厚生労働省発生食1225第１号
平 成 30 年 12 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　　根本　匠

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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品サラフロキサシン
農薬及び動物用医薬品イソプロチオラン
農薬インピルフルキサム
農薬クロルピリホス
農薬シアントラニリプロール
農薬シクロピリモレート
農薬スピネトラム
農薬ピフルブミド
農薬メトキシフェノジド

以上

平成 31 年３月 20 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　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　穐山　浩

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 30 年 12 月 25 日付け厚生労働省発生食 1225 第１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項の規定に基づくシクロピリモレートに係る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。

シクロピリモレート

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼及び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：シクロピリモレート[Cyclopyrimorate（ISO）]

（２）用　途：除草剤

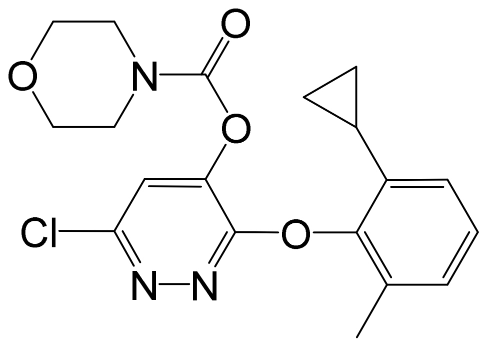
雑草の幼芽・幼根部又は根部・茎葉基部より吸収され、カロチノイド生合成系に関与し、作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

6-Chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)pyridazin-4-yl morpholine-4-carboxylate （IUPAC）

4-Morpholinecarboxylic acid, 6-chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)-4-pyridazinyl ester （CAS：No. 499231-24-2）

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$
分 子 量	389.83
水溶解度	1.19 × 10^{-2} g/L（19.3～20.3℃, pH 6.18～6.35）
分配係数	$\log_{10}Pow$ ＝ 3.3

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。

（１）国内での使用方法

①　3.5%シクロピリモレート粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｼｸﾛﾋﾟﾘﾓﾚｰﾄを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草（イネ科を除く）	1kg/10 a	移植後10～35日 ただし、収穫45日前まで	2回以内	湛水散布	2回以内

②　3.5%シクロピリモレート・7.0%ピラゾレート粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｼｸﾛﾋﾟﾘﾓﾚｰﾄを含む農薬の総使用回数
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ オモダカ	1kg/10 a	移植直後～ノビエ1葉期 ただし、収穫90日前まで	2回以内	湛水散布	2回以内

３．作物残留試験

（１）分析の概要

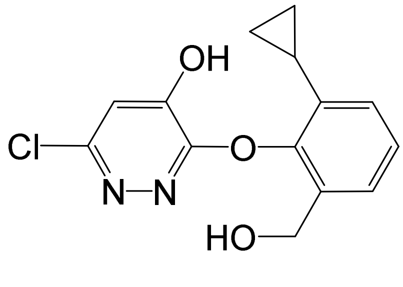
①　分析対象物質

・シクロピリモレート

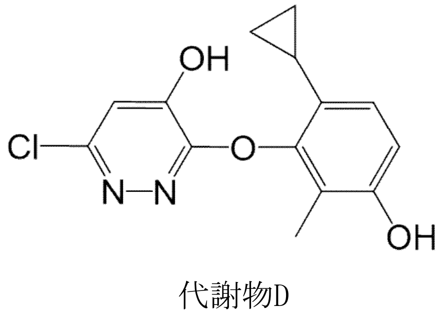
・6-クロロ-3-[2-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ピリダジン-4-オール（以下、代謝物Cという）及びその抱合体

・6-クロロ-3-(6-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-オール（以下、代謝物Dという）及びその抱合体

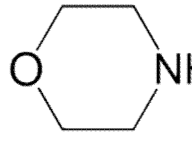
・モルホリン（以下、代謝物Fという）



代謝物C



代謝物D



代謝物F

② 分析法の概要

i）シクロピリモレート、代謝物C（抱合体を含む）及び代謝物D（抱合体を含む）

試料に水を加えて膨潤後、アセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、残渣からアセトニトリル・水（4：1）混液を用いてソックスレー抽出装置で14時間抽出し、抽出液を合わせる。シクロピリモレートは、C_{18}カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。代謝物C（抱合体を含む）及び代謝物D（抱合体を含む）は、酵素加水分解した後、C_{18}カラム又はC_{18}カラム及びSCXカラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物C及び代謝物Dの分析値は、換算係数1.33を用いてシクロピリモレート濃度に換算した値として示した。

定量限界：シクロピリモレート 0.01 mg/kg
代謝物C 0.02 mg/kg（シクロピリモレート換算濃度）
代謝物D 0.02 mg/kg（シクロピリモレート換算濃度）

ii）代謝物F

試料に0.2 mol/L 酢酸アンモニウム溶液を加えて膨潤後、アセトニトリルで抽出し、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物Fの分析値は、換算係数4.48を用いてシクロピリモレート濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物F 0.4 mg/kg（シクロピリモレート換算濃度）

（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．魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水産動植物被害予測濃度注1) 及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

（1）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、シクロピリモレートの水田PECtier2注2)を算出したところ、0.13 μg/Lとなった。

（2）生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数（$\log_{10}$Pow）が3.3であり、魚類濃縮性試験が実施さ

れていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、$\log_{10}Pow$ から、回帰式（$\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$）を用いて 132 L/kgと算出された。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、シクロピリモレートの水産動植物被害予測濃度：0.13 μg/L、BCF：132 L/kgとし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝ 0.13 μg/L × （132 L/kg × 5）＝ 85.8 μg/kg ＝ 0.086 mg/kg

注 1）農薬取締法第 4 条第 1 項第 8 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録基準設定における規定に準拠

注 2）水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出

５．ADI 及び ARfD 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 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシクロピリモレートに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：6.37 mg/kg 体重/day

（動物種）　雄ラット

（投与方法）　混餌

（試験の種類）　発がん性試験

（期間）　2 年間

安全係数：100

ADI：0.063 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、マウスを用いた18か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、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考えられた。

（参考）

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、シクロピリモレート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。

（２）ARfD　　設定の必要なし

シクロピリモレートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

７．基準値案

（１）残留の規制対象

シクロピリモレートとする。

農産物においては、作物残留試験で代謝物 C（抱合体を含む)、代謝物 D（抱合体を含む）及び代謝物 F の分析が行われているが、残留濃度はいずれも定量限界未満であったことから、代謝物 C（抱合体を含む)、代謝物 D（抱合体を含む）及び代謝物 F は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

① 長期暴露評価

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。

	TMDI／ADI(%)注)
国民全体（1 歳以上）	0.3
幼小児（1～6 歳）	0.4
妊婦	0.2
高齢者（65 歳以上）	0.3

注）各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

（別紙1）

シクロピリモレートの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度（mg/kg）注）【シクロピリモレート/代謝物C/代謝物D/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲（玄米）	6	3.5%粒剤	湛水全面散布 1 kg/10 a	2	45,60,75	圃場A: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
					44,60,75	圃場B:*<0.01/*<0.02/*<0.02/*<0.4(*2回,44日)
					45,60,90	圃場C: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
						圃場D: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
						圃場E: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
					45,59,89	圃場F: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4

注）当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

代謝物C、代謝物D及び代謝物Fの残留濃度は、シクロピリモレート濃度に換算した値で示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

農薬名　シクロピリモレート

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米（玄米をいう。）	0.01		申				<0.01(n=6)
魚介類	0.09		申				推：0.086

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で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。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

（別紙３）

シクロピリモレートの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米（玄米をいう。）	0.01	1.6	0.9	1.1	1.8
魚介類	0.09	8.4	3.6	4.8	10.3
計		10.0	4.4	5.8	12.1
ADI比（%）		0.3	0.4	0.2	0.3

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

（参考）

これまでの経緯

平成２９年１２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値設定依頼（新規：水稲）
平成３０年　３月　７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３０年　８月２８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３０年１２月２５日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年１２月２６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］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部特任教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

