1%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、全身暴露 : 平均検体摂取量は表 36 参照) 暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 36 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ①の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	8.6	25.9	77.7

本試験において、90 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。無毒性量は母動物で 30 ppm (経口投与量換算値 : 25.9 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 90 ppm (経口投与量換算値 : 77.7 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 18)

(4) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ②

Fischer ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に吸入 (原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、20、60 及び 120 ppm、6 時間/日、全身暴露 : 平均検体摂取量は表 37 参照) 暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 37 発生毒性試験（ラット、吸入暴露）②の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	60 ppm	120 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	17.3	51.8	104

本試験において、母動物では全投与群で体重増加抑制及び肝絶対重量減少が認められ、胎児では120 ppm 投与群で椎骨中心の骨化遅延増加が認められたので、無毒性量は母動物で20 ppm 未満（経口投与量換算値：17.3 mg/kg 体重/日未満）、胎児で60 ppm（経口投与量換算値：51.8 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 18）

(5) 発生毒性試験（ウサギ、吸入暴露）

NZW ウサギ（一群雌 25～31 匹）の妊娠 6～18 日に吸入（原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、20、60 及び 120 ppm、6 時間/日、全身暴露：平均検体摂取量は表 38 参照）暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 38 発生毒性試験（ウサギ、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	60 ppm	120 ppm
経口投与量換算値 ⁸ (mg/kg 体重/日)	12.3	36.8	73.5

本試験において、60 ppm 以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。無毒性量は母動物で20 ppm（経口投与量換算値：12.3 mg/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量120 ppm（経口投与量換算値：73.5 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 18）

1.3. 遺伝毒性試験

1,3-ジクロロプロペン（原体）の DNA 結合試験、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、小核試験、ラット及びマウスを用いた DNA 付加体形成試験、トランスジェニックマウスを用いた突然変異試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。DNA 損傷性に関しては、細菌を用いた DNA 修復

⁸下記の式より算出された経口投与量換算値。

$$\text{濃度(ppm)} \times [4.54 \text{ mg/m}^3]^a \times [0.54 \text{ m}^3]^b \times [\text{暴露時間(6 時間)}/24 \text{ 時間}]$$

a : 1 m³ 当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10⁻²) × 温度(絶対温度+25℃)]、b : 24 時間呼吸量/kg 体重(JMPR、Zielhuis and van der Kreek, 1979)

試験では1試験で陽性であったが、他の2試験では陰性であり再現性がみられなかった。*In vitro* DNA結合試験及び肝初代培養細胞を用いたUDS試験では陰性であった。遺伝子突然変異に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示した3試験はいずれも、安定化剤として変異原性を有するエピクロロヒドリン添加の原体が使用されており、エピクロロヒドリンを含まないことが確認された原体を用いた試験では陰性であった。培養細胞及びトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では陰性であった。一方、染色体異常に関しては、CHL細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において、エピクロロヒドリンを含まない原体で陽性反応が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験では経口投与、吸入暴露ともに陰性であった。なお、マウス骨髄細胞を用いた小核試験(経口投与、187、234 mg/kg体重)で陽性の報告がある(参照15)が、対照群が1匹であること、用量反応関係がない、極端な性差(雌では対照の5倍の高値であるが、雄では全く反応が見られず陰性)などデータの信頼性に疑問があることから、テストガイドラインに沿って最高用量380 mg/kg体重で実施された小核試験のデータを評価対象とした。ラット及びマウスを用いたDNA付加体形成試験ではいずれも陰性であったことから、総合的に判断すると、1,3-ジクロロプロペンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照18)

(遺伝毒性に関する検討試験は[14.(1)~(3)]を参照。)

表 39 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA修復試験 ^a	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45株)	5~100% (v/v)	陰性
	DNA修復試験 ^a	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	500~10,000 µg/7 [°] イカ	陰性
	DNA修復試験 ^a	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	50~1,250 µg/7 [°] イカ	陽性
	復帰突然変異試験 ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 [°] ラット (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~5,000 µg/7 [°] ラット (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> (G46、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	10~1,000 µg/7 [°] ラット (-S9) 250~10,000 µg/7 [°] ラット (+S9)	陽性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>E. coli</i> (B/r WP2 Try 株)	25~5,000 µg/7 [*] V-ト (+/-S9)	陰性	
	復帰突然 変異試験 ^b	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	6.67~2,000 µg/7 [*] V-ト (+/-S9)	陰性
			3.33~2,000 µg/7 [*] V-ト (+/-S9) (エピクロロヒドリン 1.5%添加)	陽性
	UDS 試験 ^b	ラット肝初代培養細胞	1×10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻³ µg/mL	陰性
	染色体異常 試験 ^b	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	34.7~278 µg/mL (+/-S9)	陽性
	DNA 結合 試験	子牛胸腺 DNA	0.22 mCi/mmol (+/-S9)	陰性
遺伝子突然 変異試験 ^b	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH ₄)	50~200 µM (+/-S9)	陰性	
宿主 経路	復帰突然 変異試験 ^a	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	30、60 mg/kg 体重 (強制経口投与×3)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	80、170、340、658 ppm (4 時間吸入暴露)	陰性
	小核試験 ^b	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	38、115、380 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	DNA 付加体 形成試験 (³² P-ポスト ラベル法)	Fischer ラット (肝) (一群雄 4 匹)	12.5、25 mg/kg 体重 (12 日間経口投与)	陰性
		B6C3F ₁ マウス (肺、膀胱) (一群雄 4 匹)	30、60 ppm (12 日間吸入暴露)	陰性
	遺伝子突然 変異試験 ^b	トランスジェニック Big blue マウス (肝、肺) (一群雄 5 匹)	10、60、150 ppm [2 週間吸入暴露 (6 時間/日、 5 日/週)]	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 安定化剤としてエピクロロヒドリン添加の原体使用

^b : 安定化剤としてエポキシ化大豆油添加の原体使用

1.4. その他の試験

(1) 哺乳類細胞における GST 活性測定

本剤について、多くの遺伝毒性試験が実施されているが、*in vitro* 試験では陰性と陽性の結果が混在し、*in vivo* 試験では全て陰性であった。本剤及びその酸化物は GSH 抱合によって解毒されることが知られており、本剤の遺伝毒性試験の結果は、試験系における GSH 抱合に係わる因子の含有量に関連している可能性が考えられた。本試験では、遺伝毒性試験で用いられた数種の哺乳類細胞

(B6C3F₁ マウス及び Fischer ラットの肝細胞、ラット肝初代培養細胞、CHO 細胞及び 2 種類の CHL 細胞) における GST 活性を測定し、GSH 抱合を触媒するこの酵素活性と試験系の関連について検討された。

各細胞における GST 活性は表 40 に示されている。

1,3-ジクロロプロペンを基質とした場合、各細胞における GST 活性には大きな差が認められた。比較的高濃度の GSH 又は GST 活性をもつ動物及び細胞を用いた試験では、1,3-ジクロロプロペン又はその酸化物は迅速に解毒され、GSH 濃度又は GST 活性の低い試験系と比べて、変異原性物質の濃度を低く保持できると考えられた。(参照 18)

表 40 各細胞における GST 活性 (nM/分/mg 蛋白)

GST の基質	1,3-ジクロロプロペン	CDNB	NPEB	TPBO
マウス肝サイトゾール	83.8	ND	ND	ND
ラット肝サイトゾール	119	636	7.30	24.3
ラット肝初代培養細胞	21.1	235	4.75	4.09
CHO 細胞	3.22	208	5.91	0.36
CHL 細胞 (DENE)	13.4	639	2.27	0.61
CHL 細胞 (DON)	9.43	784	11.7	0.68
<i>S. typhimurium</i> *	<0.1	5	<0.5	ND

CDNB : 4-chloro-1,3-dinitrobenzen

NPEB : para-nitrophenethylbromide

TPBO : trans-4-phenyl-3-buten-2-one

* : 文献参照値 (Creedy et al, 1984) 、ND : 測定せず

(2) *in vitro* DNA 結合試験

遺伝毒性試験における一部の陽性結果は、被験物質の不純物、添加物及び酸化物に由来するとされ、適切に精製された被験物質には直接的な変異原性は認められず、生体の解毒酵素及び補助因子の存在下では変異原性を示さないと考えられてきた。しかし、1,3-ジクロロプロペンが

① *in vivo* で高分子に結合する (参照 10) 、

② 高用量で DNA の 1 本鎖切断が生じる (参照 11、12)

という報告により、1,3-ジクロロプロペンが DNA と結合する可能性が示唆された。本試験では、*in vitro* で本剤の DNA 結合の可能性について検討された。

子牛胸腺 DNA 溶液に 1,3-ジクロロプロペンを添加した場合、代謝活性化系の存在下及び非存在化のいずれにおいても、DNA 付加体の増加は観察されなかった。(参照 18)

(3) ラット及びマウスにおける腫瘍発生機序検討試験

慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットを用いた混餌投与試験 [11. (3)]

では肝細胞腺腫が、マウスを用いた吸入暴露試験 [11. (7)] では肺気管支腺腫及び膀胱上皮過形成が認められたため、腫瘍発生機序検討試験が実施された。

Fischer ラットに 1,3-ジクロロプロペン を 0、2.5、12.5、25 及び 100 mg/kg 体重/日の用量で 3、12 又は 26 日間強制経口投与、並びに B6C3F₁ マウスに 0、10、30、60 及び 150 ppm の濃度で 3、12 又は 26 日間吸入暴露して、標的組織における GSH 濃度、DNA 合成 (細胞増殖) 及びアポトーシスへの影響を評価した。さらに、12 日間強制経口投与したラット又は吸入暴露したマウスを用いて、³²P ポストラベル法による *in vivo* での DNA 付加体形成について検討された。

標的組織における GSH 濃度は表 41、細胞増殖数 (標識指数) は表 42、アポトーシス指数は表 43 に示されている。

標的組織における GSH 濃度は処置後早い時期から減少し、処置を中断した後には有意に増加した。細胞増殖及びアポトーシスに対しては明らかな変化は認められなかった。また、本剤処置により DNA 付加体の増加は認められなかった。

以上より、慢性毒性/発がん性併合試験において、腫瘍性病変の発生がみられた用量で、本剤は遺伝子傷害性のメカニズムをもつものではないと考えられた。(参照 18)

表 41 標的組織における GSH 濃度 (対照値に対する%)

試料	投与量	投与期間(日)			
		3	12	26	11 (リバウンド) ^a
ラット 肝	2.5 mg/kg 体重/日	96.3	94.6	100	105
	12.5 mg/kg 体重/日	88.1	93.8	99.1	102
	25 mg/kg 体重/日	77.1*	93.6	90.4	112*
	100 mg/kg 体重/日	39.6*	91.0	107	138*
マウス 肺	10 ppm	91.6	83.9*	85.3	110
	30 ppm	67.5*	77.1*	79.9*	119
	60 ppm	72.3*	58.2*	58.3*	120
	150 ppm	50.3*	47.8*	43.1*	147*

^a: 11 日間投与 (暴露) し、最終投与 (暴露) 24 時間後に試料採取

*: p<0.05 (Dunnett 検定)

表 42 標的組織における細胞増殖数 (平均標識指数) (%) ^b

試料	投与量	投与期間 (日)		
		3	12	26
ラット肝 小葉中心部	0 mg/kg 体重/日	2.83	2.52	1.60
	100 mg/kg 体重/日	2.05	4.52	2.66
ラット肝 門脈周辺部	0 mg/kg 体重/日	2.72	3.15	1.80
	100 mg/kg 体重/日	1.96	7.39*	3.10
マウス膀胱 移行上皮	0 ppm	10.7	3.90	2.98
	60 ppm	4.28	2.78	3.28

	150 ppm	1.87*	1.40	0.71*
マウス肺 細気管支上皮	0 ppm	2.67	3.45	2.11
	60 ppm	2.96	5.13*	2.78
	150 ppm	2.84	3.15	1.33

^b: BrdU 標識細胞核の百分率

*: p<0.05 (Dunnett 検定)

表 43 標的組織における平均アポトーシス指数 (%)^c

試料	投与量	投与期間 (日)		
		3	12	26
ラット肝	0 mg/kg 体重/日	105	124	118
	100 mg/kg 体重/日	110	124	121
マウス膀胱	0 ppm	1.09	0.31	0.76
	150 ppm	0.10	0.27	0.26
マウス肺	0 ppm	0.24	0.11	0.11
	150 ppm	0.25	0.11	0.17*

^c: 組織標本当たりの染色細胞核の百分率

*: p<0.05 (Dunnett 検定)

(4) ラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験

Fischer ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、肝細胞腺腫の増加が認められたため、本試験では、ラットの肝臓における前腫瘍性病変の増殖に対する 1,3-ジクロロプロペンの影響について検討された。

27~28 日齢の Fischer ラット (一群雄 11 匹) にイニシエーターとして DEN (100 mg/kg 体重/日) を腹腔内投与し、7 日後に再度同用量を投与した。16 週間の前腫瘍性病変発生期間を置いた後、コーン油 (陰性対照)、1,3-ジクロロプロペン (25 mg/kg 体重/日) 又は陽性対照として既知のプロモーターである PB (80 mg/kg 体重/日) を 4 週間又は 8 週間強制経口投与して、二段階発がん性試験が実施された。本試験では、GST-P 抗体で免疫組織学的に検出される変異細胞巢の数及び容積並びに BrdU で標識される DNA 合成能が評価の指標とされた。

BrdU 標識指数は表 44 に示されている。

陽性対照群では肝絶対及び比重量増加が認められたが、1,3-ジクロロプロペン投与群では肝重量に有意な変化はみられなかった。投与期間 4 及び 8 週のいずれにおいても、各群のほぼ全動物 (一群 9~10 例) で肝細胞腺腫がみられ、群間の発生率に統計学的有意差は認められなかった。病理組織学的検査の結果、1,3-ジクロロプロペン投与群の 4 及び 8 週間投与、並びに PB 投与群の 8 週間投与では、GST-P 陰性細胞巢における BrdU 標識指数が有意に増加したが、非病変域ではいずれの投与群とも DNA 合成への影響は認められなかった。4 週間投与+4 週間回復群の DNA 合成は陰性対照群と同等であったことから、これらの影響は可逆的と考えられた。また、肝臓当たりの GST-P 陽性及び GST-P 陰性細胞巢の数及

び容積が測定された結果、PB 投与群では GST-P 陽性細胞巢数及び容積が有意に増加し、GST-P 陰性細胞巢数に影響はみられなかった。一方、1,3-ジクロロプロペン投与群では GST-P 陽性細胞巢数及び容積に変化はみられず、GST-P 陰性細胞巢数及び容積が有意に増加した。回復期間後は、いずれの投与群においても陰性対照群と同等レベルまで減少した。

以上の結果から、1,3-ジクロロプロペンの投与によりラットの肝臓で GST-P 陰性細胞巢の増殖が促進されることが示された。(参照 18)

表 44 BrdU 標識指標

投与期間	投与群	GST-P 陽性細胞巢	GST-P 陰性細胞巢	非病変域
4 週間	陰性対照	13.9	6.6	1.21
	1,3-ジクロロプロペン	15.6	14.5 *	1.50
	PB	14.6	5.0	1.66
4 週間 + 4 週間回復	陰性対照	13.5	5.7	1.25
	1,3-ジクロロプロペン	13.9	4.3	1.33
	PB	15.3	2.7	1.60
8 週間	陰性対照	13.5	5.7	1.25
	1,3-ジクロロプロペン	12.8	12.9 *	1.27
	PB	13.0	10.3 *	1.44

* : p<0.05 (ANOVA 後 Turkey post hoc 検定)

(5) マウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験

B6C3F₁ マウスを用いた吸入暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (7)] において、肺気管支腺腫の発生頻度が増加したため、本試験では、肺腫瘍好発系として知られる A/J 系マウス (一群雄 20 匹) に、既知の肺腫瘍誘発物質である VC (16 mg/kg 体重) を腹腔内投与し、投与 7 日又は 14 日後に 1,3-ジクロロプロペン (0 又は 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、26 週間) を全身吸入暴露して、肺腫瘍形成への影響について検討された。

1,3-ジクロロプロペン投与群では、VC 前処理の有無にかかわらず投与期間を通して体重増加抑制が認められた。肺絶対及び比重量には 1,3-ジクロロプロペン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、VC 非処理群では 1,3-ジクロロプロペン投与群の肺腺腫発生頻度が対照群よりも高かったが、VC 前処理群では、対照群及び投与群の肺腺腫発生頻度はいずれも 100%であった。VC 前処理群の相対肺腺腫容積も VC 非処理群と比較して有意に増加したが、1,3-ジクロロプロペン投与の有無による差は認められなかった。BrdU 標識指数は、非腺腫組織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。腺腫組織においては、1,3-ジクロロプロペン投与の有無にかかわらず、VC 前処理群では VC 非処理群と比較して有意に低下したが、対照群と 1,3-ジクロロプロペン投与群と

の間に有意差は認められなかった。

以上の結果から、本試験では VC 投与によって生じた影響が大きかったため、VC により誘発された病変の進行に対する 1,3-ジクロロプロペンの影響は明らかにならなかった。しかし、VC 非処理群において、1,3-ジクロロプロペン投与群の肺腺腫数、頻度、相対腺腫容積及び BrdU 標識指数が対照群と比較して僅かに増加していることが示された。（参照 18）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「1,3-ジクロロプロペン」の食品健康影響評価を実施した。食品健康影響評価には、毒性試験については原則として経口投与試験の結果のみを用いているが、本剤は揮発性の高い物質であることを考慮し、吸入投与試験の結果についても評価の対象とした。なお、吸入投与試験における投与量については、経口投与量換算値を用いて経口投与試験の結果と比較した。

¹⁴C で標識した 1,3-ジクロロプロペンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与された 1,3-ジクロロプロペンの体内吸収率は、約 80~96%と算出された。投与 48 時間後における臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、前胃及び膀胱で比較的高かったが、いずれも 1.2 µg/g 未満であった。排泄は速やかであり、投与後 48 時間でほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。尿中に 1,3-ジクロロプロペンは認められず、主要代謝物は D であった。

¹⁴C で標識した 1,3-ジクロロプロペンの植物体内運命試験の結果、播種前に土壌処理された 1,3-ジクロロプロペンは処理後速やかに減少し、植物体における残留放射能は微量であった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした野菜、果実、茶等における作物残留試験の結果、いずれの残留値も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、1,3-ジクロロプロペン投与による影響は主に胃（前胃扁平上皮過形成、角化亢進）、膀胱（移行上皮過形成）及び血液（貧血）に認められた。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。なお、生殖発生毒性試験については、経口投与による試験が実施されていないが、ラットを用いた吸入暴露による体内運命試験から導かれた肺からの吸収率に基づいて推定した結果、吸入暴露で実施された生殖発生毒性試験の推定検体摂取量は、長期毒性試験の検体摂取量を下回らないと判断された。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められた。しかし、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を 1,3-ジクロロプロペン（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 45 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験④、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③、及び発生毒性試験②の母動物において、無毒性量が設定できなかったが、より長期で、かつ、より低用量で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。マウスにおいても、2 年間発がん性試験において無毒性量が設定できな

