

厚生労働省発食安0908第8号

平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

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

ヘキサジノン

平成23年10月11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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第8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項の規定に基づくヘキサジノンに係る食品規格（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。

ヘキサジノン

今般の残留基準の検討については、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）の見直しについて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：ヘキサジノン[Hexazinone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

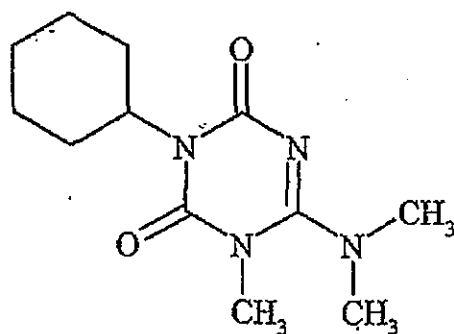
トリアジン系除草剤である。広範囲の雑草防除に用いられ、作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害と考えられている。

(3) 化学名

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{20}N_4O_2$
分子量	252.3
水溶解度	29.8 g/L (25°C、pH 7)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 1.18$ (25°C、pH 7)

(JMPR 評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 米国

①75%ヘキサジノンドライフロアブル剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	1.2~3.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		1.3~2.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.3~4.8 lb/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		0.3~4.8 lb/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

②25%ヘキサジノン液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	4~12 pints/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		4~8 pints/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.9~14.5 pints/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		1.8~14.5 pints/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

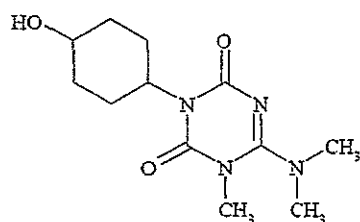
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

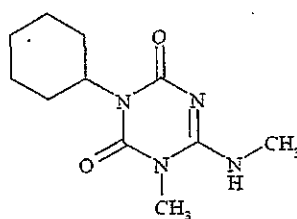
① 分析対象の化合物

- ・ヘキサジノン
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 A という)
- ・3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 B. という)
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 C という)

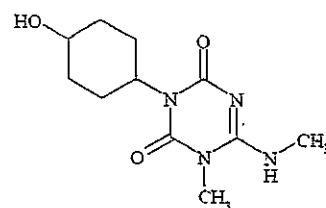
- 3-シクロヘキシル-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-(1*H*, 3*H*, 5*H*)-トリオン
(以下、代謝物 D という)
- 3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-(1*H*, 3*H*, 5*H*)-
トリオン (以下、代謝物 E という)
- 3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-(1*H*, 3*H*)-ジオン
(以下、代謝物 F という)



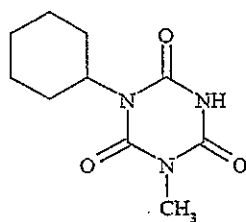
代謝物 A



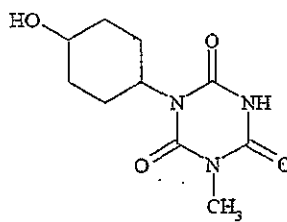
代謝物 B



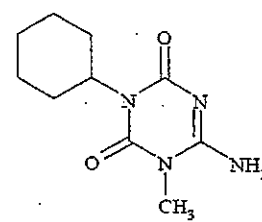
代謝物 C



代謝物 D



代謝物 E



代謝物 F

② 分析法の概要

試料からクロロホルム又はメタノールで抽出し、無水トリフルオロ酢酸を用いて誘導体とし、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。一部の試料については、誘導体化の前又は後にスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いた GPC 又はフロリジルカラムで精製する。

又は、試料からメタノール・水 (9 : 1) 混液で抽出し、強陰イオン交換 (SAX) カラム及びオクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラム又は SAX カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.01~0.05 ppm

検出限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.003 ppm

(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. 畜産物への推定摂取量

(1) 乳牛

1 日当りの試料摂取量に基づき、飼料中濃度として 0、29、87 及び 290 ppm に相当

する量のヘキサジノンを経口投与した。乳については毎日採取し、さらに28日に屠殺した後、組織を採取した。結果を表1に示す。

表1. 組織及び乳中の残留量 (ppm)