シクロピリモレート

食品名	残留基準値 ppm
米（玄米をいう。）	0.01
魚介類	0.09

府　食　第　539　号
平成 30 年 8 月 28 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 3 月 7 日付け厚生労働省発生食 0307 第 7 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クロピリモレート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

シクロピリモレートの一日摂取許容量を 0.063 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添１

農薬評価書

シクロピリモレート

２０１８年8月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

2017 年 12 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値設定依頼（新規：移植水稲）並びに魚介類への基準値設定依頼
2018 年 3 月 7 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（厚生労働省発生食 0307 第 7 号）、関係書類の接受（参照 1～71）
2018 年 3 月 13 日	第 688 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年 5 月 21 日	第 73 回農薬専門調査会評価第二部会
2018 年 6 月 13 日	第 160 回農薬専門調査会幹事会
2018 年 6 月 26 日	第 702 回食品安全委員会（報告）
2018 年 6 月 27 日	から 7 月 26 日まで　国民からの意見・情報の募集
2018 年 8 月 22 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
2018 年 8 月 28 日	第 709 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＞

（2018 年 6 月 30 日まで）	（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田　緑	川西　徹
山本茂貴	吉田　緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健

相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

（2018 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	桒形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久

美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜第 160 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

上路雅子	三枝順三	林　　真

要　約

新規骨格の除草剤「シクロピリモレート」（CAS No. 499231-24-2）について、各種資料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（ラット及びヤギ）、植物体内運命（水稲）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、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、シクロピリモレート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等：ラット）、腎臓（慢性腎症：ラット）及び小脳（白質空胞化：イヌ）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。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、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考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート及び代謝物 F と設定した。

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 年間発がん性試験の 6.37 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 0.063 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、シクロピリモレートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

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：シクロピリモレート

英名：cyclopyrimorate

３．化学名

IUPAC

和名：6-クロロ-3-(2-シクロプロピル-6-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-イル
モルホリン-4-カルボキシレート

英名：6-chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)pyridazin-4-yl
morpholine-4-carboxylate

CAS（No. 499231-24-2）

和名：6-クロロ-3-(2-シクロプロピル-6-メチルフェノキシ)-4-ピリダジニル
4-モルホリンカルボキシレート

英名：6-chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)-4-pyridazinyl
4-morpholinecarboxylate

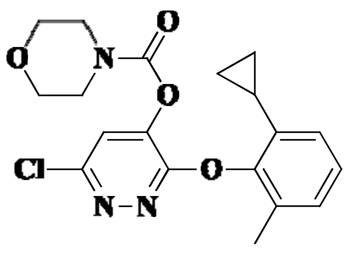
４．分子式

$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$

５．分子量

389.83

６．構造式



７．開発の経緯

シクロピリモレートは、三共株式会社（現、三井化学アグロ株式会社）により開発された新規骨格の除草剤で、雑草の幼芽・幼根部又は根部・茎葉基部より吸収され、カロチノイド生合成系に関与し、作用を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：移植水稲）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、シクロピリモレートのピリダジン環の 3 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyd-^{14}C]シクロピリモレート」という。）、モルホリン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[mor-^{14}C]シクロピリモレート」という。）又は代謝物/分解物 B のピリダジン環の 3 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyd-^{14}C]B」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）からシクロピリモレートの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを 2 mg/kg 体重（以下［1.］において「低用量」という。）又は 400 mg/kg 体重（以下［1.］において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血、血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

放射能の消失は、血漿よりも全血及び赤血球で、[pyd-^{14}C]シクロピリモレートよりも[mor-^{14}C]シクロピリモレートで比較的緩やかであった。（参照 2、3）

表 1　全血、血漿及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

試料	標識体	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート				[mor-^{14}C]シクロピリモレート			
	投与量	2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max}(hr)	1.0	1.0	12.0	24.0	1.0	3.0	6.0	36.0
	C_{max}(μg/g)	1.50	1.47	94.0	109	0.567	0.707	50.7	55.5
	$T_{1/2}$(hr)	38.9	45.8	27.7	23.3	68.2	67.0	77.8	58.9
	$AUC_{0-\infty}$(hr・μg/g)	15.8	16.3	4,260	6,010	26.5	33.5	4,950	5,980
血漿	T_{max}(hr)	1.0	1.0	12.0	24.0	1.0	1.0	6.0	6.0
	C_{max}(μg/g)	2.59	2.37	148	166	0.755	0.887	60.7	58.3
	$T_{1/2}$(hr)	9.99	17.6	10.2	11.4	38.8	37.2	31.3	35.1
	$AUC_{0-\infty}$(hr・μg/g)	17.6	15.1	4,820	7,150	18.9	23.7	2,690	3,850
赤血球	T_{max}(hr)	0.5	0.5	48.0	48.0	3.0	3.0	12.0	36.0
	C_{max}(μg/g)	0.648	0.409	31.8	54.5	0.424	0.485	41.0	66.6
	$T_{1/2}$(hr)	118	119	177	69.6	221	205	351	124
	$AUC_{0-\infty}$(hr・μg/g)	28.7	29.9	9,140	6,610	69.5	88.1	21,900	13,700

b.　吸収率

胆汁中排泄試験［1. (1) ④b. ］で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス[1]中の残留放射能から算出された吸収率は、低用量投与群で少なくとも雄で91.3%、雌で89.6%、高用量投与群で少なくとも雄で47.5%、雌で70.4%であった。（参照2、4）

②　分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各3匹）に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを低用量又は高用量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。

組織分布に標識体、用量及び雌雄による差は認められず、肝臓、腎臓及び膀胱で比較的高い放射能濃度が認められた。全ての投与群において投与96時間後に回収された放射能は3.08%TAR以下であった。（参照2、3）

[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。）。

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max}付近*	投与 96 時間後
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	2 mg/kg 体重	雄	腎臓(6.59)、肝臓(2.77)、血漿(2.39)、膀胱(2.10)、全血(1.35)、心臓(1.07)、肺(0.879)、赤血球(0.716)	赤血球(0.081)、全血(0.058)、肝臓(0.056)、腎臓(0.031)、心臓(0.016)、脾臓(0.013)、肺(0.011)、血漿(0.006)
		雌	腎臓(5.93)、血漿(3.90)、膀胱(3.75)、肝臓(2.57)、全血(1.99)、心臓(1.42)、肺(1.38)、赤血球(0.909)	赤血球(0.097)、全血(0.067)、肝臓(0.045)、腎臓(0.034)、心臓(0.017)、肺(0.016)、脾臓(0.014)、カーカス(0.013)、血漿(0.010)
	400 mg/kg 体重	雄	血漿(107)、腎臓(91.3)、肝臓(89.9)、全血(83.9)、膀胱(56.4)、肺(47.4)、赤血球(39.8)	赤血球(14.6)、全血(10.0)、肝臓(4.53)、腎臓(2.72)、心臓(2.43)、肺(1.61)、脂肪(0.888)、血漿(0.791)
		雌	血漿(188)、肝臓(132)、腎臓(82.6)、全血(82.3)、肺(80.2)、心臓(70.9)、赤血球(61.8)	赤血球(26.4)、全血(15.9)、腎臓(4.22)、肝臓(4.16)、肺(3.85)、心臓(3.59)、脾臓(2.11)、血漿(2.02)
[mor-^{14}C]シクロピリモレート	2 mg/kg 体重	雄	腎臓(4.25)、肝臓(3.70)、膀胱(3.05)、脾臓(1.02)、膵臓(1.02)、血漿(0.962)、腸間膜リンパ節(0.757)、肺(0.721)、全血(0.697) 、前立腺(0.650)、胸腺(0.606)、甲状腺/上皮小体(0.603)、赤血球(0.573)	肝臓(0.319)、腎臓(0.266)、脾臓(0.115)、膵臓(0.111)、赤血球(0.106)、全血(0.094)、胸腺(0.089)、肺(0.084)、副腎(0.082)、血漿(0.078)
		雌	腎臓(5.61)、肝臓(4.55)、膀胱(2.42)、脾臓(1.64)、血漿(1.26)、膵臓(1.23)、全血(0.917)、胸腺(0.851)、腸間膜リンパ節(0.837)、肺(0.829)、赤血球(0.757)	肝臓(0.370)、腎臓(0.360)、赤血球(0.149)、全血(0.125)、脾臓(0.124)、肺(0.105)、膵臓(0.104)、血漿(0.087)
	400 mg/kg 体重	雄	腎臓(348)、膀胱(317)、肝臓(233)、前立腺(106)、膵臓(99.3)、腸間膜リンパ節(74.1)、血漿(68.8)、脾臓(59.9)、全血(54.9) 、肺(53.7)、胸腺(47.9)、赤血球(46.8)	肝臓(41.4)、腎臓(34.6)、赤血球(28.0)、全血(21.4)、脾臓(18.5)、胸腺(16.0)、肺(15.2)、血漿(12.9)
		雌	腎臓(213)、肝臓(142)、膀胱(95.6)、膵臓(77.4)、脾臓(60.5)、腸間膜リンパ節(56.4)、血漿(55.8)、全血(48.5) 、肺(47.0)、甲状腺/上皮小体(44.6)、胸腺(43.8)、赤血球(43.5)	肝臓(50.1)、腎臓(36.9)、赤血球(30.2)、全血(22.8)、膵臓(16.5)、肺(16.4)、副腎(16.2)、脾臓(15.3)、胸腺(13.1)、心臓(12.2)、血漿(11.8)