ったが、より低用量で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、マウスについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、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①の 2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	2 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 45 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)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	30 日間 亜急性 毒性試験 ^a	0、5、10、50、100	雌雄：50 雌雄：ALT 増加等	雌雄：50 肝重量増加及び ALT 増加
	90 日間 亜急性 毒性試験① ^a	0、1、2、4、8、30	雌雄：4 雄：T. Chol 及び TP 減少 雌：腎絶対及び比重量増加等	雌雄：4 雄：T. Chol 及び TP 減少 雌：腎絶対及び比重量増加等
	90 日間 亜急性 毒性試験② ^b	0、5、25、50、100	雌雄：5 雌雄：前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進	雌雄：5 雌雄：前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進
	90 日間 亜急性 毒性試験③ ^a	0、1、3、10、30	雌雄：10 雄：腎比重量増加 雌：腎及び肝比重量増加	雌雄：10 雄：腎比重量増加、食餌効率低下 雌：腎及び肝比重量増加
	90 日間 亜急性 毒性試験④ ^b	0、5、15、50、100	雄：— 雌：5 雄：体重増加抑制 雌：胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、体重増加抑制	雄：— 雌：5 雄：体重増加抑制 雌：胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、体重増加抑制
	5 週間 亜急性吸入 毒性試験 ^a	0、5、20、80、320 ppm	雌雄：12.3	雌雄：12.3
		0、3.1、12.3、49.3、197 (経口投与量換算値) 0、1.55、6.15、24.7、98.5 (肺からの吸収率を考慮した推定検体摂取量)	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	90日間 亜急性吸入 毒性試験 ^a	0、10、30、90 ppm	雌雄：19.8	雄：19.8 雌：7.38
		0、7.38、19.8、57.3 (経口投与量換算値) 0、3.69、9.9、28.7 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取 量)	雌雄：体重増加抑制 (一次刺激として、30 ppm で鼻腔の変化が雌 に認められた)	雄：体重増加抑制 雌：鼻腔の細胞萎縮及び 核異常
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験① ^b	0、2、10、25	雌雄：2 雌雄：前胃の扁平上皮過 形成及び角化亢進等 (発がん性は認められな い)	雌雄：2 雌雄：前胃の扁平上皮過 形成及び角化亢進等 (発がん性は認められな い)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験② ^b	0、2.5、12.5、25	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制、TG 減少及び前胃基 底細胞過形成 (肝細胞腺腫発生頻度増 加)	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制、TG 減少及び前胃基 底細胞過形成 (肝細胞腺腫発生頻度増 加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験③ ^a	0、25、50	雌雄：- 雌雄：前胃基底細胞過形 成等 (前胃腫瘍及び肝腫瘍性 結節発生頻度増加)	雌雄：- 雌雄：胃基底細胞過形成 等 (胃及び肝腫瘍発生頻度 増加)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 (吸入暴露) ^b	0、5、20、60 ppm	雌雄：11.3	雌雄：11.3	
	0、2.8、11.3、34.0 (経口投与量換算値) 0、1.4、5.65、17.0 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取 量)	雌雄：体重増加抑制 (一次刺激として、60 ppm で鼻腔の変化が雌 雄に認められた) (発がん性は認められな い)	雌雄：体重増加抑制、鼻 腔の嗅覚上皮菲薄化、嗅 覚上皮びらん及び粘膜 下線維化 (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⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験 (吸入暴露) ^b	0、5、20、60 ppm (投与開始後7日間) 0、10、30、90 ppm (投与8日以降)	親動物、雌雄：18.5 児動物：55.5	親動物、雌雄：18.5 児動物：55.5
		0、6.2、18.5、55.5 (投与8日以降の 経口投与量換算値) 0、3.1、9.25、27.8 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	親動物 雄：体重増加抑制、鼻上 皮増生・変性 雌：胃潰瘍 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物 雄：体重増加抑制、鼻上 皮増生・変性 雌：胃潰瘍 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験① (吸入暴露) ^a	0、10、30、90 ppm	母動物：25.9 胎児：77.7	母動物：25.9 胎児：25.9
		0、8.6、25.9、77.7 (経口投与量換算値) 0、4.3、13.0、38.9 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	母動物：体重増加抑制、 摂餌量及び飲 水量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)	母動物：体重増加抑制、 摂餌量及び飲 水量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)
	発生毒性 試験② (吸入暴露) ^a	0、20、60、120 ppm	母動物：- 胎児：51.8	母動物：- 胎児：104
		0、17.3、51.8、104 (経口投与量換算値) 0、8.65、25.9、52.0 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	母動物：体重増加抑制、 肝絶対重量減 少 胎児：椎骨中心の骨化遅 延増加 (催奇形性は認められな い)	母動物：体重増加抑制、 肝絶対重量減 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① ^b	0、10、50、100、 200	雌雄：10 雌雄：前胃の角化亢進及 び扁平上皮過形成等	雌雄：10 雌雄：前胃の角化亢進及 び扁平上皮過形成等
	90日間 亜急性毒性 試験② ^b	0、15、50、100、 175	雌雄：15 雌雄：体重増加抑制	雌雄：15 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⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	90日間 亜急性吸入 毒性試験 ^a	0、10、30、90 ppm	雌雄：36.0	雌雄：36.0
		0、13.4、36.0、104 (経口投与量換算値)	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制 (一次刺激として、90 ppm で鼻腔の変化が雌 に認められた)	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、鼻腔 の細胞萎縮及び核異常
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ^b	0、2.5、25、50	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 (発がん性は認められ ない)	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 (発がん性は認められ ない)
		0、5、20、60 ppm	雌雄：5.2	雌雄：5.2
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 (吸入暴露) ^b	0、5.2、20.7、62.0 (経口投与量換算値)	雌雄：膀胱上皮過形成 (一次刺激として、20 ppm で鼻腔の変化が雌 雄に認められた) (肺気管支腺腫発生頻度 増加)	雌雄：膀胱上皮過形成及 び鼻腔の呼吸上皮過形 成 (肺気管支腺腫発生頻度 増加)
		0、2、10、25	雌雄：10 雌雄：膀胱の硝子変性等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：10 雌雄：膀胱の硝子変性等 (発がん性は認められ ない)
2年間 発がん性 試験 ^a	0、50、100	雌雄：— 雌雄：膀胱上皮過形成等 (膀胱、肺及び前胃の腫 瘍発生頻度増加)	雌雄：— 雌雄：膀胱上皮過形成等 (膀胱、肺及び胃の腫瘍 発生頻度増加)	
ウサギ	発生毒性 試験 (吸入暴露) ^a	0、20、60、120 ppm	母動物：12.3 胎児：73.5	母動物：12.3 胎児：73.5
		0、12.3、36.8、73.5 (経口投与量換算値)	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 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⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
イヌ	1年間慢性毒性試験 ^b	0、0.5、2.5、15	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：2.5 雌雄：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 -：無毒性量は設定できず

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

^{a)} 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加した原体が使用された。

^{b)} 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加した原体が使用された。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
D	MA、 メルカプソール酸抱合体 1,3-D-MA	S-シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-イル-N- アセチルシステイン
E	SO、D のスルホキシド体	シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-イル-2- アセトアミド-2-ヒドロキシカルボニル-エチル- スルホキシド
F	SO ₂ 、D のスルホン体	
G/H	シス/トランス-3-CA	シス/トランス-3-クロロアリルアルコール (シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-オール)
I/J	シス/トランス-3-CACryl	シス/トランス-3-クロロアクリル酸
DCPO		1,3-ジクロロ-1-プロペンオキシド
2,3-DMC		3-ヒドロキシプロパン-1,2-イル-ビス-N- アセチルシステイン
3,3-DMC		3-ヒドロキシプロパン-1,1-イル-ビス-N- アセチルシステイン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
Bil	ビリルビン
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
DEN	Nニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
Glu	グルコース (血糖)
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン S トランスフェラーゼ
GST-P	胎盤型グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
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
VC	ビニルカルバメート
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

1,3-ジクロロプロペン 92% 油剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (ビニールハウス) (果実) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	59	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和52年度	灌注	1	1	36	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	55	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (露地) (果実) 昭和53年度	灌注	1	1	50	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和56年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	49	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (露地) (果実) 昭和56年度	灌注	1	1	43	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (根部) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和52年度	灌注	1	1	80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (根部) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	73	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	65	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和55年度	灌注	1	1	73	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	65	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		1	1	114	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	160	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (ビニールハウス) (果実) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	96	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (施設) (果実) 昭和53年度	灌注	1	1	92	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (露地) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (施設) (果実) 昭和54年度	灌注	1	1	58	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レタス (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	55	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	63	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	63	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	77-125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	78-87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かんしょ (露地) (塊根) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (露地) (果実) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	90-92	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (露地) (果実) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	87-91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	165	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	152	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	164	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	166	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	170	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
いちご (露地) (果実) 昭和54年度	灌注	1	1	224	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和54年度	92% 油剤	1	1	190	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					1	1	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和54年度	30 L/10a 灌注	1	1	100- 124	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001
					1	1	100- 124	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和56年度	92% 油剤	1	1	132- 136	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和56年度	30 L/10a 灌注	1	1	88- 105	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和53年度	92% 油剤	1	1	382	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和53年度	30 L/10a 灌注		1	382	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和54年度	92% 油剤	1	1	387	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和54年度	30 L/10a 灌注		1	387	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和56年度	92% 油剤 40 L/10a 灌注	1	2	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和54年度	92% 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	83- 105	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実, 果 皮を除く) 昭和58年度	92% 油剤	1	1	104	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (ハウス, 両側開放) (果実, 果 皮を除く) 昭和58年度	30 L/10a 灌注	1	1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実, 果 皮を除く) 昭和61年度	92% 油剤	1	1	106	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	30 L/10a 灌注	1	1	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こんにゃく (露地) (球茎) 昭和59年	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	112- 169	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ごぼう (露地) (根部) 昭和59年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	166- 190	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ごぼう (露地) (根部) 昭和 60 年度	92% 油剤 30~30.9 L /10a 灌 注	2	1	184	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和 59 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	85-86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和 61 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	77-86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
さといも (露地) (球茎) 昭和 59 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	177- 210	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ピーマン (施設) (果実) 昭和 60 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	52- 103	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ピーマン (施設) (果実) 昭和 61 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	59-66	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
なす (施設) (果実) 昭和 60 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	42- 111	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
なす (施設) (果実) 昭和 60 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	35-64	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
らっかせい (露地) (乾燥子実) 昭和 60 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	113- 150	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (露地) (根部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (根部) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a	2	1	48-57	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 昭和61年度	灌注	2	1	48-57	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しろうり (施設) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-84	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しろうり (施設) (果実) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	70-77	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しょうが (露地) (塊茎) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	136- 140	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しょうが (露地) (塊茎) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	194- 210	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ほうれんそう (施設) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ほうれんそう (露地) (茎葉部) 昭和60年度	灌注	1	1	48	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		母体		Z体		母体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	71-77	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
やまのいも (露地) (塊根) 昭和60年度	92% 油剤 20-30 L/10a 灌注	2	1	168- 174	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こまつな (露地) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	34	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こまつな (施設) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	56-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
キャベツ (露地) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	69-71	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
まくわうり (露地) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	83-90	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
まくわうり (施設) (果実) 昭和60年度												
はつかだいこん (施設) (葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	41-42	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
はつかだいこん (施設) (根部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	41-42	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みつば (露地) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	151	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
	92% 油剤 20 L/10a 灌注	1	1	283	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
パセリ (施設) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	115- 136	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
みょうが (施設) (花穂) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	197- 203	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
ねぎ (露地) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	77- 176	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
オクラ (施設) (果実) 平成15年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	79- 125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
にがうり (施設) (果実) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	50-79	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
しそ (施設) (葉部) 平成16年度	92% 油剤 30.5-33.3 L/10a 灌注	2	1	41-85	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
食用ぎく (施設) (花) 平成16年度	92% 油剤 28.3-31.2 L/10a 灌注	2	1	112- 113	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
うど (露地) (軟白茎) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	278	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
薬用こんじん (露地) (根茎) 平成17年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	366- 372	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
しそ(花穂) (施設) (花) 平成17年度	92% 油剤 29-40 L/10a 灌注	2	1	47-55	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
セルリー (露地) (茎葉部) 平成17年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	123	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
セルリー (施設) (茎葉部) 平成17年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	1	1	150	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
もりあざみ (露地) (根部) 平成18年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	126	/	/	/	/	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成19年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	292- 299	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
もりあざみ (露地) (根部) 平成18年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	126	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成19年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	292- 299	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
みずな (施設) (茎葉) 平成19年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	65	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
デンゲンサイ (施設) (茎葉) 平成21年度	97% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	31-37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
さやいんげん (施設) (さや) 平成21年度	97% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	73-74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
にら (施設) (茎葉) 平成22年度	97% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	113- 118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/

注) 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

1,3-ジクロロプロペン 55% 油剤 (旧 D-D 55)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 昭和 46 年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	153	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	153	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		20 L /10a	1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		20 L /10a	1	1	122	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	122	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和 46 年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	110	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	110	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		20 L /10a	1	1	97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
えだまめ (露地) (まめ) 昭和 46 年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和 46 年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
		40 L /10a		1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和 48 年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	127	(さや及 びまめ) <0.002	(さや 及びま め) <0.002	(さや 及びま め) <0.002	(さや 及びま め) <0.002				
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和 48 年度				1	161	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 昭和46年度	55% 油剤	20 L /10a	1	1	83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
	灌注	40 L /10a		1	83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
きゅうり (露地) (果実) 昭和48年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	54	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
				1	69	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
				1	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
こんにゃく (露地) (塊茎) 昭和47年度	55% 油剤	20 L /10a	1	1	175	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	175	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
	灌注	20 L /10a	1	1	204	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	204	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
いちご (露地) (果実) 昭和47年度	55% 油剤	20 L /10a	1	1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	209	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	213	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	灌注	40 L /10a		1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	209	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	213	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
いちご (施設) (果実) 昭和47年度	55% 油剤	20 L /10a	1	1	126	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	151	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	灌注	40 L /10a		1	126	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	151	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かんしょ (露地) (塊根) 昭和50年度	55% 油剤	40 L /10a	1	1	138	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌注	44 L /10a	1	1	154	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (露地) (果実) 昭和50年度	55% 油剤	40 L /10a	1	1	74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌注		1	1	74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (塊根) 昭和46年度	55% 油剤	40 L /10a	1	1	367	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	367	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		40 L /10a	1	1	361	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	361	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和46年度	灌注	40 L /10a	1	1	367	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	367	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		40 L /10a	1	1	361	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	361	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すいか (露地) (果実) 昭和53年度	55% 油剤	40 L/10a	1	1	104	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌注		1	1	96	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
やまのいも (露地) (塊根) 昭和53年度	55% 油剤	40 L/10a	1	1	162	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌注		1	1	195	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊根) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a	1	1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌 注	1	1	361	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
だいこん (露地) (根部) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a	1	1	86	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	151	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和53年度	灌 注	1	1	86	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	151	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
落花生 (露地) (子実) 昭和54年度	55% 油剤 40 L/10a	1	1	167	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌 注	1	1	197	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注) 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

クロルピクリン¹⁾ (40%) ・ 1,3-ジクロロプロペン (52%) くん蒸剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
菜しょうが (施設) (塊茎) 平成17年度	クロピクリン・D-D くん蒸剤 30 L/10a	1	1	87	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	灌 注	1	1	90	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注) 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

1): 殺線虫剤

メチルイソチオシアネート²⁾ (20%) ・ 1,3-ジクロロプロペン (40%) 油剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					公的分析機関				社内分析機関				
					Z体		E体		Z体		E体		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
にんじん (露地) (根部) 昭和46年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	166	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	
			1	234	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	
		1	1	134	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	
			1	197	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	
			1	1	186	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
にんじん (露地) (可食部) 昭和51年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	143	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001					
			1	1	147	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
だいこん (露地) (根部) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
			1	1	82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
だいこん (露地) (葉部) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03	
			1	1	82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
だいこん (露地) (根部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008	
			1	1	81	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
だいこん (露地) (葉部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008	
			1	1	81	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
きゅうり (施設) (果実) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	52	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			1	1	77	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
きゅうり (露地) (果実) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	65	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
			1	1	76	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	1	88	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
きゅうり (露地) (可食部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	54	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008	
			1	1	63	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
			1	1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
		1	1	67	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008	
			1	1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	
			1	1	88	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	
いちご (露地) (可食部) 平成48年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	237	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002					
			1	1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく いも (露地) (根部) 平成 48 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	178	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
		1	1	162	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
トマト (露地) (可食部) 平成 49 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	71 84	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
		1	1	65 73	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
なす (露地) (可食部) 平成 49 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	54 75	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
		1	1	71 84	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
やまのいも (露地) (塊根) 平成 54 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	197	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		1	1	243	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
茶 (露地) (製茶) 昭和 57 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 50L/10a 灌注	1	1	410	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	423	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
茶 (露地) (熱湯浸出 試験) 昭和 57 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 50L/10a 灌注	1	1	410	/	/	/	/	<0.017	<0.017	<0.017	<0.017
		1	1	423	/	/	/	/	<0.017	<0.017	<0.017	<0.017
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 58 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	176	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (施設) (果実) 昭和 59 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	114	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
らっきょう (露地) (鱗茎) 昭和 60 年度	メチルチオシアネート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	305	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	292	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (施設) (茎葉) 昭和62年度	メルイナアクト ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	72	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実) 昭和62年度	メルイナアクト ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	113	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (根部) 平成元年度	メルイナアクト ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 平成元年度		1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
にんにく (露地) (鱗茎) 平成元年度	メルイナアクト ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	292	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	239	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ねぎ (露地) (茎葉) 平成2年度	メルイナアクト ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	182	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ふき (露地) (葉柄) 平成15年度	メルイナアクト ・D-D油剤 30 L/10a 灌注	1	1	138	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	115	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (露地) (麟茎) 平成18年度	メチル イソシアネート ・D-D油剤 46.2 L/10a 灌注	A	1	194	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					1	201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					1	208	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	メチル イソシアネート ・D-D油剤 46.6 L/10a	B	1	201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					1	208	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					1	215	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	メチル イソシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	A	1	1	185	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				1	192	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
				1	199	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
		B		1	185	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				1	192	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
				1	199	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注) 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

2) : 殺線虫剤、A : 処理14日後植付け、B : 処理21日後植付け

<参照>

1. 諮問書 (平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
2. 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について:食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6 及び参考資料 1~6
3. 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 日付け厚生労働省告示第 499 号)
4. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 20 年 1 月 22 日) : 1,3-D 技術評議会、未公表
5. 食品健康影響評価について (平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303012 号)
6. 1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価に係る追加提出資料: 1,3-D 技術評議会、2010 年、未公表
7. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 22 年 1 月 15 日改訂) : 1,3-D 技術評議会、未公表
8. IARC Monographs. Vol. 71 (1999)
9. 参考資料 1~3 動植物及び土壌等における代謝分解 : 1,3-D 技術評議会、未公表
10. Dietz, F., et al. (1984). Non-protein sulfhydryl content and macromolecular binding in rats and mice following administration of 1,3-dichloropropene. *The Toxicol.*, 4. Abstr. No. 586
11. Ghia, M., et al. (1993). Genotoxic activity of 1,3-dichloropropene in battery of *in vivo* short-term tests. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 120, 120-125.
12. Kirchin, K. T., et al. (1994). Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology* 88, 31-49.
13. Watson, W. P., et al. (1987). Microbial Mutagenicity Studies With (Z)-1,3-Dichloropropene. *Chem. Biol. Interactions.* 61, 17-30.
14. Manfred, S., et al. (1998). 1,3-Dichloropropene Epoxides: Intermediates in Bioactivation of the Promutagen 1,3-Dichloropropene. *Chem. Res. Toxicol.* 11, 1137-1144
15. Kevekorde, S. T., et al. (1996). Genotoxicity of selected pesticides in the mouse bonemarrow micronucleus test and in the sister-chromatid exchange test with human lymphocytes *in vitro*. *Toxicology Letters* 89, 35-42
16. 1,3-ジクロロプロペン作物残留試験成績 (チンゲンサイ、みずな、さやいんげん、にら) : ダウ・ケミカル日本株式会社
17. 1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価に係る農薬抄録について: 1,3-D 技術評議会、2010 年、未公表
18. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 23 年 4 月 6 日改訂) : 1,3-D 技術評議会、未公表

1,3-ジクロロプロペ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11日～平成25年1月9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 8通（1件を8分割したもの）
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】 1, 3-ジクロロプロペン（以下、D-Dという）のADIを0.02mg/kg体重/日と設定することには、反対であり、再考願いたい。</p> <p>【理由】 1. D-Dを用いたラットの混餌投与発がん性試験では肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫が認められている。また、マウスの混餌投与発がん性試験で肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められている。 腫瘍発生機序検討試験の結果、非遺伝毒性メカニズムとされたが、遺伝毒性試験で、陽性と陰性の結果が混在していること、放射性物質や他の発がんイニシエーターとの相乗作用を考えれば、D-Dのような高揮発性農薬の使用者や散布地域周辺住民の吸入摂取、水系汚染によ</p>	<p>【回答1】 農薬専門調査会では、今回設定したADIに基づき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ると考えます。 なお、いただいた御意見はリスク管理にも関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、農林水産省及び環境省に伝えます。</p> <p>【理由1及び2について】 遺伝毒性試験については、一部の試験で陽性の結果が得られていますが、得られた結果を総合的に判断し、1,3-ジクロロプロペンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断しました。 発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められていますが、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判断</p>

る地下水や飲料水からの一般人の摂取により、人の健康（とくに、現在、がんを発症している人）に影響を及ぼす恐れがあることは否定できない。

2. D-Dを用いたマウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験（吸入曝露）で、肺気管支腺腫や膀胱上皮過形成が認められる。腫瘍発生機序検討試験の結果、非遺伝毒性メカニズムとされたが、上記と同様、人の健康に影響を及ぼす恐れがあることは否定できない。