		29 ppm 投与群	87 ppm 投与群	290 ppm 投与群
筋肉 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	0.058/0.05	0.12/0.09
	代謝物 C	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1
	代謝物 F	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値†	<0.25/<0.25	0.26/0.25	0.32/0.29
脂肪 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値†	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10
腎臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.05/0.05	0.35/0.15	<0.05/<0.05
	代謝物 A	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15
	代謝物 B	0.16/0.11	0.35/0.33	1.4/1.06
	代謝物 C	0.113/0.11	0.175/0.14	0.59/0.45
	合計値†	0.47/0.41	0.95/0.76	2.19/1.71
肝臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.096/0.08	0.28/0.18	1.8/1.14
	代謝物 B	0.1/0.1	0.52/0.31	2/1.39
	代謝物 C	<0.05/<0.05	0.17/0.09	0.1/0.07
	合計値†	0.24/0.23	0.74/0.58	3.85/2.59
乳 (平均)	ヘキサジノン	0.05	0.05	0.06
	代謝物 B	0.11	0.26	6.94
	代謝物 C	0.45	1.48	0.37
	代謝物 F	0.05	0.08	1.81
	合計値†	0.67	1.86	9.18

† : ヘキサジノン、代謝物 A、B、C 又は F の合計値。

上記の結果に関連して、成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (MRBD) ^{注)} を算出したところ、乳牛において 266 ppm と推定された。

また米国においては、飼料作物における作物残留試験のデータから推定される平均的な量のヘキサジノンが残留していると仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した飼料由来負荷 (Reasonably Balanced Dietary Burden) を算定し、乳牛で 108 ppm としている。

注) 栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (Maximum Reasonably Balanced Dietary Burden : MRBD) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。なお、飼料については粗飼料、濃厚炭水化物飼料、濃厚タンパク質飼料を栄養学的にバランス良く給餌するシステムを採っている。

(参考 : Revisions of Feedstuffs in Table 1 of OPPTS Test Guideline 860.1000 and Guidance on Constructing Maximum Reasonably Balanced Diets (MRBD))

(2) 推定残留量

乳牛について、飼料中の MRBD と動物飼養試験の投与量から畜産物中の最大推定残留を算出した。また、飼料中の平均的な残留農薬濃度と動物飼養試験の投与量から、畜産物中の平均的な推定残留量を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2. 乳牛における推定残留量^{††} (ppm)

筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳
0.319 (最大)	<0.10 (最大)	2.058 (最大)	3.46 (最大)	8.28 (最大)
0.263 (平均)	<0.10 (平均)	0.826 (平均)	0.88 (平均)	2.99 (平均)

†† : 筋肉は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

脂肪は、ヘキサジノン、代謝物 B の合計値から算出された。

腎臓は、ヘキサジノン、代謝物 A、B、C の合計値から算出された。

肝臓は、ヘキサジノン、代謝物 B、C の合計値から算出された。

乳は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

5. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたヘキサジノ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 : 4.97 mg/kg 体重/日

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.049 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *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、ヘキサジノ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。

6. 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、米国においてブルーベリー、さとうきび等に、オーストラリアにおいてパイナップル等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物：ヘキサジノンとする。

畜産物（乳を除く）：ヘキサジノン、代謝物 B 及び F とする。

畜産物（乳に限る）：ヘキサジノン、代謝物 B、C 及び F とする。

作物残留試験においてヘキサジノン、代謝物 A、B、C、D、E 及び F の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、農作物についてはこれらの代謝物を残留の規制対象物質に含めないこととし、畜産物については米国と同様の規制対象とした（代謝物 F は泌乳山羊を用いた代謝試験における主代謝物である）。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてヘキサジノン（親化合物）、代謝物 A、B、C、D 及び E 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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のヘキサジノンが残留していると仮定した場合に、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量（理論 1 日摂取量 (EDI)）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。