*：低用量投与群では両標識体とも投与 1 時間後、高用量投与群では[pyd-^{14}C]シクロピリモレートで投与 12 時間後、[mor-^{14}C]シクロピリモレートで投与 6 時間後

③　代謝

尿及び糞中排泄試験［1. (1)④a.］における投与後 96 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験［1. (1)④b.］における投与後 48 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に示されている。

代謝物プロファイルに用量及び雌雄による顕著な差は認められなかった。

尿及び胆汁中において未変化のシクロピリモレートは検出されず、主要代謝物はB、Bのグルクロン酸抱合体、F及びKで、ほかにC、D、Dの硫酸抱合体、E、G及びJが認められた。糞中の主な成分として未変化のシクロピリモレート並びに代謝物B、C及びDが認められた。

ラットにおけるシクロピリモレートの主要代謝経路は、①カルバマート結合の開裂による代謝物B及びFの生成、②代謝物Bのグルクロン酸抱合体の生成又はフェニル環の水酸化による代謝物C、D及びEの生成、③代謝物Fの開裂による代謝物Gの生成、④モルホリン構造のグルタチオン抱合化による代謝物Jの生成、その後のメルカプツール酸抱合体への変換であると考えられた。（参照2、4）

表 3　尿、糞及び胆汁中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	シクロピリモレート	代謝物
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	2 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	<LOD	B-GA(24.9)、B(23.4)、D-SA(3.93)、C(3.60)、D(2.82)
			糞		<LOD	B(15.4)、D(8.65)、C(7.16)
			胆汁	0～48	<LOD	B-GA (29.9)、B(3.05)
		雌	尿	0～96	<LOD	B(61.7)、B-GA (13.8)、D(3.16)、C(2.29)
			糞		<LOD	B(5.31)、D(3.30)
			胆汁	0～48	<LOD	B-GA (25.1)、B(2.47)
	400 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	<LOD	B-GA (18.1)、B(8.29)、C(5.40)、D-SA (4.65)、D(2.65)、E(0.63)
			糞		17.6	D(10.9)、C(9.95)、B(5.55)、D-SA (2.91)、E(2.17)
			胆汁	0～48	<LOD	B-GA (26.8)、B(2.26)
		雌	尿	0～96	<LOD	B(34.0)、B-GA (13.1)、D(2.53)、C(1.99)、E(0.75)
			糞		32.2	B(5.90)、D(3.20)
			胆汁	0～48	<LOD	B-GA (46.2)、B(3.27)
[mor-^{14}C]シクロピリモレート	2 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	<LOD	F(42.1)、UK1(14.9)、K(7.02)、G(3.17)
			糞		<LOD	UK1(0.16)、G(0.01)
			胆汁	0～48	<LOD	J(1.19)
		雌	尿	0～96	<LOD	F(41.1)、UK1(18.6)、K(8.71)、G(2.26)
			糞		<LOD	UK1(0.24)
			胆汁	0～48	<LOD	J(0.62)
	400 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	<LOD	K(16.0)、F(15.4)、G(13.7)、UK1(5.50)
			糞		15.9	UK1(0.15)、G(0.01)
			胆汁	0～48	<LOD	J(5.23)
		雌	尿	0～96	<LOD	F(17.9)、K(10.8)、G(6.79)、UK1(2.98)
			糞		38.3	UK1(0.03)
			胆汁	0～48	<LOD	J(6.27)

<LOD：検出限界未満
GA：グルクロン酸抱合体、SA：硫酸抱合体
UK1：モルホリン構造由来未同定化合物

④　排泄

a.　尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 96 時間の呼気、尿及び糞中に雄で 92.3%TAR～96.1%TAR、雌で

91.6%TAR～97.1%TAR が排泄され、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に尿及び糞中に排泄された。標識体、用量及び雌雄による顕著な差は認められなかった。（参照 2、4）

表 4　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート				[mor-^{14}C]シクロピリモレート			
投与量	2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
呼気 [a]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.14	1.64	2.12	1.09
尿	61.8	82.9	44.7	53.8	82.0	81.7	71.3	53.7
糞	33.9	11.3	51.4	42.7	8.20	8.24	22.7	42.3
ケージ洗浄液	1.00	1.35	0.97	0.94	1.05	1.14	0.64	0.61
消化管(内容物含む)	0.08	0.07	0.31	0.11	0.18	0.16	0.28	0.15
カーカス	0.52	0.71	0.74	0.53	2.84	2.24	3.40	2.08

<LOD：検出限界未満
[a]：[pyd-^{14}C]シクロピリモレートでは投与後 24 時間

b.　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁排泄率は低用量投与群で 10.4%TAR～42.4%TAR、高用量投与群で 24.5%TAR～56.2%TAR であった。（参照 2、4）

表 5　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート				[mor-^{14}C]シクロピリモレート			
投与量	2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		400 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	42.4	32.3	35.1	56.2	15.3	10.4	24.5	31.9
尿	48.2	58.0	11.8	22.4	70.9	74.4	22.7	34.6
糞	1.85	1.14	48.4	20.1	4.14	5.91	43.3	23.3
ケージ洗浄液	1.19	1.28	0.25	0.46	1.24	1.48	0.85	0.77
消化管(内容物含む)	0.08	0.05	0.39	0.28	0.45	0.55	3.42	3.42
カーカス	0.34	0.30	0.34	0.43	3.86	3.32	2.70	3.11

（２）ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種、一群雌 1 頭）に、[pyd-^{14}C]シクロピリモレートを 0.56 mg/kg 体重/日（12.9 mg/kg 飼料相当）又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを

0.64 mg/kg 体重/日（12.4 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与し、乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、血液、組織等は最終投与後 22 時間以内に採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能は表 6 に、代謝物は表 7 に示されている。

いずれの標識体においても投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 5 日間に尿及び糞中に 66.2%TAR～80.0%TAR 排泄された。乳汁中の残留放射能は 0.03%TAR～3.25%TAR 認められた。

組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中の分布は、[pyd-^{14}C]シクロピリモレート投与においていずれも 0.47%TAR 以下、[mor-^{14}C]シクロピリモレート投与において筋肉及び肝臓で 4.56%TAR 及び 1.77%TAR、ほかの組織では 1.0%TAR 未満であった。

[pyd-^{14}C]シクロピリモレート投与においては、組織及び乳汁中に未変化のシクロピリモレートは認められず、主要成分として代謝物 B、B のグルクロン酸抱合体及び L がそれぞれ最大で 90.7%TRR（大網脂肪）、27.7%TRR（腎臓）及び 24.6%TRR（腎臓）認められた。[mor-^{14}C]シクロピリモレート投与においては、未変化のシクロピリモレートは乳汁（乳脂肪）で僅かに認められたのみで、代謝物 F、G 及び M がそれぞれ最大で 77.0%TRR（スキムミルク）、17.9%TRR（外側腹部筋肉）及び 32.3%TRR（肝臓）認められた。