3. D-Dに含まれるエピクロロヒドリン、1,2-ジクロロプロパン（以下1,2-prという）には発がん性があり、それぞれの毒性試験結果も評価の対象とすべきである。

毒性試験事例の中には、使用したD-Dにこれらがどの程度含有されているか不明なものがある。

なお、エピクロロヒドリンは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の評価において『前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られていることから、本試験で認められた前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた』とされている。

また、1,2-prについては、下記参考にあげた、当グループの記事を参照されたい。

しました。

農薬専門調査会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っており、今回設定したADIに基づき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るところと考えます。なお、ADIの設定に当たっては、疾患を有する人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮して安全係数を設定しています。

[理由3について]

御指摘のとおり、エピクロロヒドリン及び1,2-ジクロロプロパンの両物質は発がん性を有することが知られております。

エピクロロヒドリンについては、当初本剤の原体に安定化剤として添加されていましたが、後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在は含まれていないとされています。従って、現在の原体が使用される限りにおいては、1,3-ジクロロプロパンの発がん性評価においてエピクロロヒドリンの毒性試験結果を評価の対象とする必要はないと考えます。

また、評価に用いた毒性試験の中には1,2-ジクロロプロパンの含有割合が不明な試験もありますが、原体投与による毒性試験では、1,2-ジクロロプロパンのような原体混在物も含まれた原体を用いて試験が実施され、原体混在物による影響も含めて原体投与による影響が評価されていることから、1,2-ジクロロプロパンそのものの毒性試験結果も評価の対象とする必要はないと考えます。

なお、本剤の評価においては、両物質をより高い割合で含有する原体を使用した試験成績も用いており、参照に

4. D-Dは、シス体とトランス体（評価書では、Z体とE体）の混合物であり、それぞれの生体内での挙動や毒性も異なると考えられるため、これら幾何異性体の作用の相違を明確にすべきである。

5. 現在、厚労省が提示して、H24年12月25日からH25年1月24日まで、パブリックコメント意見を求めている水質管理目標設定項目の目標値では、1,3-ジクロロプロペン（D-D）は、Z体とE体の合計で0.002mg/Lとなっており、これは、53.3kg体重の成人が一日に2Lの飲料を摂取するとした場合、 $ADI \times 0.1 \times 53.3 \div 2 = 0.002$ の算出式に基づけば、ADIは0.00075mg/kg体重/日でなければならないことを意味する。

【参考】

反農薬東京グループ機関誌「てんとう虫情報」251号（2012年7月）より

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000095008>

*** 胆管がん原因説の1,2-ジクロロプロパンは農薬D-Dに含まれる？ ***

5月開催の産業衛生学会で、産業医科大学の熊谷信二さんが、印刷会社の若年労働者に胆管がんがみられ、その原因として溶剤1,2-ジクロロプロパン（以下、1,2-prと記す）などが疑われるとの報告を行いました。これを契機に、厚労省も本格的な労災職業病としての調査に乗り出しています。

じつは、1,2-prは、農薬成分として使用量第一位の土壌処理用殺虫剤D-D（別名

挙げた資料で評価を行うことは妥当であると考えます。

【理由4について】

本剤原体の異性体組成は「Z-体/E-体=1.5~1.1/1.0」とされています。評価に当たっては当該組成の原体を使用した試験結果も用いていることから、異性体の作用の相違を明確にしなくとも、本剤の評価は可能であると考えます。

【理由5について】

御指摘のパブリックコメントのページに掲載されている（参考1）の1の（3）アにおいて、「平成24年3月以降の食品安全委員会答申による目標値の見直しについては、次回の厚生科学審議会生活環境水道部会で方針を決定後、平成25年度のパブリックコメント手続きを経て設定される。」と記載されており、1,3-ジクロロプロペンの目標値については、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ食品健康影響評価の結果を通知した後に、必要に応じて見直されるものと考えられます。

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495120308&Mode=0>

テロン)に含まれる物質です。環境省の農薬データベースにもでており、製造輸入量の推移(化審法監視物質で農薬用以外も含む)が掲載されています。

★D-Dが増大した背景

1981～84年のことですが、アメリカでくん蒸用途の殺虫剤EDBの発がん性が問題になりました。日本でもくん蒸処理する港湾労働者の保護、果実やコムギ及びコムギ製品への残留規制、土壌くん蒸による地下水汚染防止が求められました。農水省は、82年1月、くん蒸処理する農薬使用者に対し、EDBを取り扱う際の注意事項を発出しました(ただし、EDBに発がん性があることは書かれていない)。

82年9月に、アメリカで、土壌くん蒸剤EDBが使用禁止となった後、83年6月には、農水省は、EDBの製造・使用自粛を要請しました。その時、同省が、EDBの代替として挙げたのが同じハロゲン系のD-D剤です。D-D剤の出荷は84年には83年から倍増し、その後も8000～12000klの製造が続いています。

★製造時期により異なる1,2-pr含有量

D-Dの活性成分は1,3-ジクロロプロペン(以下1,3-pr)ですが、1,2-prも含有され、その組成は、以下のように製剤登録時期、即ち製造時期により、違います。

・登録番号～5000の製剤

ジクロロプロペン/ジクロロプロパン/
その他の炭化水素の塩化物合計100%
(→その後D-D(1,3-pr)55%となる)

・登録番号7000～11700

D-D(1,3-pr)55%

・登録番号15000～21000

D-D(1,3-pr)92%

・登録番号22000～

D-D(1,3-pr)97%

これらの数値からD-D製剤の活性成分1,3-prの含有率が55%、92%、97%と

変化していることがわかりますが、アメリカの 1,3-pr : 52% の D-D 製剤には、いま問題になっている 1,2-pr : 29% のものもあります。日本の製剤は 1,2-pr 含有率が不明なため、農水省に尋ねています。

5月28日：農薬中の補助成分と不純物についてのお尋ね（まだ、回答がありません。）

★農薬製剤には毒性情報を記すべき

アメリカでは、テロン II 液剤 (1,3-pr97.5%) の説明書に、発がん性情報として、主成分の 1,3-pr がマウスの動物実験でオスに良性肺腫瘍が増加したことを、又、1,3-pr とクロルピクリンの複合製剤に、急性毒性と発がん性のため、使用を有資格者に限る旨の記載があります。

私たちは、農薬危害防止運動への要望で、農薬使用者の保護のため、神経毒性や発がん性が認められる旨を記した説明書を製剤に添付するように求めましたが、農水省は『農薬がどのような毒性を有するかを表示するのではなく、—中略—、どのような防護装備を着用し、何に注意して散布すべきなのか等を農薬ラベルに使用上の注意事項として示すことが重要と考えています』とただけでした。防備や使用上の注意は必須ですが、それに加えて、使用者には、農薬毒性情報を正確に知らせるべきです。

【参考記事への関連リンク】

厚労省：胆管がん相談窓口

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/koyou_roudou/roudoukijun/tangan/

ダウアグロサイエンス日本：テロンの登録内容

<http://www.dowagro.com/jp/ryosho/prod/telone.htm>

MSDS

<http://www.dowagro.com/webapps/lit/lit/order.asp?filepath=/012-20105.pdf>

旭 D-D の登録内容

<http://www.dowagro.com/jp/ryosho/prod/asahiDD.htm>

MSDS

http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDAS/dh_05b5/0901b803805b5a8b.pdf

D-D 剤の劇物指定について

http://www.dowagro.com/jp/new/20101231_dd.htm

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

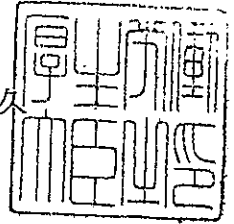
大

厚生労働省発食安1011第6号

平成25年10月11日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アゾシクロチン及びシヘキサチン

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年10月11日付け厚生労働省発食安1011第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアゾシクロチン及びシヘキサチンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アゾシクロチン及びシヘキサチン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：アゾシクロチン [Azocyclotin (ISO)]
シヘキサチン [Cyhexatin (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

アゾシクロチン及びシヘキサチンは有機スズ系の殺ダニ剤である。ジニトロフェノールのアンカップリング部位における酸化的リン酸化を阻害して、ATP生成を抑制することにより殺虫効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

①アゾシクロチン

Tri(cyclohexyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yltin (IUPAC)

1-(tricyclohexylstannyl)-1*H*-1,2,4-triazole (CAS)

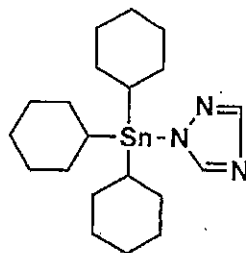
②シヘキサチン

Tricyclohexyltin hydroxide (IUPAC)

Tricyclohexylhydroxystannane (CAS)

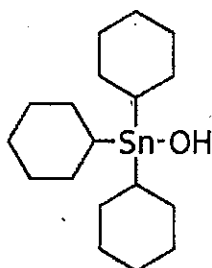
(4) 構造式及び物性

①アゾシクロチン



分子式 $C_{20}H_{35}N_3Sn$
分子量 436.22

②シヘキサチン



分子式	C ₁₈ H ₃₄ O ₂ Sn
分子量	385.17
水溶解度	pH4 : 0.67 mg/L (20°C) pH7 : ≤0.040 mg/L (20°C) pH10 : ≤0.006 mg/L (20°C)
分配係数	pH 4: log ₁₀ Pow > 4.6 (20°C) pH 7: log ₁₀ Pow ≥ 6.1 (20°C) pH 10: log ₁₀ Pow ≥6.9 (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録されていない。

海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

また、かんきつ類等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法(ブラジル)

(1) 500g/L シヘキサチンフロアブル剤

国名	作物名	適用 病害虫	使用量	本剤の 使用回数	使用時 期	使用 方法
ブラジル	柑橘	ハダニ	1500g ai/ha 3000g ai/ha	2回以内	収穫 30日前 まで	散布
	コーヒー		500g ai/ha 1000g ai/ha	1回		

(2) 500g/kg シヘキサチン水和剤

国名	作物名	適用 病害虫	1回あたりの使用量	本剤の使用 回数	使用 時期	使用 方法
ブラジル	柑橘	ハダニ	1500 g ai/ha 3000 g ai/ha	2回以内	収穫 30日前 まで	散布

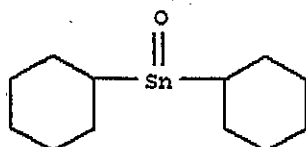
ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・シヘキサチン
- ・dicyclohexyltin oxide (以下、代謝物Dという)



代謝物D

② 分析法の概要

試料からヘキサン・酢酸エチル (1:1) 混液・酢酸・水 (8:1:4) 又は (20:1:4) 混液あるいはヘキサン・酢酸エチル (3:1) 混液・酢酸・水 (20:1:4) 混液で抽出し、メチルマグネシウムクロリドを用いてメチル化する。得られた誘導体をフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.01~0.02ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めた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、以下のとおり評価されている。

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/day 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。

無毒性量 : 0.26 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.0026 mg/kg 体重/day

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。

5. 諸外国における状況

1979年、1981年、1989年、1991年及び2005年にJMPRにおける毒性評価が行われ、1981年にADIが設定されている。国際基準はりんご、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいてりんご、ぶどう等に、ニュージーランドにおいて果実等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アゾシクロチン及びシヘキサチンとする。

ただし、アゾシクロチン及びシヘキサチンをシヘキサチン含量に換算したものの和とする。

作物残留試験において、代謝物Dの分析が行われているが、毒性が低いことから、代謝物Dは残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてアゾシクロチン及びシヘキサチン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアゾシクロチン及びシヘキサチンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

※暴露評価に当たっては、毒性のより強く現れるアゾシクロチンに換算した値を用いて行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	9.3
幼小児 (1~6 歳)	27.1
妊婦	6.8
高齢者 (65 歳以上)	8.2

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 5 で食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定められていたが、今般の見直しにより、いわゆる一律基準が適用される。

シヘキサチン 海外作物残留試験一覧表(ブラジル)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【シヘキサチン/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
オレンジ (果実)	1	500g/L SC	1250 g ai/ha・散布	1	30日	圃場A : 0.23/-
	1	500g/L SC	2500 g ai/ha・散布	1	30日	圃場A : 0.44/-
	2	500g/kg WP	1003~1068 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.01/0.01 圃場B : 0.03/0.02
	2	500g/L SC	1082~1117 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.01/0.01 圃場B : 0.03/0.04
	1	500g/kg WP	1029 g ai/ha・散布	1	23日	圃場A : 0.02/0.01
	1	500g/L SC	1094 g ai/ha・散布	1	23日	圃場A : 0.01/0.01
	2	500g/kg WP	2004~2036 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.03/0.02 圃場B : 0.11/0.05
	2	500g/L SC	2175~2213 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.05/0.05 圃場B : 0.05/0.03
	2	500g/kg WP	640~933 g ai/ha・散布	2	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.07/0.03 (2回、25日) 圃場B : 0.05/0.03 (2回、25日)
	2	500g/L SC	650~930 g ai/ha・散布	2	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.07/0.04 (2回、25日) 圃場B : 0.04/0.03 (2回、25日)
	2	500g/kg WP	1290~1334 g ai/ha・散布	2	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.13/0.05 (2回、25日) 圃場B : 0.12/0.05 (2回、25日)
	2	500g/L SC	1273~1330 g ai/ha・散布	2	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.17/0.09 (2回、25日) 圃場B : 0.13/0.07 (2回、25日)
	2	500g/kg WP	1233~1400 g ai/ha・散布	1	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.15/0.06 (1回、25日) 圃場B : 0.11/0.04 (1回、25日)
	2	500g/L SC	1267~1383 g ai/ha・散布	1	1, 3, 7, 25日	圃場A : 0.11/0.06 (1回、25日) 圃場B : 0.17/0.09 (1回、25日)
	4	500g/kg WP	640~943 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.05/0.02 圃場B : 0.06/0.03 圃場C : 0.07/0.03 圃場D : 0.05/0.03
	4	500g/L SC	650~931 g ai/ha・散布	2	23日	圃場A : 0.04/0.03 圃場B : 0.05/0.03 圃場C : 0.07/0.04 圃場D : 0.04/0.03
	1	500g/kg WP	761 g ai/ha・散布	1	23日	圃場A : 0.03/0.03
	1	500g/L SC	737 g ai/ha・散布	1	23日	圃場A : 0.05/0.03

農作物	試験 圃数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm) 【シヘキサチン/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
オレンジ (果肉)	1	500g/kg WP	761 g ai/ha・散布	1	28日	PPA: 0.04/0.01
	1	500g/L SC	787 g ai/ha・散布	1	28日	PPA: 0.03/0.01
	2	500g/kg WP	1290~1834 g ai/ha・散布	2	28日	PPA: 0.17/0.05 PPB: 0.13/0.03
	2	500g/L SC	1273~1830 g ai/ha・散布	2	28日	PPA: 0.16/0.07 PPB: 0.23/0.03
	2	500g/kg WP	1233~1900 g ai/ha・散布	1	28日	PPA: 0.15/0.04 PPB: 0.09/0.04
	2	500g/L SC	1563~2535 g ai/ha・散布	1	28日	PPA: 0.12/0.05 PPB: 0.11/0.07
コーン	1	500g/L SC	500 g ai/ha・散布	1	0, 3, 7, 15, 30, 45日	PPA: 0.03/-
	1	500g/L SC	1000 g ai/ha・散布	1	0, 3, 7, 15, 30, 45日	PPA: 0.03/-
	2	500g/L SC	500 g ai/ha・散布	1	30日	PPA: <0.02/- PPB: <0.02/-
	2	500g/L SC	500 g ai/ha・散布	1	30日	PPA: <0.02/- PPB: <0.02/-

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		N.D.				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
大豆 小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
ばれいしょ さといも類(やつかしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにゃくいも その他のいも類		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
てんさい さとうきび		N.D. N.D.				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D.				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) しろうり すいか メロン類果実 まくわうり その他のうり科野菜		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
ほうれんそう たけのこ オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
マッシュルーム しいたけ その他のきのこ類		N.D. N.D. N.D.				
その他の野菜		N.D.				
みかん なつみかん なつみかんの外果皮 なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実	0.5 0.2	N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.	IT IT	0.2 0.2	0.5 ブラジル	【<0.01-0.44(n=36)(ブラジル)】
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ	0.2 0.2 0.2	N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.	IT IT	0.2 0.2 0.2		
もも ネクタリン あんず(アプリコットを含む。) すもも(プルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハuckleベリー その他のベリー類果実	0.1	N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.		0.1		
ぶどう かき	0.3	N.D. N.D.	IT	0.3		
バナナ キウイ パイナップル アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
その他の果実		N.D.				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のオイルシード		N.D.				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		N.D. N.D. N.D. N.D. N.D. N.D.				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ	0.5	N.D. N.D. N.D. N.D.	IT		0.5 ブラジル	【<0.02-0.03(n=6)(ブラジル)】
その他のスパイス その他のハーブ		N.D. N.D.				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		N.D. N.D. N.D.				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		N.D. N.D. N.D.				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		N.D. N.D. N.D.				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		N.D. N.D. N.D.				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		N.D. N.D. N.D.				
乳		N.D.				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		N.D. N.D.				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		N.D. N.D.				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		N.D. N.D.				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		N.D. N.D.				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		N.D. N.D.				
鶏の卵 その他の家きんの卵		N.D. N.D.				
魚介類		N.D.				
はちみつ		N.D.				
とうがらし(乾燥させたもの)	5			5		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 上記以外の食品については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格5で食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として定められていたが、今般の見直しにより、いわゆる一律基準が適用される。

(別紙3)

アゾシクロチン及びシヘキサチン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	アゾシクロチンとして換算 した基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
オレンジ (ネーフルオレンジを含む。)	0.5	0.57	0.23	0.34	0.45	0.11
その他のかんきつ類果実	0.2	0.23	0.09	0.02	0.02	0.14
りんご	0.2	0.23	8.00	8.20	6.80	8.06
日本なし	0.2	0.23	1.16	1.00	1.20	1.16
西洋なし	0.1	0.11	0.01	0.01	0.01	0.01
その他のベリー類果実	0.1	0.11	0.01	0.01	0.01	0.01
ぶどう	0.3	0.34	1.97	1.49	0.54	1.29
コーヒー豆	0.5	0.57	1.47	0.06	0.85	0.79
計			12.9	11.1	9.9	11.6
ADI比 (%)			9.3	27.1	6.8	8.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

注) シヘキサチンからアゾシクロチンへの基準値の換算方法: シヘキサチンの基準値案 \times (436.22 / 385.17)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 2月16日 インポートトレランス申請 (かんきつ類等)
平成19年10月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準
設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 2月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康
影響評価について通知
平成25年11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年11月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部
会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

アゾシクロチン及びシヘキサチン

食品名	残留基準値
	ppm
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.5
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	0.2
りんご	0.2
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
その他のベリー類果実 ^{注2)}	0.1
ぶどう	0.3
コーヒー豆	0.5
とうがらし(乾燥させたもの)	5

※今回基準を設定するアゾシクロチン及びシヘキサチンとは、アゾシクロチン及びシヘキサチンをシヘキサチン含量に換算したものの和をいう。

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

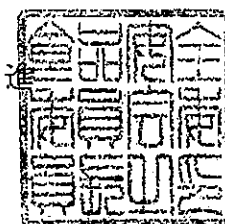
注2)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。



府 食 第 89 号
平成 25 年 2 月 4 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

アゾシクロチン及びシヘキサチンのグループ ADI を 0.0026 mg/kg 体重/日と設定する。

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
1 2. 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
1 3. 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
上安平浏子
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)	代田眞理子	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
白井健二	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

代田真理子

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。

1. 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

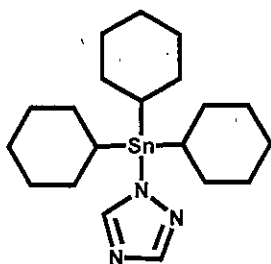
4. 分子式

$C_{20}H_{35}N_3Sn$

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%TAR 以上の放射能が組織から抽出され、そのほとんどが有機相に抽出された。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、消瘦、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、消瘦、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)

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/7 [°] イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	4~2,500 µg/7 [°] ヴ-ト (+S9) 2,500 µg/7 [°] ヴ-ト (-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.1~5,000 µg/7 [°] ヴ-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)	3.3×10 ⁻⁷ ~1.5×10 ⁻⁵ M (+S9) 3.3×10 ⁻⁹ ~1.5×10 ⁻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) 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