	EDI/ADI (%) 注)
国民平均	16.9
幼小児 (1~6 歳)	77.3
妊婦	20.7
高齢者 (65 歳以上)	16.7

注) 個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

- (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。

ヘキサジノン 海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	経過日数	【ヘキサジノン / 代謝物A / B / C] / D / E / F】
ブルーベリー (ハイブッシュ)	3	25% 液剤	32 oz ai/A 散布 (2 lb ai/A)	68~97日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			64 oz ai/A 散布 (4 lb ai/A)		圃場A : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場B : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場C : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
ブルーベリー (ローブッシュ)	4	25% 液剤	48 oz ai/A 散布 (3 lb ai/A)	433~446日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			96 oz ai/A 散布 (6 lb ai/A)		圃場D : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場A : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
					圃場B : <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / <0.05 (#) / -
さとうきび	3	75% ドライ フロア ブル剤	0.98~1.0 lb ai/A 散布	234日	圃場A : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
				205日	圃場B : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
				173日	圃場C : ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / ND (<0.003) / -
パイナップル	3	90% 水溶剤	0.45~0.9 lb ai/A (計3.6 lb ai/A) 散布	246日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				181日	圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				188日	圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05

注1) 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暴露評価の精密化に係る意見具申」）

注2) (#)：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、適用範囲内では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	
さとうきび	0.02	0.2			0.6 アメリカ	【<0.003 (n=3)(米国)】
ブルーベリー	0.2	0.2			0.6 アメリカ	【<0.05 (n=7)(米国)】
パイナップル	0.2	0.3			0.6 アメリカ	【<0.05 (n=3)(米国)】
牛の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメリカ	推:0.319
豚の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメリカ	【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	0.1			0.5 アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:<0.10
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	推:3.46
豚の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	推:2.058
豚の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4	0.1			4.0 アメリカ	【牛の肝臓参照】
乳	11	0.08			11 アメリカ	推:8.28
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

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。

(#)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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

ヘキサジノン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	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
さとうきび	0.02	0.003	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
ブルーベリー	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.2	0.05	0.2	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.5	0.263	28.1	14.8	16.2	8.5	29.9	15.7	28.1	14.8
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	4	0.88	5.2	1.1	2.0	0.4	3.2	0.7	5.2	1.1
陸棲哺乳類の乳類	11	2.99	1569.7	426.7	2167.0	589.0	2014.1	547.5	1569.7	426.7
計			1603.4	442.7	2185.6	598.1	2047.4	563.9	1603.4	442.7
ADI比 (%)			61.4	16.9	282.3	77.3	75.2	20.7	60.4	16.7

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じ、EDI試算では、その範囲の推定残留量で最も高い値を用いた。

●: 個別の作物試験データがないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(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 3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20年12月11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23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 9月14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・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 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准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・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 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 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医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鱒渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

ヘキサジン

食品名	残留基準値
	ppm
さとうきび	0.02
ブルーベリー	0.2
パイナップル	0.2
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	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	4
豚の肝臓	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4
牛の腎臓	4
豚の腎臓	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	4
牛の食用部分 ^{注2)}	4
豚の食用部分	4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4
乳	11

※今回基準値を設定する農薬ヘキサジンとは、農産物にあつてはヘキサジンのみをいい、畜産物(乳を除く。)にあつてはヘキサジン、代謝物B【3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの及び代謝物F【3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したものの和をいい、畜産物(乳に限る。)にあつては、ヘキサジン、代謝物B【3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの、代謝物C【3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したもの及び代謝物F【3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン】をヘキサジンに換算したものの和をいうこと。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

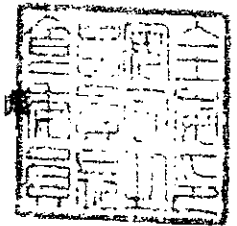
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 1337 号
平成 20 年 12 月 11 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0306023 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ヘキサジノ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のとおりです。

記

ヘキサジノンの一日摂取許容量を 0.049 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ヘキサジノン

2008年12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.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) ヤギ.....	8
(3) 家禽類.....	8
2. 植物体内運命試験.....	8
3. 土壌中及び水中運命試験.....	8
4. 土壌残留試験.....	9
5. 作物残留試験.....	9
6. 一般薬理試験.....	9
7. 急性毒性試験.....	9
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	9
9. 亜急性毒性試験.....	9
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	9
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	9
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	10
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	10
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	10
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	11
(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	11
11. 生殖発生毒性試験.....	12
(1) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考データ〉.....	12