シクロピリモレートの泌乳ヤギにおける主要代謝経路は、①カルバマート結合の開裂による代謝物 B 及び F の生成、②代謝物 B のグルクロン酸抱合体の生成又はフェニル環の水酸化による代謝物 C 及び D の生成、③代謝物 B、C 及び D のフェニルエーテル結合の開裂による代謝物 L の生成、④代謝物 F の開裂による代謝物 G 及び M の生成であると考えられた。（参照 2、5）

表 6　各試料における残留放射能（%TAR）

試料	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	[mor-^{14}C]シクロピリモレート
尿	57.4	42.3
糞	22.6	23.9
ケージ洗浄液	0.02	0.03
消化管(内容物含む)	8.34	4.23
胆汁	0.02	0.01
肝臓	0.09	1.77
腎臓	0.08	0.33
血液	0.19	0.89
筋肉	0.30	4.56
脂肪	0.47	0.36
乳	0.03	3.25
合計	89.6	81.6

表 7　各試料における代謝物（HPLC 分析）（μg/g）

標識体	試料		総残留放射能	抽出画分	シクロピリモレート	B	B-GA	C	D	F	G	L	M	高極性成分	未同定	抽出残渣
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	肝臓		0.133	0.097 (72.9)	ND	0.093 (69.9)	ND	ND	ND			ND		ND	0.004 (3.0)	0.036 (27.1)
	腎臓		0.622	0.613 (98.6)	ND	0.282 (45.3)	0.172 (27.7)	ND	ND			0.153 (24.6)		ND	0.007 (1.1)	0.009 (1.4)
	筋肉	外側腹部	0.022	0.020 (90.9)	ND	0.018 (81.8)	0.002 (9.1)	ND	ND			ND		ND	NA	0.002 (9.1)
		腰部	0.020	0.017 (85.0)	ND	0.014 (70.0)	0.002 (10.0)	ND	ND			ND		ND	0.001 (5.0)	0.003 (15.0)
	脂肪	大網	0.118	0.108 (91.5)	ND	0.107 (90.7)	ND	ND	ND			ND		ND	0.001 (0.8)	0.010 (8.5)
		皮下	0.097	0.086 (88.7)	ND	0.086 (88.7)	ND	ND	ND			ND		ND	ND	0.011 (11.3)
		腎周囲	0.171	0.155 (90.7)	ND	0.154 (90.1)	ND	ND	ND			ND		ND	0.001 (0.6)	0.016 (9.4)
	乳	脂肪	0.011	0.009 (81.9)	ND	0.003 (27.3)	ND	ND	ND			ND		0.004 (36.4)	0.002 (18.2)	0.002 (18.2)
[mor-^{14}C]シクロピリモレート[a]	肝臓		2.76	1.69 (61.0)	ND					0.360 (13.0)	0.197 (7.1)		0.892 (32.3)	0.114 (4.1)	0.122 (4.5)	1.08 (39.0)
	腎臓		2.71	1.98 (73.1)	ND					0.772 (28.5)	0.404 (14.9)		0.478 (17.6)	0.140 (5.2)	0.187 (6.9)	0.730 (26.9)
	筋肉	外側腹部	0.324	0.265 (81.9)	ND					0.128 (39.5)	0.058 (17.9)		0.034 (10.5)	0.038 (11.7)	0.007 (2.2)	0.059 (18.2)
		腰部	0.316	0.283 (89.6)	ND					0.111 (35.1)	ND		ND	0.166 (52.5)	0.006 (1.9)	0.033 (10.4)
	脂肪	大網	0.079	0.055 (69.7)	ND					0.007 (8.9)	ND		ND	0.006 (7.6)	0.042 (53.2)	0.024 (30.4)
		皮下	0.106	0.061 (57.5)	ND					0.021 (19.8)	ND		ND	0.016 (15.1)	0.024 (22.6)	0.045 (42.5)
		腎周囲	0.136	0.100 (73.5)	ND					0.016 (11.8)	ND		ND	0.008 (5.9)	0.076 (55.9)	0.036 (26.5)
	乳	脂肪	0.774	0.730 (94.3)	—[b]					0.030 (3.9)	ND		ND	0.161 (20.8)	0.539 (69.6)	0.044 (5.7)

		スキムミルク	0.512	0.457 (89.3)	ND		0.394 (77.0)	ND		ND	0.063 (12.3)	NA	0.055 (10.7)

( ) : %TRR
ND : 検出されず　NA : 該当せず　／: 標識部位を含まないため検出されず
GA : グルクロン酸抱合体
[a] : [mor-^{14}C]シクロピリモレート投与群における肝臓、腎臓、筋肉（外側腹部）、脂肪（皮下）並びに乳（脂肪及びスキムミルク）についてはTLC分析値を用いた。
[b] : シクロピリモレートは高極性成分の一部として存在

２．植物体内運命試験

（１）水稲

温室内でポット栽培した水稲（品種 : コシヒカリ）に、[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを 350 g ai/ha の用量で、移植 5 日後（1 回目処理）及び 40 日後（2 回目処理）に水面処理した。2 回目処理 30 日後（中間採取期）に未成熟穀粒を含む茎葉部を、2 回目処理 68 日後（最終収穫期）に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物濃度は表 8 に示されている。

最終収穫期の試料中の残留放射能濃度は、根部で最も高く、次いで稲わら、もみ殻の順であり、可食部の玄米は最も低く 0.066 又は 0.176 mg/kg であった。主要代謝物として、C 及び D（いずれもグルコース抱合体を含む。）並びに F がそれぞれ最大で 22.0%TRR（もみ殻）、14.0%TRR（茎葉部）及び 31.6%TRR（茎葉部）認められた。ほかに未変化のシクロピリモレート及び代謝物 B が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

水稲におけるシクロピリモレートの主要代謝経路は、①カルバマート結合の開裂による代謝物 B 及び F の生成、②代謝物 B のフェニル環の水酸化による代謝物 C 及び D の生成、その後のグルコース抱合体の生成であり、リグニン、ヘミセルロース等の植物体構成成分に取り込まれると考えられた。（参照 2、6、7）

表 8　各試料中の代謝物濃度（mg/kg）

標識体	試料	総残留放射能	抽出画分	シクロピリモレート	B	C	C[a]	D	D[a]	F	抽出残渣
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	茎葉部(中間採取期)	0.867	0.581 (67.0)	0.0204 (2.36)	0.0291 (3.36)	0.0315 (3.63)	0.111 (12.8)	0.0424 (4.88)	0.122 (14.0)	／	0.286 (33.0)
	稲わら	1.87	1.10 (59.1)	0.0048 (0.25)	0.0742 (4.00)	0.0644 (3.42)	0.202 (10.8)	0.0979 (5.28)	0.213 (11.5)	／	0.763 (40.9)
	玄米	0.066	0.0311 (47.0)	－	－	－	ND	－	ND	／	0.0350 (53.0)
	もみ殻	0.317	0.159 (50.5)	ND	ND	0.0426 (13.6)	0.0692 (22.0)	0.0107 (3.40)	0.0316 (10.1)	／	0.156 (49.5)
	根部	10.9	－								
[mor-^{14}C]シクロピリモレート	茎葉部(中間採取期)	1.02	0.649 (63.7)	0.0169 (1.66)	／	／	／	／	／	0.321 (31.6)	0.370 (36.3)
	稲わら	1.79	1.10 (61.7)	0.0042 (0.23)	／	／	／	／	／	0.557 (31.2)	0.684 (38.3)
	玄米	0.176	0.0218 (12.4)	－	／	／	／	／	／	－	0.154 (87.6)
	もみ殻	0.488	0.103 (21.0)	－	／	／	／	／	／	－	0.386 (79.0)
	根部	2.12	－								

(　)：%TRR　ND：検出されず　－：分析せず　／：標識部位を含まないため検出されず
a：グルコース抱合体を含む。

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

埴壌土（茨城）を湛水し、25±2℃の暗所で 15 日間プレインキュベートした後、[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを 1.2 mg/kg 乾土の用量で処理し、それぞれ最長 182 又は 168 日間インキュベートして好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び分解物は表 9 に、推定半減期は表 10 に示されている。