上安平湧子

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

代田真理子

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。

1. 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

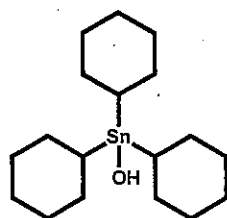
4. 分子式

$C_{18}H_{34}OSn$

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 ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	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 $\mu\text{g/L}$ 、経皮投与群で 20 $\mu\text{g/L}$ 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 $\mu\text{g/L}$ であり、 T_{max} はいずれも 8 時間であった。尿及び糞中における 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、マイ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マイクロソームとを、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：矮性ゴールデンデリシャス）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	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ ALP 増加
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝リンパ球浸潤、活性化クッパー細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝リンパ球浸潤、活性化クッパー細胞増加
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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ため、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脾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)

1 2. 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、0.75 mg/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ので、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瘤が、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)

(1 1) 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。

(12) 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)

(13) 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)

13. 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、*Hgpert* 遺伝子を指標とした遺伝子突然変異試験及び *in vivo* マウス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/7 ⁺ V-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 ^{uvrA} 株)	0.167~500 µg/7 ⁺ V-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。

1.4. 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	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	雄：6 雌：6	雄：6 雌：6
		雌雄：肝比重量増加 (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0,7.5,30,180 ppm	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43	雄：0.34 雌：0.43	
	雄：0,0.34,1.39, 8.71 雌：0,0.43,1.75, 10.2	雌：網膜萎縮 (発がん性を示す 明らかな証拠はない)	雄：体重増加抑制 雌：網膜萎縮等 肝細胞腺腫発生頻 度増加傾向(雌)	雄：体重増加抑制 雌：網膜萎縮等 肝細胞腺腫発生頻 度増加(雌)	
2年間 発がん性 試験	0,1,3,6	— 雌雄：胆管過形成 (発がん性は認め られない)	— 雌雄：胆管過形成 (発がん性は認め られない)	雄：1 雌：1 雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	食品安全委員会	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	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	雄：10 雌：10	雄：6 雌：6
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、3、6	3	雄：3 雌：6	雄：3 雌：3
ウサギ	発生毒性 試験①	0、0.5、1.0、3.0	1.0	母動物：1.0 胎児：1.0	母動物：0.5 胎児：1.0
	発生毒性 試験②	0、0.75、3.0	0.75	母動物：0.75 胎児：－	母動物：0.75 胎児：－

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	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:一 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:一 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	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 (全果) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	0.01	<0.01	0.02
		1,082 SC			<0.01	<0.01	0.02
		1,029 WP	1		0.02	0.01	0.03
		1,094 SC			0.01	0.01	0.03
		2,004 WP	2		0.03	0.02	0.06
		2,175 SC			0.05	0.05	0.11
オレンジ (皮なし果) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	0.01	<0.01	0.02
		1,082 SC			0.01	0.02	0.03
		1,029 WP	1		<0.01	<0.01	0.01
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		0.07	0.05	0.14
		2,175 SC			0.04	0.04	0.08
オレンジ (生ジュース) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,082 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,029 WP	1		<0.01	<0.01	<0.01
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		<0.01	<0.01	<0.01
		2,175 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1993~1994年	1	1,003 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,082 SC			0.02	0.01	0.04
		1,029 WP	1		0.04	0.03	0.07
		1,094 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,004 WP	2		<0.01	<0.01	0.02
		2,175 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (全果) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	0.03	0.02	0.05
		1,117 SC			0.03	0.04	0.08
		2,066 WP	2		0.11	0.06	0.18
		2,213 SC			0.06	0.06	0.14
オレンジ (皮なし果) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	0.02	<0.01	0.04
		1,117 SC			0.02	0.02	0.04
		2,066 WP	2		0.05	0.02	0.08
		2,213 SC			0.06	0.04	0.12

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					シヘキサチン	代謝物 D	合計
オレンジ (生ジュース) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,117 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,066 WP			<0.01	<0.01	<0.01
		2,213 SC			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1993~1994年	1	1,068 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		1,117 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		2,066 WP			<0.01	<0.01	0.01
		2,213 SC			<0.01	<0.01	0.02
オレンジ (全果) 1995年	1	808 WP	2	28	0.05	0.02	0.08
		784 SC			0.04	0.03	0.09
		761 WP	1		0.06	0.03	0.10
		787 SC			0.05	0.03	0.09
	1,545 WP	2	0.13		0.05	0.19	
	1,552 WP		0.14		0.08	0.24	
	1,563 WP	1	0.16		0.05	0.23	
	1,563 SC		0.18		0.10	0.30	
オレンジ (皮なし果) 1995年	1	808 WP	2	28	0.03	0.01	0.05
		784 SC			0.05	0.03	0.09
		761 WP	1		0.04	0.01	0.06
		787 SC			0.03	0.01	0.04
		1,545 WP	2		0.17	0.05	0.23
		1,552 WP			0.16	0.07	0.25
オレンジ (生ジュース) 1995年	1	808 WP	2	28	<0.01	<0.01	<0.01
		784 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		761 WP	1		<0.01	<0.01	<0.01
		787 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,545 WP	2		<0.01	<0.01	<0.01
		1,552 WP			<0.01	<0.01	<0.01
オレンジ (果皮) 1995年	1	808 WP	2	28	0.01	<0.01	0.01
		784 SC			0.01	<0.01	0.01
		761 WP	1		<0.01	<0.01	0.01
		787 SC			<0.01	<0.01	<0.01
		1,545 WP	2		0.03	<0.01	0.04
		1,552 WP			0.03	<0.01	0.04
オレンジ (全果) 1995年	1	943 WP	2	28	0.06	0.03	0.09
		931 SC			0.05	0.03	0.09
		1,695 WP			0.15	0.04	0.20
		1,880 SC			0.18	0.08	0.28
オレンジ (全果) 1995年	1	938 WP	2	28	0.07	0.03	0.10
		930 SC			0.07	0.04	0.11
		1,834 WP			0.13	0.05	0.19
		1,830 SC			0.17	0.09	0.28
		1,900 WP			1	0.15	0.06
	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		
			2	30	<0.1		
			45	<0.1			
オレンジ (全果) 2001年	1	500 SC	2	30	<0.02		
		1,000 SC			<0.02		
クレマンティヌ (全果) 1997年	1	360 SC	2	60	<0.1		
	2		1	30	<0.1		
			2	15	<0.1		
			2	30	<0.1		
			45	<0.1			
グレープフルーツ (全果) 2001年	1	750 SC	1	60	0.029		
コーヒー 1998年	1	500 SC	1	3	4.79		
				7	0.03		
				15	0.03		
				30	0.03		
				45	ND		
	1	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	0.02
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	30	3	0.181	<0.01	0.194
					7	0.188	0.013	0.205
					14	0.074	<0.01	0.087
	1		1	30	30	0.053	<0.01	0.066
					30	0.168	0.018	0.191
	1		1	30	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	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	30	29	0.086	<0.01	0.099
					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	30	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	29	0.020	<0.01	0.033

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シヘキサチン	代謝物 D	合計	
りんご (全果) 1993年	1	300 WP	2	30	0.03	0.01	0.05	
		300 SC			0.04	<0.01	0.05	
		600 SC			0.09	0.02	0.11	
	1	300 WP	2	30	0.06	<0.01	0.07	
		300 SC			0.08	<0.01	0.09	
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.03	
		300 SC			0.02	<0.01	0.02	
		600 SC			0.04	0.01	0.05	
	1	300 WP	2	30	0.02	<0.01	0.02	
		300 SC			0.02	<0.01	0.03	
		600 SC	1		0.04	<0.01	0.05	
	りんご (全果) 1994年	1	300 WP	2	30	0.03	0.01	0.04
300 SC			0.04			0.01	0.05	
600 SC			1			0.12	0.02	0.15
1		300 WP	2	30	0.05	<0.01	0.06	
		300 SC			0.12	<0.01	0.13	
1		300 WP	2	30	0.03	<0.01	0.03	
		300 SC			0.03	<0.01	0.03	
		600 SC			0.02	<0.01	0.02	
1		300 WP	2	30	0.03	<0.01	0.04	
		300 SC			0.02	<0.01	0.03	
		600 SC	1		0.03	0.01	0.04	
		1,200 SC			0.06	0.02	0.09	
りんご (全果) 2000年	1	300 WP	1	29	0.042	<0.01	0.055	
			2		0.055	0.013	0.072	
	1		1	30	0.018	<0.01	0.031	
			2		0.050	<0.01	0.063	
	1		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	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.、Instituto Biológico、Sipcam Research Analysis Unit.、Sipcam SPA Italy、Universidade Federal do Espírito 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

アゾシクロテン及びシヘキサテ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ると考えます。</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>

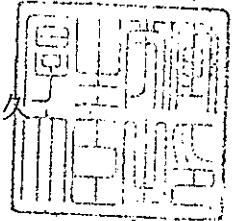
*頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安0912第5号
平成25年9月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

エトキシキン

平成25年12月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年9月12日付け厚生労働省発食安0912第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエトキシキンに係る食品規格（食品中の農薬及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エトキシキン

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エトキシキン [Ethoxyquin]

(2) 用途：抗酸化剤（酸化防止剤）

飼料の品質維持を目的に、油脂や脂溶性ビタミン（ビタミンA及びE等）等の有効成分の酸化を防止し安定化させるために使用される。

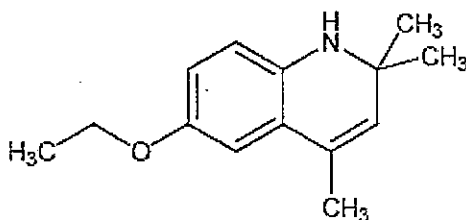
海外では抗酸化剤として広く使用されている。香辛料、魚粉、家きん飼料及びその他の動物用飼料等に用いられ、アルファルファやクローバー等の飼料作物においてはカロテンやビタミンEの酸化防止に、チリパウダーやパプリカ等の製造に際しては色の保持のための酸化防止に使用される。また、りんごやなしの焼け病防止のために農薬として使用されている。国内では抗酸化を目的とした飼料添加物として指定されている。

(3) 化学名：

6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1*H*-quinoline (IUPAC)

6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{19}NO$
分子量	217.31

(5) 適用方法及び用量

エトキシキンの使用方法を以下に示す。

【国内】

飼料中の含有量
150g 以下/飼料 1t (エトキシキン、ジブチルヒドロキシトルエン及び ブチルヒドロキシアニソールの合計量)

【海外】

対象動物等	飼料中の含有量	使用国
家畜用飼料 養魚用飼料	150g 以下/飼料 1t	米国
家畜用飼料	150g 以下/飼料 1t (抗酸化剤の合計量)	EU

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・エトキシキン

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加え磨砕した後、イソオクタンで抽出する。2% (w/v) 無水硫酸ナトリウム-0.15mol/L硫酸溶液に抽出し、水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、イソオクタンに転溶し、蛍光光度計で定量する。

または、試料にピロガロールを加え、5% (w/v) 水酸化カリウム-エタノール溶液でケン化した後、*n*-ヘキサンで抽出し、高速液体クロマトグラフ (FL) で定量する。

定量限界：0.01~0.1 ppm

(2) 牛における残留試験

- ① 牛 (2~8頭/群) を用いたエトキシキンの2~8ヶ月間混餌投与試験が実施された。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるエトキシキンの濃度 (ppm) を表1に示す。

表1: 牛にエトキシキンを2~8ヶ月間混餌投与後の組織中のエトキシキン濃度 (ppm)

添加量	各組織における残留濃度 (ppm)			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0	0.2	不検出	0.3	0.5
150ppm	0.3	1.9	0.2	0.1
300ppm	0.9	5.2	0.4	0.05
900ppm	1.0	10.8	0.5	0.2

検出限界 : 0.1ppm

- ② 豚 (2頭/群) を用いたエトキシキンの6ヶ月間混餌投与試験が実施された。最終投与後0日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるエトキシキンの濃度 (ppm) を表2に示す。

表2: 豚にエトキシキンを6ヶ月間混餌投与後の組織中のエトキシキン濃度 (ppm)

添加量	各組織における残留濃度 (ppm)				
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
150ppm	<0.01	0.16	0.11	0.06	0.63
	<0.01	0.29	0.29	0.13	4.56
500ppm	0.05	1.37	1.36	0.21	3.47
	0.09	1.92	0.92	0.27	2.19
1500ppm	0.12	5.69	2.34	0.30	10.7
	0.14	4.65	1.37	0.26	0.68

検出限界 : 筋肉、肝臓及び腎臓0.01ppm、脂肪0.03ppm

- ③ ブロイラー (5羽/群) を用いたエトキシキンの22日間混餌投与試験が実施された。最終投与0日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪におけるエトキシキンの濃度 (ppm) を表3に示す。

表3: ブロイラーにエトキシキンを22日間混餌投与後の組織中のエトキシキン濃度 (ppm)

添加量	各組織における残留濃度 (ppm)			
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
150ppm	0.053±0.013	1.864±0.497	3.478±0.860	4.756±0.742
750ppm	0.155±0.027	3.128±0.538	5.328±1.705	9.844±0.973

検出限界 : 0.001ppm

数値は平均値±標準偏差で示す。

- ④ 採卵鶏（25羽/群）を用いたエトキシキンの21日間混餌投与試験が実施された。投与開始0、1日、2日、3日、5日、7日、9日、12日、16日、19日及び21日後並びに最終投与1日、2日、3日、5日及び7日後に各群より5個あて抽出し、卵黄におけるエトキシキンの濃度（ppm）を測定した。結果を表4に示す。

表4: 採卵鶏にエトキシキンを21日間混餌投与後の卵黄中のエトキシキン濃度（ppm）

試験日		飼料添加濃度	
		150ppm	750ppm
投与開始後日数	0	0	0
	1	0.011±0.001	0.017±0.002
	2	0.035±0.010	0.218±0.076
	3	0.097±0.033	0.650±0.292
	5	0.356±0.083	1.714±0.597
	7	0.446±0.060	2.901±0.717
	9	0.606±0.115	3.032±0.362
	12	0.562±0.142	3.137±0.528
	16	0.572±0.104	3.290±0.555
	19	0.565±0.021	3.331±0.579
最終投与後日数	21	0.589±0.147	3.211±0.752
	1	0.597±0.117	2.916±0.496
	2	0.411±0.052	2.621±0.574
	3	0.234±0.128	1.900±0.357
	5	0.071±0.039	0.728±0.412
	7	0.022±0.005	0.039±0.021

検出限界：0.001ppm

数値は平均値±標準偏差で示す。

- ⑤ ブリ（5尾/群）を用いたエトキシキン28日間混餌投与試験が実施された。
投与開始0、14日及び28日後並びに最終投与3日、7日後の筋肉及び肝臓におけるエトキシキンの濃度を表5に示す。

表5: ブリにエトキシキンを28日間混餌投与後の組織中のエトキシキン濃度 (ppm)

試験日		飼料添加濃度			
		102ppm		190ppm	
		筋肉	肝臓	筋肉	肝臓
投与開始 後日数	0	0.36±0.21	0.51±0.24	0.36±0.21	0.51±0.24
	14	0.34±0.10	0.43±0.12	0.59±0.11	1.0±0.16
	28	0.089±0.031	0.19±0.04	0.25±0.11	0.61±0.22
最終投与 後日数	3	0.033±0.007	0.075±0.025	0.046±0.014	0.12±0.03
	7	0.007±0.004	0.021±0.008	0.014±0.003	0.036±0.005

数値は平均値±標準偏差で示す。

試験供試魚は導入から試験開始までの間（13日間）にエトキシキン濃度144ppmの配合飼料を給与されていた。

- ⑥ クルマエビを用いたエトキシキン12日間混餌投与試験が実施された。
最終投与6、12及び24時間後の可食部におけるエトキシキンの濃度 (ppm) を表6に示す。

表6: クルマエビにエトキシキンを12日間混餌投与後の組織中の残留濃度 (ppm)

添加量	採材時期	各組織における残留濃度 (ppm)
150ppm	6時間	0.09, 0.10, 0.07
	12時間	0.02
	24時間	<0.01
450ppm	6時間	0.14
	12時間	0.07
	24時間	<0.01

定量限界：0.01ppm

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエトキシキンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 生殖毒性試験
(期間) 2世代

安全係数：300

ADI : 0.0083mg/kg 体重/day

エトキシキンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験及びDNA修復試験の結果はいずれも陰性であったが、マウスリンフォーマTK試験で染色体切断誘発性の陽性結果が得られており、CHO細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果においても陽性であった。一方、*in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、400 mg/kg体重以上投与群で、小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられ陽性の結果が得られたが、マウス骨髄を用いた小核試験は陰性であり、不定期DNA合成試験も陰性であった。

慢性毒性試験において、腎臓へのリポフスチン沈着がみられていることから、エトキシキンの高濃度暴露によって脂質の過酸化促進が生じていると推察され、エトキシキンによる膀胱粘膜の増殖性病変は、親化合物ではなく、prooxidant作用を持つ代謝物の持続的刺激によって促進されている可能性が考えられた。これらのことから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、ADIの設定は可能であると考えられた。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

2005年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は日本なし及び西洋なしに設定されている。

飼料添加物として、米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において基準値が設定されている。

農薬として、米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において日本なし及び西洋なしに、EUにおいて日本なし及び西洋なしに、オーストラリアにおいてりんご、日本なし及び西洋なしに基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトキシキンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

個別の食品について、推定される平均的な量までエトキシキンが残留していると仮定し、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理によるエトキシキンの増減が全くないとの仮定の下に行った。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	32.6
幼小児 (1~6 歳)	67.4
妊婦	27.8
高齢者 (65 歳以上)	32.0

注) EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

なしについては、JMPR の評価に用いられた総残留の STMR を用いて EDI を試算した。魚介類については、残留するエトキシキンと二量体の比は、410:560 として EDI を試算した。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにやくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
さとうきび		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05				
その他のさく科野菜		0.05				
たまねぎ		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろうり		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわうり		0.05				
その他のうり科野菜		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん		0.05				
なつみかんの果実全体		0.05				
レモン		0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05				
グレープフルーツ		0.05				
ライム		0.05				
その他のかんきつ類果実		0.05				
りんご		3.0				
日本なし	3	3.0		3		
西洋なし	3	3.0		3		
マルメロ		0.05				
びわ		0.05				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アブリコットを含む。)		0.05				
すもも(プルーンを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハuckleベリー		0.05				
その他のベリー類果実		0.05				
ぶどう		0.05				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		0.05				
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.05				
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.05				
コーヒー豆		0.05				
カカオ豆		0.05				
ホップ		0.05				
その他のスパイス		0.05				
その他のハーブ		0.05				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.5	0.5			0.5 アメリ	0.27
豚の筋肉	0.5	0.01			0.5 アメリ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.5			0.5 アメリ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	5	5			5 アメリ	1.86
豚の脂肪	5	0.3			5 アメリ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	5	5			5 アメリ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5	0.5				0.21
豚の肝臓	0.5	0.3				【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.5				【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.5	0.5				0.1
豚の腎臓	0.5	0.3				【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	0.5				【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.5	0.5				【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	5	5				0.63,4.56
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5	0.5				【牛の肝臓及び腎臓参照】
鶏の筋肉	0.1	0.05				【0.034-0.070(n=5)】
その他の家禽の筋肉	0.1	0.5				【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	7	5				【3.800-5.600(n=5)】
その他の家禽の脂肪	7	3				【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	4	2				【1.230-2.360(n=5)】
その他の家禽の肝臓	4	3				【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	7	3				【2.360-4.590(n=5)】
その他の家禽の腎臓	7	3				【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	7	2				【鶏の腎臓参照】
その他の家禽の食用部分	7	3				【鶏の腎臓参照】
鶏の卵	1	0.5				【0.472-0.863(n=5)投与開始後21日目】
その他の家禽の卵	1	0.5				【鶏の卵参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1	1				【魚介類(すずき目魚類に限る。)参照】
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	1	1				【魚介類(すずき目魚類に限る。)参照】
魚介類(すずき目魚類に限る。)	1	1				【0.13-0.61(n=5)】
魚介類(その他の魚類に限る。)	1	1				【魚介類(すずき目魚類に限る。)参照】
魚介類(甲殻類に限る。)	0.2		申			0.09,0.10,0.07

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(別紙2)

エトキシキンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値 (案) (ppm)	暴露評価 に用いた 数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6 歳) TMDI	幼小児 (1~6 歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳 以上) TMDI	高齢者 (65歳 以上) EDI
日本なし	3	5 ^{*5}	25.50	25.50	22.00	22.00	26.50	26.50	25.50	25.50
西洋なし	3	5 ^{*5}	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
牛の筋肉	0.5	0.59 ^{*1}	98.55 ^{*2}	11.59	46.25 ^{*2}	5.44	94.30 ^{*2}	11.09	98.55 ^{*2}	11.59
牛の脂肪	5									
牛の肝臓	0.5	0.21	0.06	0.03	0.03	0.01	0.06	0.03	0.06	0.03
牛の腎臓	0.5	0.10	0.20	0.04	0.09	0.02	0.42	0.08	0.20	0.04
牛の食用部分	0.5	0.21	0.21	0.09	0.03	0.01	0.14	0.06	0.21	0.09
豚の筋肉	0.5	0.59 ^{*1}	179.15 ^{*2}	32.14	114.80 ^{*2}	56.17	200.60 ^{*2}	50.16	179.15 ^{*2}	21.07
豚の脂肪	5									
豚の肝臓	0.5	0.21	0.09	0.04	0.04	0.01	0.09	0.04	0.09	0.04
豚の腎臓	0.5	0.10	0.02	0.00	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0.02	0.00	0.02	0.00
豚の食用部分	5	2.69	1.95	1.05	1.30	0.70	1.95	1.05	1.95	1.05
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	0.59 ^{*1}								
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	5									
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5	0.21	0.46 ^{*4}	0.19 ^{*4}	0.10 ^{*4}	0.04 ^{*4}	0.46 ^{*4}	0.19 ^{*4}	0.46 ^{*4}	0.19 ^{*4}
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.5	0.10								
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.5	0.21								
鶏の筋肉	0.1	0.52 ^{*1}	138.32 ^{*2}	15.29	135.45 ^{*2}	10.46	92.68 ^{*2}	15.61	138.32 ^{*2}	10.34
鶏の脂肪	7									
鶏の肝臓	4	1.86	1.16	0.54	0.44	0.21	10.24	4.77	1.16	0.54
鶏の腎臓	7	3.48	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}
鶏の食用部分	7	3.48	1.05	0.52	0.56	0.28	2.73	1.36	1.05	0.52
その他の家きんの筋肉	4	0.52 ^{*1}								
その他の家きんの脂肪	7									
その他の家きんの肝臓	4	1.86	0.77 ^{*4}	0.38 ^{*4}	0.21 ^{*4}	0.10 ^{*4}	0.77 ^{*4}	0.38 ^{*4}	0.77 ^{*4}	0.38 ^{*4}
その他の家きんの腎臓	7	3.48								
その他の家きんの食用 部分	7	3.48								

鶏の卵	1	0.58	12.50	7.25	9.11	5.28	11.40	6.61	12.50	7.25
その他の家きんの卵	1	0.58	0.23	0.13	0.09	0.05	1.03	0.60	0.23	0.13
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1	0.85 ^{*6}	25.60	9.20	9.82	3.53	5.87	2.11	25.60	9.20
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	1	0.85 ^{*6}	3.31	1.19	1.23	0.44	2.77	0.99	3.31	1.19
魚介類(すずき目魚類に限る。)	1	0.85 ^{*6}	72.16	25.93	30.80	11.07	45.99	16.52	72.16	25.93
魚介類(その他の魚類に限る。)	1	0.85 ^{*6}	75.16	27.00	40.53	14.56	65.53	23.55	75.16	27.00
魚介類(甲殻類に限る。)	0.2	0.24 ^{*6}	2.86	1.45	0.98	0.50	2.47	1.25	2.86	1.45
計			641.00	144.03	414.59	88.38	567.70	128.20	641.00	144.03
ADI 比 (%)			144.89	32.56	316.15	67.40	123.02	27.78	142.49	32.02

EDI:推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*1:牛、豚及びその他の陸棲哺乳類については、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算し、鶏及びその他の家きん類については、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ90%、10%として試算した。

*2:筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*3:摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

*4:各部位のうち、暴露評価に用いる数値が最も高い部位を用いた。

*5:なしについては、JMPRの評価に用いられた総残留のSTMRを用いてEDIを試算した。

*6:魚介類中にエトキシキンとエトキシキン二量体が410:560の割合で残留しており、エトキシキン二量体はエトキシキンと同等の毒性を有していると仮定した。

魚類の暴露評価に用いた数値=エトキシキンの平均残留量(0.36ppm)×(410+560)/410

甲殻類の暴露評価に用いた数値=エトキシキンの平均残留量(0.10ppm)×(410+560)/410

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成24年 9月 4日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
平成24年 9月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 9月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年 9月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成25年11月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年11月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

エトキシキン

食品名	残留基準値 ppm
日本なし	3
西洋なし	3
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.5
牛の脂肪	5
豚の脂肪	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	5
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
豚の腎臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5
牛の食用部分 ^{注2)}	0.5
豚の食用部分	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5
鶏の筋肉	0.1
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.1
鶏の脂肪	7
その他の家きんの脂肪	7
鶏の肝臓	4
その他の家きんの肝臓	4
鶏の腎臓	7
その他の家きんの腎臓	7
鶏の食用部分	7
その他の家きんの食用部分	7

食品名	残留基準値 ppm
鶏の卵	1
その他の家きんの卵	1
魚介類（さけ目魚類に限る。）	1
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）	1
魚介類（すずき目魚類に限る。）	1
魚介類（その他の魚類に限る。）	1
魚介類（甲殻類に限る。）	0.2

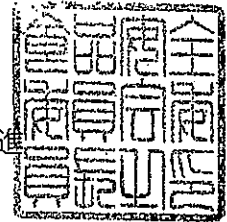
- 注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- 注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- 注3) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第951号
平成25年11月25日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年9月5日付け厚生労働省発食安0905第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエトキシキンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

エトキシキンの一日摂取許容量を0.0083 mg/kg 体重/日とする。

飼料添加物・農薬評価書

エトキシキン

2013年11月

食品安全委員会

目次

頁

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 第73回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿	5
○ 第79回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 第96回 農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿	6
○ 第98回 農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿	6
○ 要約	7
I. 評価対象飼料添加物・農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 使用目的及び使用状況	9
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験(マウス及びラット)	10
(2) 薬物動態試験(ラット)	12
(3) 薬物動態試験(鶏)	12
(4) 代謝試験(マウス及びラット)	12
(5) 代謝試験(イヌ)	14
(6) 植物体内運命試験(なし)	14
(7) 土壌運命試験	15
(8) 水中運命試験	15
2. 残留試験	15
(1) 残留試験(牛及び乳汁)	15
(2) 残留試験(牛)	16
(3) 残留試験(豚①)	16
(4) 残留試験(豚②)	17
(5) 残留試験(鶏)	18
(6) 残留試験(鶏卵)	19

(7) 残留試験 (牛、豚及び羊)	20
(8) 残留試験 (魚介類)	20
(9) 土壌残留試験	26
(10) 作物残留試験	26
3. 遺伝毒性試験	26
(1) 遺伝毒性試験 (エトキシキン)	26
(2) エトキシキンの遺伝毒性	28
(3) 遺伝毒性試験 (エトキシキンの植物における 3 種類の代謝物/分解産物)	29
4. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)	30
(2) 急性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物) 〈参考データ〉	32
5. 亜急性毒性試験	33
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	33
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	34
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	35
(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	36
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) 〈参考データ〉	36
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	37
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与①) 〈参考データ〉	38
(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与②) 〈参考データ〉	38
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (二量体、ラット)	39
6. 慢性毒性及び発がん性試験	40
(1) 53 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、皮下投与) 〈参考データ〉	40
(2) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	40
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
(4) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	43
(6) 5 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (イヌ、混餌投与)	43
(7) 33 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	44
(8) 24 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	44
(9) 32 週間膀胱二段階発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	44
(10) 22 週間膀胱二段階発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	45
(11) エトキシキンの発がん性	45
7. 生殖発生毒性試験	46
(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット①、混餌投与)	46
(2) 多世代生殖毒性試験 (ラット②、混餌投与)	46
(3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット、経口投与)	46
(4) 2 世代生殖毒性試験 (イヌ、混餌投与)	47

(5) 発生毒性試験 (ラット①、強制経口投与)	49
(6) 発生毒性試験 (ラット②、強制経口投与)	49
(7) 発生毒性試験 (ラット③、強制経口投与)	50
(8) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)	50
8. 対象動物を用いた安全性試験	51
(1) 鶏	51
(2) 豚	52
(3) 牛	52
(4) 魚類	52
9. 一般薬理試験	53
(1) 体温	53
(2) 脳波及び瞳孔	53
(3) 血圧、心拍及び呼吸	53
10. その他の試験	53
(1) 腎毒性 (ラット)	53
(2) 神経毒性	54
(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	54
(4) 皮膚刺激性試験 (ウサギ及びモルモット)	54
(5) 眼刺激性試験 (ウサギ)	54
(6) 皮膚感作性試験 (モルモット)	55
11. ヒトに関する知見	55
III. 食品健康影響評価	55
1. 国際機関等における評価について	55
(1) JMPR における評価	55
(2) EPA における評価	55
(3) EFSA における評価	56
2. 食品健康影響評価について	56
・ 別紙 1: 検査値等略称	60
・ 別紙 2: 作物残留試験成績	62
・ 参照	64

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
- 2012年 9月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安 0905 第1号)、関係資料の接受
- 2012年 9月 24日 第447回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2012年 10月 9日 第60回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 11月 6日 第62回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 7月 17日 第73回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 8月 21日 第96回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 2日 第487回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 9月 3日 から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 11月 19日 第79回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 21日 肥料・飼料等専門調査会座長及び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 11月 25日 第495回食品安全委員会 (報告)
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

(2013年10月1日から)

唐木 英明 (座長)	津田 修治 (座長*)
津田 修治 (座長代理)	今井 俊夫 (座長代理*)
青木 宙 館田 一博	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 戸塚 恭一	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 細川 正清	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子	桑形 麻樹子 宮本 亨

桑形 麻樹子	吉田 敏則	小林 健一	山田 雅巳
下位 香代子		下位 香代子	山中 典子
高橋 和彦		高橋 和彦	吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第73回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

太田 敏博 能美 健彦
 鱒淵 英機

〈第79回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿〉

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	吉田 緑
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	
赤池昭紀	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)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田真理子	森田 健

山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

〈第 96 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿〉

小澤正吾

林 真

〈第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿〉

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

抗酸化剤及び植物成長調整剤である「エトキシキン」(CAS No. 91-53-2) について、JMPR の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、イヌ及び鶏)、植物体内運命(なし)、残留(牛、豚、鶏、羊及び魚介類)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット、ウサギ及びイヌ)等の試験成績である。

エトキシキンの遺伝毒性試験では、*in vitro* の復帰突然変異試験は全て陰性であったが、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマTK試験においては陽性であった。*in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において弱い陽性を示したが、マウス骨髄を用いた小核試験及びラット肝臓を用いた不定期DNA合成試験では陰性であった。これらの結果から、エトキシキン(又はその代謝物)は、染色体異常を誘発するが、DNAに直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生じさせる可能性は極めて低く、染色体異常誘発は、タンパク質への作用を介した間接的な要因によると考えられた。

エトキシキンは、ラットを用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において膀胱への発がん性が示唆され、ラットを用いた膀胱二段階発がん性試験において、エトキシキンのみを投与した群で、膀胱に単純過形成及び乳頭状・結節性過形成が認められた。しかしながら、これらの膀胱への作用はイニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によるものであり、その作用には閾値が存在するものと考えられ、また、過酸化促進作用を持つ代謝物の持続的刺激によってその作用が促進されている可能性も考えられることから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えられた。

また、各種試験結果から、農産物中における暴露評価対象物質をエトキシキン及びその二量体と設定した。

なお、エトキシキンの代謝物として、さけ等の養殖魚では相当量の二量体の残留が認められたという報告がある。二量体の毒性について得られた知見は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験に基づくもののみであるが、この試験の投与量(12.5 mg/kg 体重/日)で、二量体の毒性影響は認められず、二量体が不純物として含まれると考えられる通常のエトキシキンを用いた毒性試験の結果等を考慮すると、現在のところ知見は限られているが、二量体の毒性は未変化体より強い可能性は低いと考えられた。

暫定基準の見直しを行う際の暴露評価においては、さけ等の魚類(養殖魚)において、エトキシキンの代謝物である二量体が相当量残留することについて考慮する必要がある。現時点においてはエトキシキンの代謝物である二量体に関する詳細なデータが必ずしも十分であるとはいえないことから、引き続き、残留性の確認並びに毒性に関する新たな科学的知見・情報等の収集及び検討を行う必要がある。

各種毒性試験から得られた最小の無毒性量(NOAEL)は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における2 mg/kg 体重/日であったが、ADIの根拠としては、より新しく、かつ長期間の

投与試験であるイヌを用いた2世代生殖毒性試験で得られた最小毒性量 (LOAEL) 2.5 mg/kg 体重/日を採用することが適切であると判断し、この LOAEL に安全係数として 300 (種差 10、
個体差 10 及び LOAEL を用いることによる追加の 3) を適用し、エトキシキンの ADI を 0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

I. 評価対象飼料添加物・農薬の概要

1. 用途

抗酸化剤（飼料添加物）
植物成長調整剤（農薬）

2. 有効成分の一般名

和名：エトキシキン
英名：ethoxyquin

3. 化学名

IUPAC

英名：6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1*H*quinoline

CAS (No. 91-53-2)

英名：6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline

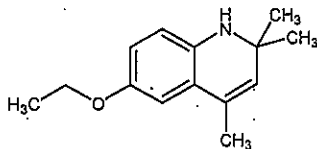
4. 分子式

$C_{14}H_{19}NO$

5. 分子量

217.31

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

エトキシキンは、抗酸化剤（酸化防止剤）で、飼料の品質維持を目的に、油脂や脂溶性ビタミン（ビタミンA及びE等）等の有効成分の酸化を防止し安定化するために使用される。

エトキシキンは、海外で抗酸化剤として広く使用されている。

香辛料、魚粉、家きん飼料及びその他の動物用飼料等に用いられ、アルファルファやクローバー等の飼料作物においてはカロテンやビタミンEの酸化防止剤として、チリパウダーやパプリカ等の製造に際しては色の保持のための酸化防止剤及びゴムの安定剤や抗劣化剤として使用される。

日本では、抗酸化剤の飼料添加物として指定されている。
また、りんごやなしの焼け病防止のために農薬として使用されている。
(参照 3、4)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)
また、今回、甲殻類への基準値設定のための評価要請がされている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JMPR の評価書等を基に、エトキシキンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙 1 に記載した。

1. 薬物動態試験

各種動態試験 [II. 1] は、エトキシキンのキノリン環ピリジン部の 2,4 位の炭素を ¹³C で標識したもの (以下「[2,4-¹³C]エトキシキン」という。)、ピリジン部の 2,4 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの (以下「[2,4-¹⁴C]エトキシキン」という。)、ピリジン部の 3 位の炭素を ¹⁴C で標識したもの (以下「[3-¹⁴C]エトキシキン」という。)、ベンゼン部を ¹⁴C で均一に標識したもの (以下「[phe-¹⁴C]エトキシキン」という。) 及び ¹⁴C で標識 (標識位置不明) されたエトキシキン (以下「¹⁴C-エトキシキン」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は比放射能 (質量放射能) からエトキシキンに換算した値 (mg/kg 又は µg/g) を示した。

(1) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

ラット (Fischer 344 系、約 8 週齢、雄 3 匹/群) 及びマウス (B6C3F₁、約 8 週齢、雄 3 匹/群) に、[3-¹⁴C]エトキシキンを単回強制経口投与 (2.5 (ラットのみ)、25 及び 250 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (25 mg/kg 体重) し、エトキシキンの薬物動態試験が実施された。放射活性は LSC で測定し、サンプル中の未変化体エトキシキン濃度は HPLC で測定した。

エトキシキンの動態は、経口投与と静脈内投与で類似していた。吸収は速やかで、1 時間以内に血中及び組織中最高濃度に達した。2.5 及び 25 mg/kg 体重で経口投与した際には 24 時間以内に 85 % 以上が排泄され、尿中への排泄は糞中への排泄よりも大きく、投与量の 41 ~ 64 % であった (表 1)。

ラットでは、わずかな差ではあるが、高用量投与の排泄が低用量投与の場合よりも遅延した。これは、胃内容物排出速度の遅延に伴い、脂肪組織への分布が有意に増加したことが原因となっているものと考えられた。

マウスにおける排泄速度は、ラットよりわずかに速かった。未変化体のエトキシキンは、ほとんどの時点で血漿中から検出されなかったため、全体的な生物学的利用率は計算されなかった。血液中の放射活性の約 60 % は血漿中に存在し、8 % は沈殿した血漿タンパク質に関

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

わるものであった。ラットにおいて、25 mg/kg 体重/日反復投与及びより少ない程度ではあるが 250 mg/kg 体重/日投与で、生体内蓄積があるとのいくつかの結果（データ未公表）が示されたが、筋肉には蓄積は認められなかった。

静脈内投与後、肝臓と腎臓では 0.25 時間後に最高濃度に達したが、マウスの脂肪組織では投与 2 時間後に最高濃度となった（表 2）。静脈内投与では 23 %（ラット）及び 33%（マウス）が糞中に排泄され（表 1）、また投与量の 40 %が胆管カニューレ装着ラットの胆汁中に認められた。これは、胆汁排泄及び腸肝循環がエトキシキンの薬物動態に重要な役割を果たしていることを示している。未変化体のエトキシキンは、尿中からは検出されず、糞便、肝臓、腎臓及び脂肪組織中にわずかに存在するのみであった。未変化体エトキシキンの血漿における消失半減期は 23 分と算出された。（参照 5、18）

表 1 [3-¹⁴C]エトキシキンの経口及び静脈内投与 24 時間後における組織分布及び 0~24 時間の排泄の割合 (%)

動物種	用量 (mg/kg 体重)	血液	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚	脂肪 組織	尿	糞便
ラット	2.5 (経口)	0.7	1.4	0.3	0.4	0.3	0.9	57	31
	25 (経口)	1	1.3	0.2	0.7	0.4	1.7	64	26
	250 (経口)	0.9	1.6	0.2	1.8	1.2	12	41	11
	25 (静脈内)	1	1.5	0.2	1	0.7	6.4	57	23
マウス	25 (経口)	0.4	1.2	0.1	0.4	0.7	0.6	60	42
	250 (経口)	0.3	1	0.2	1.2	1.2	2.2	43	16
	25 (静脈内)	0.5	1.1	0.2	0.9	1.2	0.9	58	33

各群 3~6 匹の平均値

表 2 [3-¹⁴C]エトキシキンの静脈内投与 (25 mg/kg 体重) 後における各時点の組織中濃度 (µg eq/g)

動物種	時間(h)	血液	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚	脂肪組織
ラット	0.25	6	66	51	9	15	29
	2	5	27	21	2	10	29
	12	2	12	11	<1	3	24
	24	3	9	10	<1	1	15
マウス	0.25	10	45	40	11	27	40
	2	4	27	17	3	16	67
	12	2	9	8	<1	3	22
	24	2	5	3	<1	2	2

各群 3 匹の平均値

(2) 薬物動態試験 (ラット)

ラットにエトキシキンに 10 日間混餌投与 (50 ppm) した。肝臓及び腎臓で蓄積が認められ、それぞれの濃度は 2.1~4.8 及び 2.1~2.7 ppm であった。脂肪及び骨格筋では 1 ppm 未満であった。(参照 3)

非標識エトキシキンに数週間混餌投与 (50 ppm) して前処理したラットを用い、[2,4-¹⁴C]エトキシキンに単回経口投与 (1.5 mg) した。2 日間で放射活性の 30 % が尿中に、34 % が糞便中に排泄された。4 日間及び 7 日間では、それぞれ 40~60 % 及び 58 % が尿中に、30~40 % 及び 36 % が糞便中に排泄された。呼気中の ¹⁴C 標識 CO₂ は、投与 1 日後のみに検出され、投与量の 0.7 % であった。(参照 3)

ラットへのエトキシキンの反復投与では、脂肪及び肝臓と同様に腎臓への残留が認められた。ラットでは、投与された ¹⁴C の約 1 % が ¹⁴C 標識 CO₂ として呼気中に排出されるのに対し、鶏では 0.2 % であった。(参照 3)

非標識エトキシキンに数週間混餌投与 (50 ppm) し前処理した妊娠ラットに、標識エトキシキン (詳細不明) を分娩前 9 日間投与した。新生児の組織中に 0.12~0.21 ppm のエトキシキンが含まれていたことから、エトキシキンの胎盤移行が示された。エトキシキンに 10 日間混餌投与 (50 ppm) した雌ラット 2 例の乳汁中には 0.12 及び 0.19 ppm の標識エトキシキンが認められた。(参照 3)

(3) 薬物動態試験 (鶏)