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	12
(3) 発生毒性試験 (ラット)	13
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	13
1 2. 遺伝毒性試験	14
1 3. その他	14
Ⅲ. 食品健康影響評価	16
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	19
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	20
▪ 参照	21

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0305023 号)
2007年 3月 6日 関係書類の接受 (参照 2~5)
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 6)
2007年 4月 23日 第 4 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 7)
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 8)
2008年 11月 6日 第 261 回食品安全委員会 (報告)
2008年 11月 6日 より 12月 5日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月 9日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 12月 11日 第 266 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>

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

*: 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年 3月 31日まで)

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

小林裕子

布柴達男

(2008年3月31日まで)

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

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

トリアジン系除草剤である「ヘキサジノン」(CAS No. 51235-04-2) について、各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及び家禽類)、植物体内運命(アルファルファ、パイナップル及びさとうきび)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.97 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.049 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ヘキサジノン

英名：hexazinone (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.51235-04-2)

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

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

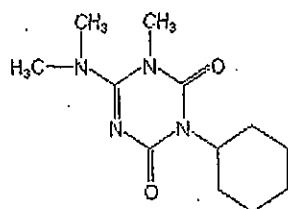
4. 分子式

$C_{12}H_{20}N_4O_2$

5. 分子量

252.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の導入に伴い海外基準を参考に暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験 (II.1 及び 2) は、ヘキサジノン (標識位置不明) を ^{14}C で標識したものの (^{14}C -ヘキサジノン)、シクロヘキシル環の 2 位及び 4 位炭素を ^{14}C で標識したものの ([cyc- ^{14}C]ヘキサジノン) 及びトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したものの ([tri- ^{14}C]ヘキサジノン) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はヘキサジノンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

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

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

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

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

(2) ヤギ

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

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

(3) 家禽類

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

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

2. 植物体内運命試験

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

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

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

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

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

3. 土壌中及び水中運命試験

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

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

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

7) において安定であった。(参照 2)

4. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

6. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

7. 急性毒性試験

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

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

9. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

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

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

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

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,500 及び 6,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。

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

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

¹ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 1 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下、摂餌量減少 ・大球性貧血（中程度） ・T.Chol 低下 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加 ・精巣絶対重量低下 ・小葉中心性単細胞壊死 ・肝の同心円状の膜様小体 (concentric membranous bodies) ・肝細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 ・体重低下、摂餌量減少 ・大球性貧血（中程度） ・T.Chol 及び Alb 低下 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性単細胞壊死 ・肝細胞空胞化
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 ・Alb 低下、ALP 増加 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝の同心円状の膜様小体 ・肝細胞色素沈着
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 36 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 2,500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

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

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

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

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,500 及び 10,000 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

死亡率、摂餌量、食餌効率及び血液学的検査に検体投与に関連した所見は認め

られなかった。

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

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

表 2 2年間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

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

1 1. 生殖発生毒性試験

(1) 1世代繁殖試験(ラット) <参考データ>

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

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

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

(2) 2世代繁殖試験(ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

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

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雄で体重低下、2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 2,000 ppm 以上投与群で低体重

が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 2,000 ppm (P 雄 : 117 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 143 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 17.7 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄 : 11.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 15.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 17.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

表 3 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

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

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

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

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

1 2. 遺伝毒性試験

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

表 4 遺伝毒性試験結果概要

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 3. その他

ヘキサジノンの植物体内運命試験において、代謝物 A、B、C、D、E 及び F が認められた。A~E に関しては、圃場試験においても認められており、またその化学構造が親化合物と類似していることから、毒性は親化合物と同等であると想定されている。F については、圃場試験において検出限界未満であり、親化合

物と比べてもその毒性は重要とは考えられないことから、暴露評価対象物質から除外できると考えられた。したがって、暴露評価対象物質は、ヘキサジノン（親化合物）、代謝物 A、B、C、D 及び E であるとした。（参照 2）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

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

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

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

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.97 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.049 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

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

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

表5 各試験における無毒性量等

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

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

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

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

/: 試験記載なし。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

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

<別紙2：検査値等略称>

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

< 参照 >

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

14

15