好気的湛水土壌中のシクロピリモレートは、処理直後の 99.6%TAR 及び 94.2%TAR から試験終了時に 11.5%TAR 及び 12.3%TAR となった。主要分解物として、B 及び F が最大 67.4%TAR（処理 182 日後）及び 21.0%TAR（処理 56 日後）認められた。水層の放射能は、[pyd-^{14}C]シクロピリモレート処理では処理 140 日後に最大 10.9%TAR まで増加し、[mor-^{14}C]シクロピリモレート処理では処理直後に最大 3.00%TAR 認められた。CO_2 は、試験終了時に 0.80%TAR 及び

19.6%TAR 認められた。

[mor-^{14}C]シクロピリモレート処理において、抽出残渣は処理 168 日後には 44.6%TAR まで増加し、分解物 F が最大 8.94%TAR（処理 84 日後）認められた。

滅菌土壌中でのシクロピリモレートの分解は非滅菌土壌よりも遅く、土壌中の分解に微生物が関与すると考えられた。

好気的湛水土壌におけるシクロピリモレートの主要分解経路は、カルバマート結合の開裂による分解物 B 及び F の生成であり、最終的に CO_2 の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、8）

表 9　各試料中の残留放射能及び分解物（%TAR）

標識体	試験区	処理後日数(日)	試料	抽出性	シクロピリモレート	B	F	未同定	CO_2	抽出残渣	F
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	非滅菌	0	水層	3.32	3.22	0.10	／	<LOD	－	0.34	／
			土壌層	100	99.6	0.10	／	<LOD			／
		28	水層	4.77	0.19	4.58	／	<LOD	0.11	5.96	／
			土壌層	93.2	48.6	42.4	／	2.46			／
		84	水層	7.00	<LOD	7.00	／	<LOD	0.32	9.63	／
			土壌層	86.8	20.8	66.6	／	2.29			／
		182	水層	9.14	<LOD	9.14	／	<LOD	0.80	15.0	／
			土壌層	78.7	11.5	67.4	／	2.16			／
	滅菌	21	水層	2.18	－	－	／	－	－	1.55	／
			土壌層	101	96.9	2.07	／	<LOD			／
		98	水層	2.07	－	－	／	－	－	3.54	／
			土壌層	95.2	89.4	5.47	／	<LOD			／
[mor-^{14}C]シクロピリモレート	非滅菌	0	水層	3.00	－	／	－	－	－	0.78	－
			土壌層	98.5	94.2	／	0.00	0.68			
		28	水層	0.87	－	／	－	－	1.85	28.1	6.46
			土壌層	70.0	50.8	／	13.5	1.41			
		56	水層	1.07	－	／	－	－	5.18	36.5	7.18
			土壌層	53.2	24.4	／	21.0	3.04			
		84	水層	1.33	－	／	－	－	8.20	44.4	8.94
			土壌層	45.0	20.2	／	18.9	2.33			
		168	水層	1.13	－	／	－	－	19.6	44.6	7.61
			土壌層	35.0	12.3	／	16.4	4.69			

<LOD：検出限界未満　／：標識部位を含まないため検出されず　－：分析せず

表 10　推定半減期（日）

標識体	シクロピリモレート	分解物 B	分解物 F
[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	23.9	169	／
[mor-^{14}C]シクロピリモレート	27.8	／	5.2[a]

／：標識部位を含まないため検出されず
a：土壌抽出画分及び抽出残渣中の合量から算出された。

（２）好気的土壌中運命試験（分解物 B）

埴壌土（茨城）に［pyd-^{14}C]B を 0.85 mg/kg 乾土の用量で処理し、25±2℃の暗所で、最長 180 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び分解物は表 11 に示されている。

好気的土壌中の分解物 B は処理直後の 102%TAR から試験終了時に 34.7%TAR となった。主要な成分として未変化の B が認められ、ほかに複数の未同定分解物が最大で 2.47%TAR 認められた。CO_2 は試験終了時に 8.97%TAR 認められ、抽出残渣は処理 180 日後には 50.8%TAR となった。

好気的土壌中での分解物 B の推定半減期は 88.0 日と算出された。

好気的土壌において分解物 B は CO_2 に分解されるほか、土壌中の微生物により分解された後、抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、9）

表 11　各試料中の残留放射能及び分解物（%TAR）

試験区	処理後日数（日）	抽出性	B	未同定[a]	CO_2	抽出残渣
非滅菌	0	102	102	<LOD	－	0.71
	28	71.8	71.2	0.60	2.29	29.7
	84	53.4	50.9	2.46	5.85	43.6
	180	41.0	34.7	6.29	8.97	50.8
滅菌	28	87.0	87.0	<LOD	－	14.7
	84	78.5	78.5	<LOD	－	27.0

<LOD：検出限界未満　－：分析せず
a：複数の未同定分解物の合計で、単一成分の最大値は 2.47%TAR。

（３）土壌吸脱着試験

5 種類の海外土壌［シルト質埴壌土、シルト質壌土（①及び②）、砂壌土/壌土及び砂壌土、いずれもハンガリー］を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 12 に示されている。（参照 2、10）

表 12　各土壌における吸脱着係数

土壌	$K^{ads}{}_{F}$	$K^{ads}{}_{Foc}$	$K^{des}{}_{F}$	$K^{des}{}_{Foc}$
シルト質埴壌土	6.88	334	6.81	331
シルト質壌土①	19.3	687	26.5	943
シルト質壌土②[a]	8.51	810	6.51	620
砂壌土/壌土	24.1	693	23.9	688
砂壌土	1.05	198	1.28	241

$K^{ads}{}_{F}$ 及び $K^{des}{}_{F}$：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
$K^{ads}{}_{Foc}$ 及び $K^{des}{}_{Foc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数
[a]：火山灰土壌

（４）土壌吸着試験（分解物 B）

4 種類の国内土壌［砂土（宮崎）及び壌土（①埼玉、②栃木、③茨城）］を用いた分解物 B の土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 13 に示されている。（参照 2、11）

表 13　各土壌における吸着係数

土壌	$K^{ads}{}_{F}$	$K^{ads}{}_{Foc}$
砂土	0.217	38.8
壌土①[a]	1.15	38.1
壌土②	0.191	16.9
壌土③[a]	1.15	23.7

$K^{ads}{}_{F}$：Freundlich の吸着係数
$K^{ads}{}_{Foc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数
[a]：火山灰土壌

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[mor-^{14}C]シクロピリモレートを 2.0 mg/L となるように添加し、50℃の暗所で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。さらに、pH 9（ホウ酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを 2.0 mg/L となるように添加し、15、25 又は 50℃（[pyd-^{14}C]シクロピリモレートは 25℃のみ）の暗所で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 7 の各緩衝液中においては、シクロピリモレートはほとんど分解せず安定であった。

pH 9 の緩衝液中においては、シクロピリモレートは経時的に加水分解され、主要分解物として B 及び F がそれぞれ最大で 79.3%TAR（25℃）及び 97.3%TAR（50℃）検出された。pH 9、25℃におけるシクロピリモレートの推定半減期は 14.6～17.7 日と考えられた。

シクロピリモレートの主要加水分解経路は、カルバマート結合の開裂による分解物B及びFの生成であると考えられた。（参照2、12）

（２）加水分解試験（分解物B）

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、分解物Bを10.0 mg/Lとなるように添加した後、50℃、暗所で5日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの各緩衝液中においても、分解物Bは分解せず、安定であった。（参照2、13）

（３）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7.0）及び滅菌自然水（pH 7.5）に[pyd-^{14}C]シクロピリモレート又は[mor-^{14}C]シクロピリモレートを2.0 mg/Lとなるように添加した後、25±1℃で最長14日間キセノンランプ（光強度：217 W/m^2、波長：290 nm以下及び800 nm以上をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