鶏への ¹⁴C-エトキシキンの単回投与試験では、48 時間以内に 99 % が回収された。エトキシキンの連続混餌投与 (125~137 ppm) 試験では、最初の 12 週間に、肝臓及び脂肪に約 0.1 ppm/週のエトキシキン及びその代謝物の蓄積がみられた。筋肉及び他の食用組織では、蓄積はほとんど検出されなかった。投与終了 6~18 時間後で、組織中残留の 79~90 % が消失した。排泄された物質は、15 % が未変化体のエトキシキンで、残りは N-グルクロニド及び N-アセチル誘導体と考えられた。(参照 3)

(4) 代謝試験 (マウス及びラット)

上記 (1) 薬物動態試験において [3-¹⁴C]エトキシキンに投与 (経口 ; 2.5 (ラットのみ)、25 又は 250 mg/kg 体重、静脈内 ; 25 mg/kg 体重) したラット及びマウスから得られた尿、糞便及び各組織のサンプルを用いてエトキシキンの代謝試験が実施され、代謝物を HPLC、¹H-核磁気共鳴分光法及び質量分析法を用いて検討した。

8 種類の代謝物が尿中から検出され、4 種類のみが同定された (表 3、図 1)。未変化体エトキシキンは検出されなかった。ラット及びマウスにおける主要代謝経路は、C-6 位での O 脱エチル化に続いて硫酸 (代謝物 G) 又はグルクロン酸 (代謝物 F) との抱合を含むと考えられた。副次経路として、C-8 位での水酸化及びグルクロン酸抱合 (代謝物 H)、又は C-6 位での O 脱エチル化及び硫酸化を伴う C-3,4 間のエポキシ化も示された。ラットとマウスの

主な違いは、マウスの方がグルクロン酸抱合の割合が高かったことである。25 mg/kg 体重で投与したラットにおける代謝物プロフィールは、経口投与と静脈内投与とで有意な差がみられなかった。

エトキシキン を 250 mg/kg 体重で投与した場合は、25 mg/kg 体重で投与した場合より C-6 硫酸抱合体 (代謝物 G) の放射標識の割合が高かった (表 3)。25 mg/kg 体重で 6 回投与後の尿中代謝物プロフィールは、単回投与後と同様であった。250 mg/kg 体重 6 回投与後では、単回投与後より、グルクロニド代謝物 F 及び H の割合が高く、代謝物 G 及び E の割合が低かった。これは、硫酸化が飽和したか、又はグルクロン酸抱合化が誘導されたことを示している。

腎臓及び肝臓においては、主要代謝物は G であった。糞便サンプルは抽出不十分で (回収率 30%以下)、信頼できる結果は得られなかった。胆汁中からは、3 種類のグルタチオン抱合体が検出され、未変化体は放射標識の 5%以下であった。この知見は、胆汁中の大部分の放射標識はエトキシキンとして存在するとしている他の研究グループの結果と対照的であるとされ、反応性求電子中間体 (エポキシド) の産生を含む胆汁代謝物の反応スキームが提示された (図 1)。(参照 5、19)

表 3 ラットへの^[3-¹⁴C]エトキシキン強制経口投与後の代謝物プロフィール
(24 時間尿サンプル中の総放射活性に対する割合(%))

代謝物 ^a	投与量 (mg/kg 体重)			
	1 × 25	6 × 25	1 × 250	6 × 250
A	6	7	4	9
B	6	5	4	7
C	9	8	5	3
D	7	6	2	<1
E	17	12	10	6
F	5	6	3	15
G	34	42	59	30
H	3	4	4	14
未変化体	<1	<1	<1	<1

^a 構造式は図 1 参照

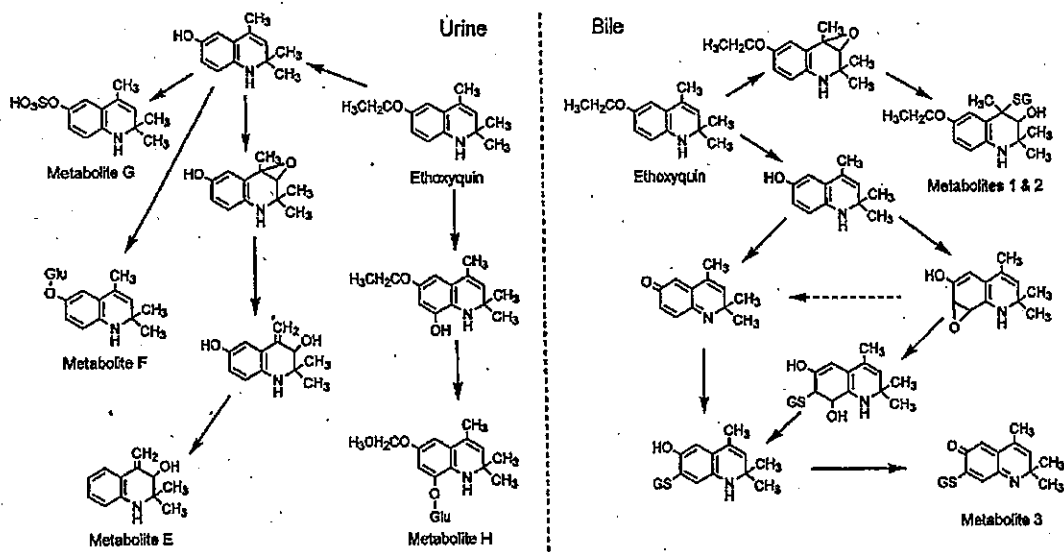


図 1 ラットにおけるエトキシキンの推定代謝経路

GS:glutathione、Glu:glucuronide

(5) 代謝試験 (イヌ)

イヌを用いた代謝試験において、エトキシキンは、それ自体は尿中に排泄されず (定量限界以下)、4 種類の未同定代謝物 (おそらくグルクロニド) として排泄されることが示された。代謝過程でエトキシ基が分子から分かれたという証拠は認められなかった。排泄は主に腎臓経路で行われ、糞便からはわずかであることが示された。(参照 3)

(6) 植物体内運命試験 (なし)

摘採後のなし (品種: 安城、144 個) を [phe-¹⁴C]エトキシキン及び [2,4-¹³C]エトキシキンの混合水溶液 (20 mg/mL、最大慣行使用量の約 7.5 倍) に 30 秒間浸漬後、風乾し、 $-2 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 及び相対湿度 95% 以上の換気条件下、最大 33 週間保存して、植物体内運命試験が実施された。

表面洗浄液、全果実、果肉及び果皮中の放射能の経時的分布は表 4 に示されている。

放射能の果肉中への移行量は処理 0 日後の 1.53%TRR から 24 週後には 49.0%TRR に、果皮では処理 0 日後の 14.3%TRR から 24 週後には 40.5%TRR に増加し、果実表面から果肉及び果皮への移行性が示唆された。

処理 33 週後の全果実中に、未変化のエトキシキンは 0.49%TRR (0.085 mg/kg) 認められた。代謝物として、C-N 結合又は N-N 結合による二量体が合計で約 40%TRR 認められ、ほかにジヒドロエトキシキン (以下「DHEQ」という。)、メチルエトキシキン (以下「MEQ」という。) 及びデヒドロメチルエトキシキン (以下「DHMEQ」という。) が合計で 7%TRR (1.2 mg/kg) 認められた。(参照 26、27)

表 4 表面洗浄液、全果実、果肉及び果皮中の放射能の経時的分布

処理後 日数	全果実			果肉及び果皮				
	洗浄液 %TRR	洗浄後全果実		洗浄液 %TRR	洗浄後果肉		洗浄後果皮	
		%TRR	mg/kg		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
0日後	85.6	14.4	21.3	84.2	1.53	0.370	14.3	19.7
2日後	61.2	38.8	19.5	65.4	7.25	2.33	27.3	45.3
7日後	50.5	49.5	24.0	52.1	15.7	4.67	32.2	51.1
14日後	50.0	50.0	24.4	54.1	19.4	4.52	26.6	34.7
28日後	40.7	59.3	26.4	37.3	30.1	8.92	32.6	51.8
6週後	26.4	73.6	26.7	35.7	33.8	8.45	30.5	41.0
8週後	19.4	80.6	19.9	26.9	36.7	9.01	36.4	46.7
10週後	15.8	84.2	23.2	16.7	37.3	11.4	46.0	73.3
12週後	14.9	85.1	20.9	20.8	45.5	11.0	33.8	44.1
16週後	11.1	88.9	18.8	15.8	40.6	9.72	43.6	55.4
20週後	20.7	79.3	16.1	18.1	45.2	12.6	36.7	54.9
24週後	12.5	87.5	25.9	10.5	49.0	14.3	40.5	60.4
28週後	14.5	85.5	21.4	16.8	44.1	13.7	39.1	71.3
33週後	8.22	91.8	17.2	12.6	37.2	9.42	50.2	75.5

(7) 土壌運命試験

参照した資料に記載がなかった。

(8) 水中運命試験

①加水分解試験

pH5、pH7及びpH9の各種滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]エトキシキンに0.01 mg/mLとなるように添加した後、25°C、暗所下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

エトキシキンはいずれのpHにおいても速やかに加水分解を受け、半減期は、pH5、pH7及びpH9でそれぞれ3.7、6.7及び9.3日であった。

有機可溶性画分における主要成分としてエトキシキンが検出された。ほかに4種類の主要分解物(合計10% TAR超)及び3種類の少量分解物(合計5% TAR未満)が検出された。分解物は、メチル化、脱メチル化及び脱エチル化の反応並びにキノリン及びエトキシキン二量体の反応により生成したと考えられた。(参照25、28)

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛及び乳汁)

泌乳牛(ホルスタイン種、36~105か月齢、3頭/群)にエトキシキンが28日間混餌投与(50、150又は500 ppm)された。投与開始前並びに投与開始1、3、7、14、21及び28日後の乳汁、投与終了後の肝臓、腎臓、筋肉(背最長筋)及び脂肪(腎臓周囲脂肪)について、蛍光検出器付HPLCにより乳汁及び組織中のエトキシキン濃度が測定された(定量限界: 0.01 mg/kg)。

乳汁については、50 及び 150 ppm 投与群のいずれの時点においてもエトキシキンは検出されなかった。500 ppm 投与群では、投与開始 1 及び 7 日後にそれぞれ 1 及び 2 例 (0.01 ~ 0.02 mg/L) から検出され、投与開始 14 日後以降では全例 (0.02 ~ 0.03 mg/L) から検出された。組織については、50 ppm 投与群の肝臓、腎臓及び筋肉からは検出されなかったが、脂肪からは全例 (0.04 ~ 0.05 mg/kg) で検出された。150 ppm 投与群では、肝臓、腎臓及び筋肉のそれぞれ 1 例 (0.01 mg/kg) から検出され、脂肪からは全例 (0.11 ~ 0.18 mg/kg) で検出された。500 ppm 投与群では、筋肉の 2 例 (0.01 ~ 0.03 mg/kg) 並びに肝臓、腎臓及び脂肪の全例から、0.04 ~ 0.06、0.01 ~ 0.02 及び 0.60 ~ 0.82 mg/kg が検出された。(参照 7)

(2) 残留試験 (牛)

子牛 (去勢雄: 2~8 頭/群、未經産雌: 12 頭) を用いた 2~8 か月間混餌投与試験 (雄: 0、150、300 又は 900 ppm、雌: 150 ppm) が実施された。0 (無投与群) 及び 150 ppm 投与群では、可食部筋肉及び肝臓並びにその他の脂肪組織以外の可食部組織において、有意な濃度のエトキシキンは認められなかった (無投与群: 肝臓 0.29、腎臓 0.48 及び筋肉 0.16 mg/kg、150 ppm 投与群: それぞれ 0.21、0.10 及び 0.27 mg/kg)。また、300 及び 900 ppm 投与群並びに未經産雌 150 ppm 投与群の肝臓中エトキシキン濃度は、無投与群と比較して有意に異なるものではなかった (それぞれ 0.4、0.53 mg/kg 及び検出されず)。しかし、300 及び 900 ppm 投与群 (推奨投与濃度の 2~6 倍) の脂肪からは、それぞれ 5.15 及び 10.75 mg/kg のエトキシキンが検出された。(参照 6)

(3) 残留試験 (豚①)

子豚 (交雑種 (LW)、雄 6 頭/群) を用いたエトキシキンの 6 か月間混餌投与 (10 又は 30 ppm) 試験が実施された。対照群 (雌雄各 2 頭/群) には、無添加飼料を給与した。投与開始 3 か月後並びに最終投与 0、1、3、5 及び 7 日後に各群 1 頭の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸から検体を採取した。残留分析は、2 施設で実施された。

結果を表 5 に示した。

各投与群の中間時及び最終投与 0 日後では、肝臓及び小腸に微量の残留が認められたが、それ以外では全て検出限界未満であった。(参照 6)

表 5 豚の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

投与区分	組織	中間時	最終投与後日数				
			0日	1日	3日	5日	7日
10 ppm	肝臓	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<0.01		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
小腸	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
30 ppm	肝臓	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<0.01		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
小腸	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.56	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	

2施設の分析値をそれぞれ上下2段に記載した。

検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

(4) 残留試験 (豚②)

子豚 (交雑種(LWH)、雄6頭/群) を用いたエトキシキンの9週間混餌投与 (10、30、60又は150 ppm) 試験が実施された。投与開始35日後並びに最終投与0、1、3、5及び7日後に各群1頭の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸から検体を採取した。対照群は、雄2頭を用い、投与開始14日後及び最終投与5日後に検体を採取した。

結果を表6に示した。

エトキシキン10 ppm投与群では、中間時及び最終投与0～7日後の全ての検体で残留は検出限界未満であった。中間時では30ppm以上投与群の肝臓及び小腸並びに150ppm投与群の脂肪に、最終投与0日後では30ppm以上投与群の肝臓、60ppm以上投与群の小腸及び150 ppm投与群の脂肪に残留が認められたが、残留の減衰は速やかで、最終投与1日後では、全て検出限界未満となった。(参照6)

表 6 豚の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

投与区分	組織	中間時	最終投与後日数				
			0日	1日	3日	5日	7日
10 ppm	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
30 ppm	肝臓	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
60 ppm	肝臓	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
150 ppm	肝臓	0.12	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.03	0.24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.04	0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

(5) 残留試験 (鶏)

肉用鶏 (ハバード、5 週齢、雌雄各 14 羽/群) を用いたエトキシキンの 4 週間混餌投与 (10、25、55、75 又は 150 ppm) 試験が実施された。投与開始 14 日後並びに最終投与 0、1、2、3 及び 4 日後に、各群 3 羽 (雌雄無差別) の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪から検体を採取した。対照群は、投与開始 14 日後及び最終投与 0 日後に各 3 羽 (雌雄無差別) を測定した。

結果を表 7 に示した。

エトキシキン 10 ppm 投与群では、中間時の腎臓 (0.02 ppm) 並びに最終投与 0 及び 1 日後の脂肪 (それぞれ 0.08 及び 0.04 ppm) に残留が認められた。25 ppm 投与群では中間時の肝臓、腎臓及び脂肪並びに最終投与 0 日後の腎臓及び 0~3 日後の脂肪に残留がみられ、その他の部位及び時点では検出限界未満であった。55 及び 75 ppm 投与群は、ほぼ同様の残留傾向で、肝臓及び腎臓において最終投与 0 日後まで残留がみられ、脂肪では 4 日後についても残留がみられた。筋肉では、中間時のみに残留がみられ、最終投与 0 日後以降は検出限

界未満であった。150 ppm 投与群では、肝臓及び腎臓で最終投与 1 日後、筋肉で最終投与 0 日後、脂肪では最終投与 4 日後まで残留が認められた。(参照 6)

表 7 鶏の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

投与区分	組織	中間時	最終投与後日数				
			0日	1日	2日	3日	4日
10 ppm	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	0.08	0.04	<0.03	<0.03	<0.03
25 ppm	肝臓	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.28	0.18	0.14	0.10	0.05	<0.03
55 ppm	肝臓	0.15	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.15	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.61	0.43	0.31	0.29	0.14	0.07
75 ppm	肝臓	0.18	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.43	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.87	0.48	0.34	0.23	0.20	0.13
150 ppm	肝臓	0.59	0.07	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.81	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	2.95	1.33	1.53	0.78	0.36	0.30

検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

(6) 残留試験 (鶏卵)

採卵鶏 (ノーリン 101、10羽/群) にエトキシキンを 28 日間混餌投与 (0、7.5、15、30、60 又は 150 ppm) し、投与開始 7 及び 14 日後並びに最終投与 0、1 及び 2 日後に、採卵し、鶏卵中の残留を調べた。

結果を表 8 に示した。

卵白では、全投与群について、いずれの時点においても検出限界 (0.03 ppm) 未満で残留は認められなかった。

卵黄では、7.5、15 及び 30 ppm 投与群の全ての時点で検出限界未満であり、残留は認められなかったが、60 及び 150 ppm 投与群では、最終投与 2 日後まで全ての時点で残留が認められた (それぞれ 0.03~0.06 及び 0.09~0.12 ppm)。(参照 6)

表 8 鶏卵中のエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

試験材料	投与量 (ppm)	投与開始後日数		最終投与後日数		
		7日	14日	0日	1日	2日
卵白	7.5	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	15	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	150	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
卵黄	7.5	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	15	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	60	0.06	0.04	0.04	0.04	0.03
	150	0.12	0.11	0.10	0.12	0.09

(7) 残留試験 (牛、豚及び羊)

牛、豚及び羊 (離乳後1か月以内、各2頭) に¹⁴C標識エトキシキンが10日間経口投与 (30 ppm、0.25~1.92 mg/kg 体重/日相当) され、最終投与12~16時間後の残留が検討された。

標識エトキシキンは、いずれの動物においても筋肉 (可食部) では検出されなかったが、豚及び羊の肝臓からは検出された (0.14~0.28 ppm、検出限界: 0.15 mg/kg)。 (参照6)

(8) 残留試験 (魚介類)

① あゆの混餌投与試験

あゆを用いたエトキシキンの63日間混餌投与 (150又は450 ppm) 試験を実施し、投与開始時、中間時、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された (10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

150 ppm 投与群では、最終投与48時間後の内臓でエトキシキンが検出 (0.07 mg/kg) されたが、中間時を含めその他の時点では検出されなかった。筋肉については、いずれの時点においても検出されなかった。

450 ppm 投与群では、最終投与24時間後の筋肉及び内臓で検出 (0.06~0.09 mg/kg) されたが、中間時を含めその他の時点では検出されなかった。

あゆにエトキシキンを混餌投与 (0、200、400、800又は1,600 ppm) し、投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された (10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

筋肉では、800 ppm 投与群でエトキシキンが検出 (0.08 mg/kg) されたが、その他の投与群からは検出されなかった。内臓では、400 ppm 以上投与群から検出された (0.11~0.26 mg/kg)。 (参照6)

②くるまえびの混餌投与試験

くるまえび（当歳えび）を用いたエトキシキンの12日間混餌投与（150又は450 ppm）試験を実施し、投与開始時並びに最終投与6、12及び24時間後の可食部（腸管付き）中のエトキシキン濃度がHPLCにより測定された（投与開始時：20尾/検体、最終投与6～24時間後：15尾/検体、定量限界：0.01 mg/kg）。

150 ppm 投与群では、最終投与6及び12時間後の検体からそれぞれ0.09及び0.02 mg/kgのエトキシキンが検出されたが、最終投与24時間後の検体では定量限界以下となった。

450 ppm 投与群では、最終投与6及び12時間後の検体からそれぞれ0.14及び0.07 mg/kgのエトキシキンが検出され、最終投与24時間後の検体では定量限界以下となった。（参照6）

③こいの混餌投与試験

こい（1年魚）を用いたエトキシキンの76日間混餌投与（150又は450 ppm）試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始43日後）、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された（10尾以上/検体、検出限界：0.05 mg/kg）。両投与群の内臓で、最終投与48時間後までエトキシキンが検出（150 ppm 投与群：中間時 0.14、最終投与48時間後 0.20、450 ppm 投与群：中間時 2.1、最終投与24時間後 0.19、48時間後 0.14 mg/kg）されたが、72時間後以降は検出されなかった。筋肉では、両投与群のいずれの時点においても検出されなかった。

こい（1年魚）にエトキシキンを混餌投与（0、200、400、800又は1,600 ppm）し、投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された（10尾以上/検体、検出限界：0.05 mg/kg）。

筋肉では、いずれの濃度の投与群からもエトキシキンは検出されなかった。内臓では、800 ppm 及び1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ0.08及び0.22 mg/kgであった。（参照6）