各試料中の残留放射能及び分解物は表14に、シクロピリモレートの推定半減期は表15に示されている。

緩衝液及び自然水中ともに光による分解の加速が認められ、分解物としてB及びFが最大4.8%TAR（自然水、照射14日後）及び11.3%TAR（自然水、照射14日後）認められた。（参照2、14）

表 14　各試料中の残留放射能及び分解物（%TAR）

供試水	標識体	分解物	処理後日数(日)				
			0	1	4	7	14
緩衝液	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	シクロピリモレート	101	101	99.6	97.8	89.9
		B	<LOD	<LOD	0.6	1.6	2.1
		未同定[a]	1.0	1.9	3.0	3.0	9.9
	[mor-^{14}C]シクロピリモレート	シクロピリモレート	104	101	101	98.3	93.4
		F	<LOD	<LOD	1.1	1.7	2.6
		未同定[a]	0.4	<LOD	1.4	1.1	5.0
自然水	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	シクロピリモレート	99.6	99.0	95.4	86.4	75.9
		B	<LOD	0.6	2.5	3.4	4.8
		未同定[a]	1.2	1.0	4.2	10.7	18.2
	[mor-^{14}C]シクロピリモレート	シクロピリモレート	103	99.6	98.7	92.5	81.7
		F	<LOD	1.1	2.9	4.4	11.3
		未同定[a]	<LOD	<LOD	1.1	4.4	9.1

<LOD：検出限界未満
[a]：複数の未同定分解物の合計

表 15　シクロピリモレートの推定半減期（日）

供試水	標識体	光照射区		暗所対照区
		キセノン光	太陽光換算[a]	
緩衝液	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	84.0	／	530
	[mor-^{14}C]シクロピリモレート	87.7		244
	平均	85.8	170	334
自然水	[pyd-^{14}C]シクロピリモレート	38.5	／	53.4
	[mor-^{14}C]シクロピリモレート	41.0		54.2
	平均	39.7	48.1	53.8

／：算出せず　　[a]：北緯 35°、春（4~6 月）の太陽光換算値

（４）水中光分解試験（分解物 B、精製水）

滅菌精製水に分解物 B を 9.95 mg/L となるように添加した後、25±2℃で最長 50 時間キセノンランプ（光強度：27 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

分解物 B の推定半減期は表 16 に示されている。（参照 2、15）

表 16　分解物 B の推定半減期（時間）

供試水	光照射区		暗所対照区
	キセノン光	太陽光換算 [a]	
精製水	24.9	86.6	6,420

[a]：北緯 35°、春（4~6 月）の太陽光換算値

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（兵庫）を用いて、シクロピリモレート並びに分解物 B 及び F を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2、16）

表 17　土壌残留試験成績

試験	濃度 [a]	土壌	推定半減期(日)	
			シクロピリモレート	シクロピリモレート＋分解物 B[b]
ほ場試験(水田状態)	350 g ai/ha ×2	火山灰土・軽埴土	7.4	11.3
		沖積土・埴壌土	6.6	14.1

注）分解物 F はいずれの処理区からも検出されなかった。
[a]：粒剤（シクロピリモレート 3.5%、ピラゾレート 7.0%）を使用。
[b]：シクロピリモレート及び分解物 B をシクロピリモレートに換算した値の合量。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

水稲を用いて、シクロピリモレート並びに代謝物 C（抱合体を含む。）、D（抱合体を含む。）及び F 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。

シクロピリモレート並びに代謝物 C（抱合体を含む。）、D（抱合体を含む。）及び F の最大残留値は、それぞれ最終散布 44 日後に収穫した水稲（稲わら）の 0.13 mg/kg、最終散布 60 日後に収穫した水稲（稲わら）の 0.13 mg/kg 及び 0.15 mg/kg 並びに最終散布 45 日後に収穫した水稲(稲わら)の 1.0 mg/kg であった。

可食部（玄米）では、いずれの分析対象化合物も全て定量限界未満であった。（参照 2、17～20）

（２）畜産物残留試験

泌乳牛（ホルスタイン種、対照群：雌 1 頭、投与群：一群雌 3 頭）に、シクロピリモレートを 28 日間カプセル経口［原体：0、0.413（予想飼料負荷量）、1.24（3 倍量）及び 4.13（10 倍量）mg/kg 飼料］投与し、乳汁及び組織中のシクロピリモレート並びに代謝物 B（抱合体を含む。）、F、G、L 及び M を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は投与 1 日前並びに投与 1、3、5、7、10、14、18、21、24 及び 28 日に午前及び午後の 2 回、肝臓、腎臓、筋

肉及び脂肪は最終投与24時間以内に採取した。

結果は別紙4に示されている。

乳汁中の残留濃度は、4.13 mg/kg 飼料投与群においていずれの分析対象化合物も投与期間を通して定量限界未満であった。

組織中において、代謝物B（抱合体を含む。）及びGの最大残留値は、4.13 mg/kg飼料投与群における0.04 μg/g（腎臓）及び0.06 μg/g（筋肉）であった。0.413 mg/kg飼料（予想飼料負荷量）投与群においては、いずれも定量限界未満であった。シクロピリモレート並びに代謝物F、L及びMは、4.13 mg/kg飼料投与群においていずれも定量限界未満であった。（参照2、21）

（３）魚介類における最大推定残留値

シクロピリモレートの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

シクロピリモレートの水産PECは0.13 μg/L、BCFは132（計算値）、魚介類における最大推定残留値は0.086 mg/kgであった。（参照2、22）

（４）推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙4の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、農産物及び魚介類ではシクロピリモレート、畜産物ではシクロピリモレート及び代謝物 F を暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表18に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、シクロピリモレート及び代謝物Fが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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。

表18　食品中から摂取されるシクロピリモレート及び代謝物Fの推定摂取量

農畜水産物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
魚介類	0.086	93.1	8.01	39.6	3.41	53.2	4.58	115	9.87
合計			8.01		3.41		4.58		9.87

・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照72）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
・「摂取量」：農水産物については残留値及び農水産物摂取量から求めたシクロピリモレートの推定摂取量（μg/人/日）、畜産物については残留値及び畜産物摂取量から求めたシクロピリモレート及び代謝物Fの推定摂取量（μg/人/日）。
・米（玄米）及び畜産物については、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

７．一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 2、23）

表 19　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数匹/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
一般状態	多次元観察	SD ラット	雌雄各 4	0、200、600、2,000(経口)	雄：600 雌：2,000	雄：2,000 雌：－	雄：自発運動低下、眼裂狭小、下痢 雌：投与による影響なし
	Irwin	ICR マウス	雌雄各 4	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
中枢神経系	自発運動量	ICR マウス	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
	抗痙攣作用	ICR マウス	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
	痙攣増強作用	ICR マウス	雄 10	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
呼吸器系	呼吸数	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
循環器系	血圧 心拍数	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
腎機能	尿量、比重、pH、尿中電解質	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
血液系	血液凝固	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	2,000	－	投与による影響なし
	血小板凝集	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000(経口)	600	2,000	コラーゲン惹起による血小板凝集抑制

注）溶媒として 1.0% CMC-Na 懸濁液が用いられた。

－：最小作用量は設定されなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

シクロピリモレート原体を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 2、24～26）

表 20　急性毒性試験結果概要（原体）

<table>
<tr><th rowspan="2">投与
経路</th><th rowspan="2">動物種
性別・匹数</th><th colspan="2">LD$_{50}$(mg/kg 体重)</th><th rowspan="2">観察された症状</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>経口 [a]</td><td>Wistar ラット
雌 6 匹</td><td>／</td><td>>2,000</td><td>投与量：2,000 mg/kg 体重
症状及び死亡例なし</td></tr>
<tr><td>経皮 [b]</td><td>Wistar ラット
雌雄各 5 匹</td><td>>2,000</td><td>>2,000</td><td>症状及び死亡例なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">吸入 [c]</td><td rowspan="2">Wistar ラット
雌雄各 5 匹</td><td colspan="2">LC$_{50}$(mg/L)</td><td rowspan="2">被毛湿潤及び赤褐色に着色、活動性低下、努力呼吸等
死亡例なし</td></tr>
<tr><td>>5.02</td><td>>5.02</td></tr>
</table>

／：実施せず
[a]：毒性等級法による評価。溶媒は 1%CMC-Na 水溶液を使用。
[b]：24 時間閉塞貼付
[c]：4 時間鼻部暴露

（２）急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

代謝物 B、C、D、G、L 及び M 並びに原体混在物 1～5 を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 2、27～38）

表 21　急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD50(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
B[a]	SD ラット 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下、鼻汁、横臥位、腹臥位、不規則呼吸、歩行異常、無便及び排糞量減少 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
B[b]	SD ラット 雌 6 匹	646	自発運動低下及び消失、呼吸数減少、体温低下、横臥位、歩行異常、不規則呼吸、無便並びに排糞量減少 710 mg/kg 体重で全例が死亡
C[a]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
D[c]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
G[c]	SD ラット 雌 12 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
L[a]	SD ラット 雌 9 匹	300～2,000	自発運動低下及び消失、歩行異常、呼吸数減少、流涙並びに腹臥位 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
M[c]	SD ラット 雌 12 匹	>2,000	粘液便 死亡例なし
原体混在物 1[a]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 2[a]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3[a]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	排糞量減少、無便、不規則呼吸及び下腹部の汚れ 2,000 mg/kg 体重で 1/6 例死亡
原体混在物 4[a]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	粘液便 死亡例なし
原体混在物 5[d]	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	粘液便 死亡例なし

[a]：毒性等級法による評価。溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。
[b]：上げ下げ法による評価。溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。
[c]：毒性等級法による評価。溶媒は注射用水を使用。
[d]：毒性等級法による評価。溶媒は DMSO を使用。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して投与 1 時間後に結膜発赤及び分泌物が認められたが、7 日後には全て消失し、皮

膚に対して投与 1 時間後に紅斑及び浮腫が認められたが、24 時間後には全て消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 2、39～41）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.21	33.1	319
	雌	3.69	37.9	373

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

500 ppm 投与群の雄における血漿中鉄濃度の減少は、程度が弱く、ほかに貧血に関連する血液学的パラメータ等の変化が認められなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝及び腎絶対及び比重量[2]増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、42）

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 23　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
5,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・RDW 及び HDW 増加 ・PT 及び APTT 延長 ・GGT 及び T.Chol 増加 ・TG 減少 ・無機リン、TIBC 及び UIBC 増加 ・血漿中鉄及び塩素減少 ・尿比重増加 ・甲状腺、肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・肝細胞細胞質内好酸性封入体 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・RDW 及び HDW 増加 ・APTT 延長 ・TP、Alb、Glob、T.Chol 及び UIBC 増加 ・血漿中鉄減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm 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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.8	139	409	1,350
	雌	15.8	161	469	1,460

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌で肝重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったので、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等、雌で腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：13.8 mg/kg 体重/日、雌：15.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

表 25　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ HDW 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ T.Chol 増加
3,000 ppm 以上	・ A/G 比減少	・ Glob 増加§§§§ ・ A/G 比減少 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ RBC§、Hb 及び Ht§§減少 ・ Alb 減少§§§	・ 腎絶対及び比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§§：3,000 ppm 以上投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§§§：3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（３）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：100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.96	30.2	307
	雌	3.11	31.5	322

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄でび漫性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：30.2 mg/kg 体重/日、雌：31.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、44）

表 27　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
10,000 ppm	・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び漫性肝細胞肥大	・ ALP 増加 ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び漫性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、60、500 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による１年間慢性毒性試験が実施された。

表 28　１年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	500 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.64	22.6	186
	雌	3.46	30.3	241

各投与群における毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮細胞再生性変化、4,000 ppm 投与群の雌で尿細管上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 60 ppm（2.64 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（30.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、45）

表 29　１年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・RDW 増加 ・PT 延長 ・GGT 及び BUN 増加 ・TG 減少 ・無機リン及び UIBC 増加 ・肝[§]及び腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質内好酸性封入体 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・び漫性肝細胞脂肪化	・脱毛(投与 1 週以降)、被毛の汚れ(投与 19 週以降)及び被毛湿潤(投与 28 週以降) ・Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・RDW 及び HDW 増加 ・GGT、TP、Alb、Glob 及び T.Chol 増加 ・血漿中鉄及び塩素減少 ・血漿中カルシウム、無機リン、TIBC 及び UIBC 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・尿円柱及び尿細管上皮細胞肥大
500 ppm 以上	・尿細管上皮細胞再生性変化	500 ppm 以下 毒性所見なし
60 ppm	毒性所見なし	

§：絶対重量で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による１年間慢性毒性試験が実施された。

表 30　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.59	27.2	297
	雌	2.89	28.3	285

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄で肝重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったので、適応性変化であると考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄でび漫性肝細胞肥大等、雌で肝細胞細胞質内好酸性封入体等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：27.2 mg/kg 体重/日、雌：28.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、46）

表 31　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
10,000 ppm	・体重増加抑制[§](投与期間累積) ・ALP 及び T.Chol 増加 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大[§]及び肝小肉芽腫[§] ・小脳白質空胞化[a、§]	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞細胞質内好酸性封入体[§] ・小脳白質空胞化[a、§]
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

a：電子顕微鏡観察の結果、髄鞘内水腫(Intramyelinic edema)に類似する病変と考えられた。病変部の神経細胞及び軸索に傷害を示唆する形態学的異常並びに一般状態の変化は認められなかった。

（３）2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、160、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 32　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.37	32.0	164
	雌	8.20	41.6	216

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、肝臓及び甲状腺の非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度は表 34 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計

の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄及び 4,000 ppm 投与群の雌で変異肝細胞巣（好酸性）等が認められたので、無毒性量は雄で 160 ppm（6.37 mg/kg 体重/日）、雌で 800 ppm（41.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、47）

（肝細胞腺腫及び甲状腺腫瘍の発生メカニズムに関しては［14. (1)］参照）

表 33　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝限局性うっ血、嚢胞、肝細胞細胞質内好酸性封入体、小葉周辺性肝細胞肥大、び漫性肝細胞脂肪化及び変異肝細胞巣(好塩基性) ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]及び過形成	・触毛脱毛 ・被毛の汚れ及び湿潤[a] ・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 1～9 週) ・肝及び腎比重量増加 ・び漫性肝細胞脂肪化及び変異肝細胞巣(好酸性) ・慢性腎症(程度の増加) ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成 ・脾褐色色素沈着[b]
800 ppm 以上	・変異肝細胞巣(好酸性) ・慢性腎症(程度の増加) ・甲状腺コロイド変性	800 ppm 以下 毒性影響なし
160 ppm	毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：800 ppm 投与群の雌において、統計学的に有意な増加が認められたが、約半数が死亡した動物（切迫と殺を含む。）における所見であり、腎症の程度の増加など関連した所見が認められなかったことから毒性影響としなかった。
[b]：鉄染色からヘモジデリン及びリポフスチンと確認した。

表 34　肝臓及び甲状腺の非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別			雄				雌			
	投与群(ppm)			0	160	800	4,000	0	160	800	4,000
肝臓	最終と殺動物	検査動物数		41	44	47	47	41	38	35	41
		変異肝細胞巣	好塩基性	21	20	21	40**	17	7*	11	17
			好酸性	13	16	25*	39**	4	4	4	15**
		肝細胞腺腫		1	0	0	10**	0	0	1	1
		肝細胞癌		0	0	1	0	0	0	0	0
	全動物	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
		変異肝細胞巣	好塩基性	23	20	21	41**	17	10	14	18
			好酸性	14	16	25*	42**	5	6	5	15*
		肝細胞腺腫		1	0	0	11**	0	0	1	1
		肝細胞癌		0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	最終と殺動物	検査動物数		41	44	47	47	41	38	35	41
		ろ胞上皮細胞過形成		2	2	4	9*	1	0	3	9**
		ろ胞細胞腺腫		2	3	2	7	2	2	1	4
		ろ胞細胞癌		0	1	1	3	1	0	0	1
		ろ胞細胞腺腫+ろ胞細胞癌		2	4	3	9*	3	2	1	4
	全動物	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
		ろ胞上皮細胞過形成		2	2	4	9*	2	0	3	9*
		ろ胞細胞腺腫		3	3	2	7	2	2	1	5
		ろ胞細胞癌		0	1	1	3	1	0	1	1
		ろ胞細胞腺腫+ろ胞細胞癌		3	4	3	9	3	2	2	5