④うなぎの混餌投与試験

うなぎを用いたエトキシキンの2か月間混餌投与（150又は450 ppm）試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始30日後）、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の筋肉中のエトキシキン濃度が測定された（10尾/検体、検出限界：0.05 mg/kg）。

150 ppm 投与群では、いずれの時点においてもエトキシキンは検出されなかった。

450 ppm 投与群では、最終投与72時間後まで検出（中間時 0.22、最終投与24時間後 0.65及び0.45*、48時間後 0.22、72時間後 0.15 mg/kg）され、7日後では検出されなかった。

（*別の検査機関のクロスチェック値）（参照6）

うなぎ（ニホンウナギ、2年魚）を用いたエトキシキンの4か月間混餌投与（150又は750 ppm）試験が実施された。750 ppm 投与群は、試験途中に摂餌不良となり、投与開始24日後より対照群飼料に切り替え、59日後から3日間再度試験飼料を給餌し投与試験を終了した。

投与開始時、投与終了時並びに最終投与1、2及び4週間後における筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度を測定し残留を調べた（検出限界: 0.05 mg/kg）。

150 ppm 投与群では、投与終了時の内臓で検出（0.40 mg/kg）され、最終投与1週間後以降は検出されなかった。筋肉については、いずれの時点においても検出されなかった。

750 ppm 投与群では、投与終了時までの3日間における1尾あたりのエトキシキン摂取量が3.4mgで、投与終了時の筋肉から平均0.72 mg/kg（0.58、0.87 mg/kg）、内臓から平均0.92 mg/kg（0.85、0.99 mg/kg）のエトキシキンが検出された。最終投与1週間後以降は、筋肉及び内臓のいずれからも検出されなかった。（参照6）

⑤にじますの混餌投与試験

にじますを用いたエトキシキンの2か月間混餌投与（150又は450 ppm）試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始30日後）、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された（10尾/検体、検出限界: 0.05 mg/kg）。

150 ppm 投与群では、最終投与24時間後までの内臓でエトキシキンが検出（中間時: 0.31、最終投与24時間後: 0.27 mg/kg）され、最終投与48時間後以降は検出されなかった。

450 ppm 投与群では、最終投与72時間後までの内臓で検出（中間時1.0、最終投与24時間後1.4、48時間後0.35、72時間後0.1 mg/kg）され、最終投与7日後では検出されなかった。

両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

にじますにエトキシキンを混餌投与（0、200、400、800又は1,600 ppm、0、14、28、56又は101.1 mg/kg 体重相当）し、投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された（10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg）。

筋肉では、800 ppm 及び1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ0.09及び0.19 mg/kgであった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順にそれぞれ0.18、0.6、1.4及び11 mg/kgであった。（参照6）

にじますを用いたエトキシキンの16週間混餌投与（150又は750 ppm）試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始60日後）、最終投与24時間後並びに1、2及び4週間後における筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された（10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg）。

150 ppm 投与群では、最終投与24時間後の内臓からエトキシキンが検出（0.19 mg/kg）されたが、その他の時点では検出されなかった。

750 ppm 投与群では、最終投与24時間後までの内臓で検出（中間時0.37、最終投与24時間後2.02及び2.10 mg/kg）されたが、その他の時点では検出されなかった。

両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

にじますにエトキシキンを7日間混餌投与（0、200、800、3,200又は12,800 ppm、実際の摂取量: 0、15.56、62.22、133.33又は258.33 mg/kg）し、最終投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された（10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg）。

筋肉では、全ての群でエトキシキン²は検出されなかった。(参照 6)

⑥まだいの混餌投与試験

まだい(0年魚)を用いたエトキシキンの60日間混餌投与(150又は450 ppm)試験が実施され、投与開始時、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後における筋肉及び内臓中のエトキシキンを測定した(20尾以上/検体、検出限界:0.01 mg/kg)。

150 ppm投与群では、最終投与24時間後の内臓からエトキシキンが検出(0.04 mg/kg)されたが、48時間後以降は検出されなかった。

450 ppm投与群では、最終投与72時間後までの内臓で検出(最終投与24時間後:0.51 mg/kg及び0.46 mg/kg、48時間後:0.23 mg/kg、72時間後:0.14 mg/kg)され、7日後では検出されなかった。

両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

まだい(0年魚)にエトキシキンを7日間混餌投与(0、200、400、800又は1,600 ppm)し、最終投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された(20尾以上/検体、検出限界:0.01 mg/kg)。

筋肉では、800 ppm及び1,600 ppm投与群で検出され、それぞれ0.06及び0.09 mg/kgであった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順にそれぞれ0.06、0.15、3.01及び5.19 mg/kgであった。(参照 6)

⑦さけの混餌投与試験

大西洋さけ(*Salmo salar* L.、1歳魚、15尾/時点/群²)にエトキシキンを12週間混餌投与(11、18、107又は1,800 ppm)し、筋肉中のエトキシキン及びその二量体³の濃度を測定した。最終投与後2週間の休薬期間を設けた。試料(右側筋肉)は、18 ppm以上投与群では投与開始0、3、7、14、28及び84日、並びに休薬開始0(投与開始84日)、3、7及び14日に採取し、HPLCによりエトキシキン及びその代謝物の濃度を測定した(検出限界:エトキシキン-0.02 µg/L、二量体-0.06 µg/L)。11 ppm投与群では、投与開始0及び84日並びに休薬期間最終日に試料を採取した。

全投与群で、親化合物であるエトキシキン濃度は投与期間中時間の経過とともに上昇し、最終投与時に最高濃度を示した。エトキシキン濃度の定常状態は、1,800 ppm投与群で投与開始28日から観察された。18及び107 ppm投与群におけるさけの筋肉中の二量体濃度は投与期間中に減少したが、1,800 ppm投与群では比較的变化がなかった。

最終投与後のエトキシキン濃度は、全投与群で休薬1週間後に有意に減少した。一方、二量体濃度は休薬期間中変わらないか又は増加した。

² 900尾を15タンク(1タンク当たり60尾)に割り付け、3タンクずつ同じ混餌濃度の飼料を投与し、各時点各タンクから5尾ずつ(5尾で1試料)試料採取した。

³ さけにおけるエトキシキン代謝物の二量体はC-N結合であることが確認されている。(参照 34)

さけにおける最終投与日（投与開始 84 日）及び休薬期間最終日（休薬開始 14 日）の筋肉中エトキシキン及び二量体の平均濃度を表 9 に示した。

休薬期間中に、エトキシキン濃度は 18、107 及び 1,800 ppm 投与群でそれぞれ元の濃度の 10、2 及び 1% に低下した。

表 9 大西洋さけにおける最終投与日及び休薬期間最終日の筋肉中エトキシキン及び二量体の平均濃度(µg/kg)

投与群 (ppm)	11		18		107		1,800	
	A	B	A	B	A	B	A	B
エトキシキン	17.9	3.0	43	4.5	410	10.0	2,249	25
二量体	683	545	512	996	560	951	2,503	4,432
総和	701	548	555	1,004	967	961	4,752	4,667

A : 最終投与日 (投与開始 84 日) B : 休薬期間最終日 (休薬 14 日)

各時点の筋肉中濃度から、エトキシキン及び二量体の吸収効率、排泄定数 (K_a) 及び $T_{1/2}$ 、並びにエトキシキン及び二量体の総和に対する吸収効率が求められた (表 10)。

吸収効率は混餌濃度とは比例せず、エトキシキンの混餌濃度が低いときの吸収が最も効果的であると考えられた。また、吸収されたエトキシキン及びその二量体の総量の吸収効率は、摂取量と負の相関を示した。

表 10 大西洋さけにおけるエトキシキンを 84 日間混餌投与後 14 日間の休薬期間を設けた場合のエトキシキン及び二量体の吸収効率、排泄定数及び消失半減期

混餌濃度 (ppm)	吸収効率(%)*	エトキシキン			二量体	
		吸収率(%)	K_a	$T_{1/2}$ (日)	K_a	$T_{1/2}$ (日)
11	13.6	14.5	-	-	-	-
18	7.7	7.5	0.27	2.6	~0	>14
107	2.2	9.6	0.28	2.5	~0	>14
1,800	0.6	5.2	0.33	2.1	~0	>14

* : エトキシキン及び二量体 - : 算出せず

エトキシキン及び二量体の筋肉中の最高濃度は飼料中のエトキシキン濃度と相関しており、また、休薬 14 日後のエトキシキン及び二量体の濃度は、休薬前に投与した飼料の混餌濃度と相関性がみられた。

エトキシキン単一並びにエトキシキン及び二量体の総和の残留濃度は飼料中のエトキシキン濃度に直線的な相関を示したことから、休薬後のエトキシキン及び二量体の残留濃度は飼料中のエトキシキン濃度から推定できるため、魚体中のエトキシキン代謝物の残留濃度は管理可能であると考えられた。(参照 30)

⑧養殖魚における残留〈参考データ〉

養殖魚（大西洋さけ、おひょう、たら及びにじます）における、エトキシキン、その代謝物である二量体及びデエチルエトキシキン(DEQ)の濃度をHPLC/UVにより測定した。

エトキシキンの報告された魚用飼料中における濃度を表 11 に、各養殖魚中における濃度を表 12 に示した。

表 11 魚用飼料中におけるエトキシキンの平均濃度 (mg/kg)

試料	魚用飼料 ^a	魚粉 ^b	魚油 ^c
2007	10 (1.4~32)	32 (<0.003~168)	1.5 (0.03~9.3)
2006	38 (1.5~106)	158 (39~329)	13 (<0.01~107)
2005	38 (5.6~116)	119 (10~343)	5.8 (<0.01~28)

a: 2007(n=22)、2006(n=42)、2005(n=20) b: 2007(n=16)、2006(n=11)、2005(n=11)

c: 2007(n=10)、2006(n=10)、2005(n=10)

表 12 各養殖魚中におけるエトキシキン及び代謝物の平均濃度 (µg/kg)

魚種	エトキシキン	二量体	DEQ	エトキシキン及び代謝物の総和
大西洋さけ	55 (13~167)	730 (332~1,450)	1.4 (<0.04~2.0)	780 (350~1,620)
にじます	39 (9.0~65)	760 (180~1,700)	1.5 (<0.04~1.8)	800 (219~1,760)
おひょう	16 (4.6~25)	720 (110~2,593)	1.3 (0.35~2.35)	737 (122~2,607)
たら	9.5 (5.9~11.9)	<0.21	1.2 (0.90~1.6)	11 (6.8~14)

定量限界 (µg/kg) : エトキシキン 0.07、二量体 0.21、DEQ 0.04

エトキシキンの平均濃度は大西洋さけで最も高く、二量体及び代謝物を含む総和はにじますが最も高かった。エトキシキンの最高濃度は大西洋さけの筋肉中でみられ、二量体の最高濃度はおひょうでみられた。大西洋さけ、にじます及びおひょうでは、エトキシキンの二量体の濃度はエトキシキンの10倍以上であったが、たらの筋肉中からは検出されなかった。これは、たらの筋肉中の脂肪濃度が低いことによると考えられた。

各養殖魚の一人分の摂食量（各養殖魚の皮付き筋肉 300 g）から摂取されるエトキシキンの理論上の量と JMPR が設定した ADI に対する占有率を算出した（表 13）。

表 13 養殖魚を 300 g 摂取した時のエトキシキンの理論上の ADI 占有率

魚種	理論上の摂取量 (µg/魚 300g)	ADI*占有率 (%)
大西洋さけ	44	15
にじます	23	7.7
おひょう	9.0	3.0
たら	4.5	1.5

* : 0~5 µg/kg 体重/日 (JMPR)

大西洋さけにおけるエトキシキンの ADI 占有率は、JMPR が設定した ADI の約 15%であった。(参照 31)

(9) 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

(10) 作物残留試験

摘採後のなしを用いて、エトキシキンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 2 に示されている。

エトキシキンの最大残留値は、散布 0 日後の 2.54 mg/kg であった。(参照 26、29)

3. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験 (エトキシキン)

エトキシキンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 14 に示した。(参照 5、8、10、11)

表 14 エトキシキンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	10~1,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	10.0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 <i>rec⁺</i> 及び M45 <i>rec⁻</i>	~1 mg/disk
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンフォーマ細胞	5~25 µg/mL (-S9) 1.3~4.4 µg/mL (+S9)	陽性 ^a
	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 細胞)	6.78~1,000 µg/mL (±S9)	陽性
ヒト末梢血リンパ球 (健常人 3 名)		0.01~0.5 mmol/L	陽性	
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髓細胞	375、750、1,500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
		SD (CD) ラット (雄 6 匹/群) 肝細胞	50、100、200、400、800 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回経口投 与	陽性 ^b
	不定期 DNA 合成試験	SD (CD) ラット (雄) 肝細胞	0~750 mg/kg 体重 14 時間間隔で 2 回経口投 与	陰性

a : 遺伝子突然変異ではなく染色体切断誘発性がみられた。

b : 400 及び 800 mg/kg 体重投与群で、小核を有する肝細胞数 (MNHEPs) の有意な増加がみられた。

(MNHEPs : 400mg/kg 体重投与群 ; 19 個、800 mg/kg 体重投与群 ; 33 個、陽性対照群 ; 132 個)

エトキシキンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験及び DNA 修復試験の結果はいずれも陰性であったが、マウスリンフォーマ TK 試験で染色体切断誘発性の陽性結果が得られてお

り、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果においても陽性であった。一方、*in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、400 mg/kg 体重以上投与群で、小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられ陽性の結果が得られたが、マウス骨髄を用いた小核試験は陰性であり、不定期 DNA 合成試験も陰性であった。

(2) エトキシキンの遺伝毒性

エトキシキンの遺伝毒性試験では、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性であった。CHO 細胞では構造的異常のほか、倍数性細胞や核内倍加の顕著な増加が認められ、代謝活性化の条件下でより強く現れている。またマウスリンフォーマ TK 試験においても、チミジンキナーゼ欠損 (*tk*) 細胞の出現頻度に、代謝活性化の有無にかかわらず有意な増加が認められ、さらに *tk* 細胞のコロニーサイズの解析からは、遺伝子突然変異ではなく染色体異常が誘発されたことを示す結果が報告されている。

染色体異常誘発を指標にした *in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、400、800 mg/kg 体重 (2 回投与) 投与群で、小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられた。一方、1,500 mg/kg 体重 (1 回投与) の用量まで試験されたマウス骨髄を用いた小核試験では陰性であった。エトキシキンは脂溶性が高く (log Po/w 3.39、pH7)、血漿中濃度測定結果からも全身暴露が確認されていることから、マウス骨髄細胞を用いた小核試験における用量を考慮すると、その結果が陰性であったことには十分な意義があると考えられる。骨髄細胞において陰性、肝細胞において弱い陽性の結果が得られた要因として、染色体異常誘発にはエトキシキン (又はその代謝物) が高濃度で存在することが必須であることが考えられる。

エトキシキンの遺伝毒性を判断する上で、*in vivo* 試験であるラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験が陰性であったことは重要な意味を持つと考えられる。これは DNA 損傷の修復活性を検出する試験であるが、750 mg/kg 体重、2 回投与でも肝細胞には DNA 損傷が検出されなかった。つまり、エトキシキン (又はその代謝物) は、ラット肝臓において DNA と直接反応して付加体を形成するのではなく、間接的な作用で染色体異常を誘発すると考えられる。間接的な作用とは、タンパク質を介した作用で、例えばトポイソメラーゼ酵素に作用して DNA 複製を阻害、あるいは紡錘体タンパクに作用して染色体配分機構を阻害することで染色体異常を誘発するメカニズムがよく知られている。このタイプのメカニズムによる染色体異常誘発はまれなケースであるが、DNA と直接反応して付加体を形成することで引き起こされる染色体異常とは異なり、細胞毒性と同じく、タンパク機能の阻害はある用量以下では生じないため、基本的に無毒性量が存在する。すなわち、DNA に付加体を形成するタイプの遺伝毒性物質について明確に閾値を設定することは困難であるが、タンパク質を標的としたメカニズムによる遺伝毒性物質には閾値は存在する。

エトキシキン (又はその代謝物) には DNA と直接反応して付加体を形成する作用がみられないことは、細菌を用いた復帰突然変異試験が全て陰性であったことから支持される。現在得られている知見からは、エトキシキン (又はその代謝物) が DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、検出された染色体異常誘発は、タンパク質への作用を介しての間接的な要因によると思われる。

(3) 遺伝毒性試験 (エトキシキンの植物における3種類の代謝物/分解産物)

エトキシキンの植物における3種類の代謝物/分解産物 (MEQ、DHEQ 及び DHMEQ) の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 15 に示した。(参照 8)

表 15 MEQ、DHEQ 及び DHMEQ の遺伝毒性試験結果

(a) MEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	5.43~800 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髓細胞	375、750、1,500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

(b) DHEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	10.0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	6.78~1,000 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髓細胞	250、500、1,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

(c) DHMEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~2,500 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	10.0~3,330 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	5.43~800 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髓細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

エトキシキンの植物における代謝物/分解産物である MEQ、DHEQ 及び DHMEQ についても、*in vitro* 復帰突然変異試験の結果は陰性で、*in vitro* 染色体異常試験では陽性であったが、*in vivo* 小核試験の結果は陰性であった。(参照 8)

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス及びラットにおけるエトキシキンの急性毒性試験の結果を表 16 に示した。(参照 5、6)

表 16 マウス及びラットにおけるエトキシキンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ (mg/kg 体重又は mg/L 空気)
マウス	経口	雄: 1,693 (1,476~1,951)
		雌: 1,775 (1,590~1,981)
	腹腔内	680
	腹腔内	~900
	静脈内	~180
ラット	経口	雄: 1,393 (1,197~1,620)
		雌: 1,238 (1,062~1,445)
	経口	1,700
	静脈内	178
	経皮 (24 時間)	>2,000
吸入 (全身)	>2.0	

() 内の数値は、信頼限界 (mg/kg)

非経口的に投与する場合を除き、エトキシキンには、ほとんど急性毒性が認められなかった。エトキシキン暴露後の毒性徴候は、振戦、運動失調、活動性低下、低体温及び被毛の赤黄色着色であった。剖検及び病理組織学的検査では、消化管への刺激作用を示す変化がみられた。(参照5)

エトキシキンは、過去に、ラットの経口(LD₅₀: 1,700 mg/kg 体重)、経皮(LD₅₀: 2,000 mg/kg 体重以上)及び吸入(LC₅₀: 2 mg/L 以上)試験で急性毒性が低いことが報告されている。(参照8)

ラット、マウスともにエトキシキン投与後5~10分で立毛がみられ、被毛の光沢及び自発運動の低下がみられた。高用量投与群においては、うずくまり姿勢、反射能の低下等の中樞神経の抑制がみられた。死亡したラット及びマウスは、いずれも小腸粘膜の充血、肥厚及び広範な斑状出血巣が顕著な変化であり、次いで腎臓の腫大、肝臓の退色、肺の充血等がみられた。(参照6)

(2) 急性毒性試験 (イヌ)

イヌ(ビーグル種、雌雄各6匹/群)を用いたエトキシキンの単回経口投与(50、100又は200 mg/kg 体重、カプセル)試験が実施された。対照群のイヌには、空のカプセルを与えた。投与24時間後の最初の剖検に雌雄各4匹/群のイヌを用い、残りの雌雄各2匹/群には14日間の非投与回復期間を設定した。被験動物は全て剖検に供した。

結果を表12に示した。

全動物が剖検時まで生存した。体重、摂餌量、血液学的検査、眼検査、剖検における肉眼所見及び臓器重量には、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、回復期間を設定した全投与群の雄並びに100及び200 mg/kg 体重投与群の雌において、ALP及びALTの上昇がみられた(ただし、この試験段階の被験動物数は、2匹/群であった)。投与1日後の検査では、血清中T.Bilが全投与群の雌雄で高く、BUNが全投与群の雌で低かった。病理組織学的所見で腎疾患の徴候がみられなかったため、BUNの低下は軽微な肝機能不全によるものと考えられた。T.Bilの増加は、回復期間終了までに正常値に戻った。また、投与1日後の全投与群で尿中Bil及び褐色尿の検出頻度が上昇した。

最初の剖検時には、病理組織学的所見が肝臓に限られ、全投与群の全ての動物でごくわずか~軽度の胆汁うっ滞が認められた。胆汁うっ滞は、肝内毛細胆管での胆汁の球状集積により特徴付けられ、血液生化学的検査におけるT.Bilの増加はその病理組織学的所見によるものと考えられた。また、200 mg/kg 体重投与群の全動物で、胆汁うっ滞に加え肝細胞中のグリコーゲン蓄積が減少した。雄(1例)では、肝内血管における白血球の増加及び肝細胞の細胞質における泡沫状~網状変化がみられた。

回復時の剖検時には、病理組織学的所見は肝臓に限られ、全投与群の雄並びに100及び200 mg/kg 体重投与群の雌でごくわずかな胆汁うっ滞が認められた。

50 mg/kg 投与群における肝臓への影響を示す血清生化学パラメータの変化は、ごくわずか～軽度で毒性学的な意義は不明であった。そのため、これを毒性学的に重要なものとは判断せず、イヌにおけるエトキシキンの NOAEL を 50 mg/kg 体重と結論づけた。(参照 8)

(3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物) (参考データ)

過去の試験において、イヌがエトキシキンの毒性作用に対してラットより敏感であることが示されたため、イヌが使用された。

イヌ (ビーグル、雌雄各 6 匹/群) に、植物における 3 種類のエトキシキン代謝物 (MEQ、DHEQ 及び DHMEQ) をそれぞれ単回経口投与 (50、100 又は 200 mg/kg 体重、カプセル) し、急性毒性試験を実施した。対照群のイヌには、空のカプセルを与えた。投与 24 時間後の最初の剖検に雌雄各 4 匹/群のイヌを用い、残りの雌雄各 2 匹/群には 14 日間の非投与回復期間を設定した。被験動物は全て剖検に供した。

結果を、表 17 に示した。

イヌを用いたエトキシキン及びその植物代謝物 (3 種) の単回経口投与試験では、4 種類の化合物ともに標的臓器は肝臓であった。得られた情報から、4 種類の化合物は、毒性の高い方から順番に MEQ、エトキシキン、DHEQ、DHMEQ であった。

50 mg/kg 体重投与群にみられた影響は、ごくわずかから軽度なものであり、毒性学的な意義は不明であった。褐色尿は、化合物又はその誘導体中の発色基の存在によるものであった。JMPR では、これらは毒性学的に重要なものではないとし、4 種類の化合物全てについて NOAEL は 50 mg/kg 体重であると結論付けた。(参照 8)

表 17 イヌにおけるエトキシキン、MEQ、DHEQ 及び DHMEQ の経口投与による急性毒性試験結果

被験物質名	所見
エトキシキン	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし ・眼検査、剖検で影響なし ・臓器重量に影響なし ・病理組織学的検査では、肝臓でごく軽度～軽度の胆汁うっ滞 (全投与群の雌雄) ・血清中 Bil (全投与群の雌雄) 並びに ALP 及び ALT (投与 2 週間後の全投与群の雄、100 及び 200 mg/kg 体重投与群の雌) の上昇 ・尿中 Bil 上昇及び褐色尿 (投与 1 日後の全投与群の雌雄) ・50 mg/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。)

MEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし ・眼検査、剖検で影響なし ・臓器重量に影響なし ・病理組織学的検査では、肝臓でごく軽度～軽度の胆汁色素の蓄積（全投与群の雌雄） ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与 4 時間後の雌 1～2 匹） ・血清中 Bil（全投与群の雌雄）並びに ALP、ALT、AST 及び γ-GTP（投与 2 週間後の全投与群の雄又は雌）の上昇 ・尿中 Bil 上昇及び褐色尿（全投与群の雌雄） ・50 mg/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）
DHEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存 ・体重、摂餌量、血液学的及び血清生化学パラメータに影響なし ・眼検査、剖検、病理組織学的検査で影響なし ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与 4 時間後の雌雄） ・血清中 Bil 上昇（投与 1 日後の 100 mg/kg 体重投与群の雌及び 100 並びに 200 mg/kg 体重投与群の雌雄） ・尿中 Bil 上昇及び褐色尿（全投与群の雌雄） ・50 mg/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）
DHMEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし ・眼検査、剖検、病理組織学的検査で影響なし ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与群の雌雄） ・目やに（200 mg/kg 体重投与群の雄（5/6 例）） ・褐色尿（全投与群の雌雄） <p>（試験報告者は、投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）</p>

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）を用いたエトキシキン（純度: 97.6%）の 28 日間強制経口投与（0、50、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。病理組織学的検査は、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の肝臓、肺、腎臓、胃及び肉眼的病変部について実施した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、全ての動物が多臓器障害を伴い投与開始3日後までに死亡した。2例の死因は、前胃部の壊死及び潰瘍と考えられた。

250 mg/kg 体重/日以上投与群では、流涎、被毛湿潤及び褐色尿の発生率が増加した。

体重については、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与開始初期に50%の増加抑制がみられた。

RBC、Ht及びHbは、250 mg/kg 体重/日投与群の雌及び500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で約10%減少した。

血液生化学的検査では、雌雄ともに変化(TP、T.Bil、Chol、P、K、Ca及び γ -GTPの増加並びにGluの減少)がみられ、250及び500 mg/kg 体重/日投与群の雄でその頻度が高かった。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝臓の絶対及び相対重量の増加(>40%)がみられた。腎臓の相対重量は、用量相関的に増加(<10%)した。1,000 mg/kg 体重/日以下の投与群では、肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査では、50及び250 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、腎臓病変(間質細胞浸潤、尿細管上皮の再生及び尿細管拡張)が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群では、肺の出血及び水腫並びに肝細胞肥大の発生頻度が上昇した。(参照5)

本試験におけるNOAELは設定されなかった。

(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット、強制経口投与)

ラット(SD系、6週齢、雌雄各10匹/群)にエトキシキン(純度:97.6%、溶媒:コーンオイル)を13週間強制経口投与(0、20、40、200又は400 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。200 mg/kg 体重/日投与群では、67日目にわずかな過剰投与(2~14%)があったが、本試験の結果を損なうものではないと判断された。投与前と投与12週間後に眼検査を実施した。全動物について全身の剖検を行い、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変について病理組織学的検査を行った。対照群及び最高用量投与群については30以上の組織について検査を行った。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態では、種々の組織部位(特に会陰部)の着色、流涎及び褐色尿が200及び400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられ、雌で頻度が高かった。

眼検査では、投与による影響は認められなかった。

体重増加量については、200及び400 mg/kg 体重/日投与群の雄で明らかな減少がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群では、減少は軽度(10%)であった。摂餌量は、投与群と対照群でほぼ同じであった。

血液学的及び血液生化学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で変化(RET、T.Bil、BUN、 γ -GTP、Chol及びTSHの増加並びにRBC、WBC、プロトロンビン時間(PT)及びGluの減少)がみられ、そのうちの多くは200 mg/kg 体重/日投与群でも有意差がみられた。

尿については、200及び400 mg/kg 体重/日投与群で濃く着色し、400 mg/kg 体重/日投与群では尿量が増加した。比重の変化は認められなかった。

剖検での主な所見は、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における甲状腺の赤色化であった。肝臓の絶対及び相対重量は、用量相関的に 15~70%まで増加し、腎臓については、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄雌で 4~20%まで増加した。脳及び精巣の相対重量の変化は、体重減少に伴う二次的なものと考えられた。

病理組織学的検査により、雄雌ともに腎臓が主要な標的臓器であることが明らかにされた。200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄では、尿細管の石灰化、腎乳頭壊死及び細胞質空胞化の発生頻度が増加し、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌では石灰化、腎乳頭壊死及び腎症の頻度が増加した。腎症の頻度は、200 mg/kg 体重/日投与群の雌においても増加した。

また、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄では、副腎の細胞質内空胞化、精巣上体の化膿性炎症、前立腺の非化膿性炎症、肺の石灰化及び肺胞の組織球症の発生頻度が上昇し、同投与群の雌では、食道炎及び胸腺の上皮性細胞過形成の頻度が増加した。(参照 5)

20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群では、肉眼的病変、肝臓、肺及び腎臓のみを検査していることに注意すべきであるが、40 mg/kg 体重/日投与群の雄において体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたエトキシキンの 13 週間混餌投与 (0、2,000、3,500、6,000 又は 10,000 ppm) 試験が実施された。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

投与開始 2 週間後から 6,000 ppm (2 例) 及び 10,000 ppm 投与群 (5 例) で腹部の脱毛がみられた。投与開始 9 週間後あたりから 10,000 ppm 投与群では雌雄ともに尿の色調が暗褐色化した。

体重は、2,000 ppm 投与群の雄では投与開始 2 週間後から、雌では投与開始 1 週間後から、対照群に比べて有意な減少がみられた。3,500 ppm 以上投与群では雌雄ともに投与開始 1 週間後から減少し、10,000 ppm 投与群では顕著な減少であった。

摂餌量は、投与濃度が高くなるに従い減少した。飲水量も、同様の減少傾向を示した。

血液学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雌及び 10,000 ppm 投与群の雄で、Ht、Hb 及び RBC の減少が認められた。また、2,000、3,500 及び 6,000 ppm 投与群の雌で WBC の減少がみられたが、雄では認められなかった。

血液生化学的検査では、全投与群の雌雄ともに LDH 及び AST が減少し、Chol が増加した。また、高用量群では、BUN の増加並びに Alb 及び TP の減少が認められた。

尿検査では、10,000 ppm 投与群のほとんどの検体で、色調の暗褐色化がみられ、6,000 ppm 以下の投与群よりもウロビリノーゲン及びタンパク質の反応が強かった。

剖検では、6,000 及び 10,000 ppm 投与群のほぼ全例で甲状腺の黒赤色化がみられた。

臓器重量では、全投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加が顕著であった。

病理組織学的検査では、甲状腺におけるろ胞上皮過形成 (コロイド減少) (2,000~10,000 ppm 投与群の雄：4~10 例、雌：3~10 例)、肝細胞の肥大 (6,000~10,000 ppm 投与群の雄：3~10 例、雌：7~10 例) 及び脂肪変性 (10,000 ppm 投与群の雄：8 例、雌：7 例)、骨髄の低形成 (6,000~10,000 ppm 投与群の雄：3 例、雌：3~7 例)、脾臓のうっ血 (6,000

～10,000 ppm 投与群の雄：3～6 例、2,000～10,000 ppm 投与群の雌：9～10 例) 及びヘモジデリン沈着 (6,000 ppm 投与群の雄：3 例、2,000～10,000 ppm 投与群の雌：5～9 例)、腎臓の尿細管拡張 (6,000～10,000 ppm 投与群の雄：4～5 例、雌：2～3 例) 等が認められた。(参照 6、9)

最小用量の 2,000 ppm 投与群で体重増加の抑制などの毒性徴候がみられたため、本試験における NOAEL は設定できなかった。

(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 15 匹/群) を用いたエトキシキンの 26 週間混餌投与 (150、300、600 又は 1,200 ppm) 試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなく、投与によると考えられる一般状態への影響は認められなかった。

体重、飼料摂取量及び飼料効率については、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、全投与群の雌及び 300 ppm 以上投与群の雄で WBC の減少、全投与群の雌で PLT の減少並びに 1,200 ppm 投与群の雄で Ht 及び Hb の減少がみられたが、いずれも軽度で正常範囲の変動であった。

血液生化学的検査では、300 ppm 以上投与群の雄で LDH、AST 及び BUN の減少、雌で A/G 比の低下及び TP の増加並びに 300 及び 600 ppm 投与で LDH の増加がみられたが、いずれも軽度で正常範囲の変動であった。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器の絶対重量では、600 及び 1,200 ppm 投与群の雄の腎臓並びに 1,200 ppm 投与群の雌雄の肝臓で軽度の増加が認められ、相対重量についても同様の傾向であった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 6、9)

600 ppm 投与群の雄で腎臓重量 (絶対及び相対重量) の増加がみられたことから、本試験における NOAEL は、混餌濃度 300 ppm (18.175 mg/kg 体重/日相当、1,200 ppm : 雄 72.7 mg/kg 体重/日相当から計算) と考えられた。

(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 1 匹/群) に、エトキシキン (純度 97.6%) を経口投与 (0、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、カプセル) し、28 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の全例は、それぞれ投与 17 日後及び 7 日後までに死亡又は剖検された。50 mg/kg 体重/日投与群の雌 (1 例) は 21 日目に剖検された。

試験開始時の動物数及び死亡例が少ないため、主要な一貫性のある変化のみ以下に記載する。

死亡又は生存したイヌの一般状態は、活動性の低下、排便の減少、褐色尿、歯茎の蒼白等であった。

体重増加抑制及び摂餌量の減少は、全投与群でみられた。

肝機能障害を示す酵素の血清中活性は、測定した全ての群（25 及び 50 mg/kg 体重/日）で投与 4 週間後に増加した。また、活性化部分トロンボプラスチン時間⁴（Activated partial thromboplastin time (APTT)）の短縮もみられた。

肝臓及び腎臓の相対重量は、25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

剖検では、消化管の赤色調及び肝臓の暗調化が共通して認められた。

病理組織学的検査では、全投与群の動物で肝臓に色素沈着がみられたが、対照群には認められなかった。（参照 5）

例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことから NOAEL は設定できなかった。

（6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 5 匹/群）を用いた、エトキシキン（純度 97.6%）の 90 日間経口投与（0、2、4、20 又は 40 mg/kg 体重/日、カプセル）試験が実施された。

40 mg/kg 体重/日投与群では、試験当初の 7 週間に明瞭な毒性徴候（体重の減少、体表面の着色、褐色尿、眼球強膜の褐色化、暗色粘性便及び嘔吐）がみられ、この群には試験最後の 6 週間に空のカプセルを与えて事実上の投与回復試験群とした。

40 mg/kg 体重/日投与群の雌（1 例）が、投与 13 日後に切迫殺された。他の所見は雌雄で同様であった。

一般状態では、腹部及び泌尿生殖器周辺での褐色化、褐色尿、糞便の減少、嘔吐等の所見が、20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で共通してみられ、4 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 時間の間に時々みられた。これらの所見は、40 mg/kg 体重/日投与群の 7～13 週（回復期間）でもみられた。

体重減少は、40 mg/kg 体重/日投与群の投与 1～7 週間後でみられ、投与を中止すると回復した。しかし、試験終了時における雌の平均体重は、対照群より少なかった（12%）。20 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間中を通して体重増加抑制がみられた（60%）。

摂餌量は、20 mg/kg 体重/日投与群で 20%、40 mg/kg 体重/日投与群で最大 50%まで減少した。

血液学的検査では、APTT の用量依存的な短縮が唯一の顕著な変化で、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌に認められた。

血液生化学的検査では、肝機能障害の指標である T.Bil、ALP、ALT、AST 及び γ -GTP の顕著な増加が、20 mg/kg 体重/日投与群の投与 4 及び 12（又は 13）週間後並びに 40 mg/kg 体重/日投与群の投与 4 週間後で認められた。また、ALT 及び ALP は、4 mg/kg 体重/日投与群でもわずかな増加が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群（投与期間 7 週間、回復期間 6 週間）では、投与 13 週間後までに血清中の値がほぼ対照値に回復した。

臓器の絶対及び相対重量では、有意な変化は認められなかった。

⁴ 血液の内因性凝固に関する検査項目：接触因子活性化剤によりフィブリンが形成されるまでの内因性凝固に要する時間を反映する

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化は肝臓に限定されていた。20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群での暗調化の所見は、病理組織学的には、色素沈着の増加、肝細胞壊死、細胞質空胞化及び胆管過形成と関連していた。4 mg/kg 体重/日投与群では、時々、軽度～中程度の色素沈着、ごく軽微な肝細胞壊死及び空胞化が認められた。色素は、ほとんどの場合、ポルフィリン及び Bil で、ヘモジデリンも時折認められた。(参照 5)

本試験において、4 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化及び肝臓への影響がみられたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与①) (参考データ)

子豚 (交雑種(LW)、雌雄各 2 頭/群) を用いたエトキシキンの 6 か月間混餌投与 (0、150、300、500、800、1,000 又は 1,500 ppm) 試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量及び飼料要求率については、対照群と比較して著しい差はみられなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、検査値に若干の変動がみられたが、正常範囲内の変動であり、投与に起因する変化は認められなかった。

剖検においても、投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量では、150 ppm 以上投与群の雌及び 300 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対重量及び相対重量の増加傾向がみられ、150 ppm 以上投与群の雌では、生殖腺の絶対及び相対重量の減少傾向が認められた。

病理組織学的検査では、肝臓に小円形細胞及び多形核白血球の浸潤が散発的に認められ、腎臓で小円形細胞の浸潤が散見されたが、いずれも軽度で炎症につながるものではなく、対照群の動物においても認められたことから、投与に起因するものとは判断されなかった。(参照 6、9)

例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことから NOAEL は設定できなかった。

(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与②) (参考データ)

子豚 (交雑種(LW)、雌雄各 2 頭/群) を用いた 50 %プレミックス製剤によるエトキシキンの 6 か月間混餌投与 (0、2,400、3,800、6,200 又は 10,000 ppm、0、93、136、170 又は 188 mg/kg 体重/日に相当) 試験が実施された。50 %プレミックスの基質として天然ケイ酸が含まれているため、対照群として 0 ppm の他に 1 %天然ケイ酸投与群 (雌雄各 1 頭) が設定された。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、試験開始前、試験開始 13 週間後及び試験終了時に実施された。

試験期間中に、6,200 ppm 投与群の雌 2 頭 (投与開始 15 及び 22 週間後) 及び 10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 頭 (雄: 投与開始 10 及び 13 週間後、雌: 投与開始 7 及び 9 週間後) が死亡又は衰弱のため剖検された。

平均体重及び摂餌量は、3,800 ppm 以上投与群で対照群と比較して少なかった。

一般状態では、試験開始直後から 6,200 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量が極めて少なく、徐々に体重が減少した。それに伴い貧血、歩行困難さらに起立不能となり死亡する動物がみ

られた。エトキシキン濃度の増加に伴い、飼料摂取の忌避がみられた。糞の排泄量は極端に少なく、黄緑色を呈した。

血液学的検査では、6,200 ppm 以上投与群で Ht 及び Hb の低下が認められた。

血液生化学的検査では、6,200 ppm 以上投与群で AST 及び ALT の増加並びに ALP、TP 及び Alb の低下傾向が認められた。

尿検査では、著変は認められなかった。

臓器重量では、3,800 ppm 以上投与群のほとんどの臓器において、絶対重量が対照群と比較して減少したが、相対重量では増加した。しかし、肝臓については、2,400 及び 3,800 ppm 投与群で絶対重量が増加し、6,200 ppm 以上投与群では極端な減少が認められた。相対重量では、2,400 ppm 投与群で増加傾向がみられ、3,800 ppm 以上投与群では顕著な増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、3,800 ppm 以上投与群で、肝臓及び脾臓におけるヘモジリン沈着、諸臓器における水腫、脾臓の腺房細胞分泌顆粒の減少等がみられ、6,200 ppm 以上投与群では、骨髄の血球系細胞の低形成、膠様髄並びに一部の動物に肝細胞の肥大及び脂肪変性が認められた。(参照 6、9)

例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことから NOAEL は設定できなかった。

(9) 90 日間亜急性毒性試験 (二量体、ラット)

養殖さけにおける、エトキシキンの主要代謝物である二量体⁵の毒性影響評価のためラット (Fischer 344 系、雄、体重約 80 g、8 匹/群) を用いた 90 日間混餌投与 (0 又は 12.5 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中の動物の一般状態では、異常はみられなかった。全ての動物で通常の体重増加がみられ、投与による変化は認められなかった。

投与群の組織には、二量体の蓄積がみられた (脂肪組織、腎臓及び肝臓にそれぞれ 53,319. ±2,824、1,483 ±219 及び 1,096 ±135 mg/kg) が、対照群の組織には認められなかった。エトキシキンは、投与群及び対照群のいずれにも認められなかった。

血液生化学検査では、肝臓機能に関わる ALP、ALT、AST、胆汁酸、Bil、クレアチニン及び TP において、投与群と対照群で有意な差はみられず、肝臓の相対重量においても差はみられなかった。

腎臓機能については、尿中の Alb、クレアチニン、尿素及びタンパク質濃度が測定され、投与群と対照群で有意な差はみられず、腎臓の相対重量についても差は認められなかった。

肝臓における第一相及び第二相の代謝酵素に関わる遺伝子発現及び酵素活性が測定された。投与群では、*Cyp1a1* mRNA の発現が対照群の 3%未満に低下し、*Cyp2b1* 及び *Gstpi1* の mRNA の発現は、それぞれ対照群の 192 及び 144%に増加した。*Cyp3a62* 及び *Ugt1a* については、投与群と対照群の間で差はみられなかった。酵素活性では、投与群の GST 活性が、対照群と比較して低かったが、他のマーカー (UGT 並びに CYP 酵素の活性測定に用い

⁵ C-N 結合による二量体