*：p<0.05、**：p<0.01　(Fisher 検定、片側)

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,400 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 35　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,400 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.4	155	760
	雌	31.9	152	752

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36 に、肝臓の変異肝細

胞巣及び腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、7,000 ppm 投与群の雌でび漫性肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm 未満（32.4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 1,400 ppm（152 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、48）

（肝細胞腺腫の発生メカニズムに関しては［14.(2)］参照）

表 36　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・変異肝細胞巣(明細胞) ・尿細管好塩基性化及び限局性尿細管腔拡張	・肝比重量増加 ・び漫性肝細胞脂肪化及び小葉周辺性肝細胞肥大
1,400 ppm 以上		1,400 ppm 以下 毒性所見なし
300 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 68 週以降) §	

§：1,400 ppm 以上投与群では投与 44 週以降に統計学的有意差が認められた。

表 37　肝臓の変異肝細胞巣及び腫瘍性病変の発生頻度

組織	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	300	1,400	7,000	0	300	1,400	7,000
肝臓	最終と殺動物	検査動物数	33	27	29	40	35	38	37	31
		変異肝細胞巣(明細胞)	1	1	1	9*	0	0	0	0
		肝細胞腺腫	7	8	11	18*	0	1	2	1
		肝細胞癌	1	2	3	4	1	0	0	0
	全動物	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		変異肝細胞巣(明細胞)	1	1	1	9**	0	0	0	0
		肝細胞腺腫	13	15	14	23*	0	1	2	1
		肝細胞癌	3	2	7	4	2	0	0	0

*：p<0.05、**：p<0.01　(Fisher 検定、片側)

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			60 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.56	17.2	118
		雌	5.56	28.4	190
	F_1 世代	雄	3.96	19.7	136
		雌	5.92	29.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

2,000 ppm 投与群の F_1 児動物で包皮分離遅延が認められたが、発育遅延による二次的な影響と考えられた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加等が、児動物では同投与群で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 300 ppm（P 雄：17.2 mg/kg 体重/日、P 雌：28.4 mg/kg 体重/日、F_1 雄：19.7 mg/kg 体重/日、F_1 雌：29.2 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、49）

表 39　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	2,000 ppm	・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§	・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§	・体重増加抑制 ・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	・体重増加抑制§ ・包皮分離遅延 ・脾絶対及び比重量減少	・脾及び胸腺§§絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少	・脾、胸腺及び子宮絶対及び比重量減少
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§：胸腺比重量について統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生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 40 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、同投与群の胎児で低体重、骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 40 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、50）

表 40　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 外尿道口周囲被毛汚染(妊娠 9～13 日) ・ 妊娠子宮重量減少 ・ 胎盤重量減少	・ 低体重(雌) ・ 頸肋 ・ 胸骨分節、中手骨及び中足骨骨化遅延
200 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 [a] 及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日)	・ 低体重(雄) ・ 矮小体[§] ・ 仙尾椎椎体骨化遅延
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
a：1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降、200 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～20 日の増加量。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、30、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生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 41 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 125 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 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、51）

表 41　発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・ 死亡(1 例、妊娠 28 日) ・ 流産(3 例、妊娠 19、20 及び 26 日)	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
125 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

１３．遺伝毒性試験

シクロピリモレート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肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 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 42 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験において代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性及び疑陽性であったが、マウスを用いた小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、シクロピリモレート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 2、52～55）

表 42　遺伝毒性試験概要（原体）

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>対象</th><th>処理濃度・投与量</th><th>結果</th></tr>
<tr><td rowspan="5">in vitro</td><td>復帰突然
変異試験</td><td>Salmonella typhimurium
(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)
Escherichia coli
(WP2 uvrA 株)</td><td>TA100、TA1535 株：
156～5,000 μg/プレート(+/-S9)
TA98、TA1537 株：
39.1～2,500 μg/プレート(-S9)
156～5,000 μg/プレート(+S9)
WP2 uvrA 株：
313～5,000 μg/プレート(+/-S9)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td rowspan="4">染色体
異常試験</td><td rowspan="4">チャイニーズハムスター
肺由来線維芽細胞
(CHL/IU)</td><td>50～800 μg/mL (-S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>50～600 μg/mL (+S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)</td><td>陽性[a]</td></tr>
<tr><td>12.5～200 μg/mL (-S9、24 時間処理後標本作製)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>10～100 μg/mL (-S9、48 時間処理後標本作製)</td><td>疑陽性[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">in vivo</td><td>UDS 試験</td><td>SD ラット
(肝細胞)
(一群雄 3 匹)</td><td>1,000、2,000 mg/kg 体重
(単回経口投与)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>小核試験</td><td>ICR マウス
(骨髄細胞)
(一群雄 5 匹)</td><td>500、1,000、2,000 mg/kg 体重
(2 回経口投与 24 時間後に標本作製)</td><td>陰性</td></tr>
</table>

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：染色体の構造異常が認められた。

代謝物 B（動物、植物及び環境由来）、C 及び D（動物及び植物由来）並びに G、L 及び M（動物由来）並びに原体混在物 1～5 の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 B のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 43 に示されている。

代謝物 C、D、G、L 及び M 並びに原体混在物 1～5 については、全て陰性であった。

代謝物 B については、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験において代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性であったが、マウスを用いた小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、代謝物 B

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 2、56～69）

表 43　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

<table>
<tr><th>被験
物質</th><th colspan="2">試験</th><th>対象</th><th>処理濃度・投与量</th><th>結果</th></tr>
<tr><td rowspan="5">B</td><td rowspan="3">in vitro</td><td>復帰突然
変異試験</td><td>S. typhimurium
(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)
E. coli
(WP2 uvrA 株)</td><td>TA100、TA1535、TA1537 株：
39.1～5,000 μg/プレート(-S9)
39.1～2,500 μg/プレート(+S9)
TA98 株：
39.1～5,000 μg/プレート(-S9)
78.1～5,000 μg/プレート(+S9)
WP2 uvrA 株：
156～5,000 μg/プレート(+/-S9)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">染色体
異常試験</td><td rowspan="2">チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
(CHL/IU)</td><td>200～1,000 μg/mL (+/-S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)</td><td>陽性 [a]</td></tr>
<tr><td>①100～800 μg/mL (-S9、24 時間処理後標本作製)
②50～600 μg/mL (-S9、48 時間処理後標本作製)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">in vivo</td><td>UDS 試験</td><td>SD ラット
(肝細胞)
(一群雄 3 匹)</td><td>1,000、2,000 mg/kg 体重
(単回経口投与)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>小核試験</td><td>ICR マウス
(骨髄細胞)
(一群雄 5 匹)</td><td>31.25、62.5、125、250 mg/kg 体重
(2 回経口投与 24 時間後に標本作製)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>C</td><td>in vitro</td><td>復帰突然
変異試験</td><td>S. typhimurium
(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)
E. coli
(WP2 uvrA 株)</td><td>TA100、TA1535、TA1537 株：
156～5,000 μg/プレート(+/-S9)
TA98、WP2 uvrA 株：
313～5,000 μg/プレート(+/-S9)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>D</td><td>in vitro</td><td>復帰突然
変異試験</td><td>S. typhimurium
(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)
E. coli
(WP2 uvrA 株)</td><td>TA100、TA1535、TA1537 株：
2.44～78.1 μg/プレート(-S9)
9.77～313 μg/プレート(+S9)
TA98 株：
2.44～78.1 μg/プレート(-S9)
156～5,000 μg/プレート(+S9)
WP2 uvrA 株：
313～5,000 μg/プレート(+/-S9)</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>G</td><td>in vitro</td><td>復帰突然
変異試験</td><td>S. typhimurium
(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)
E. coli
(WP2 uvrA 株)</td><td>313～5,000 μg/プレート(+/-S9)</td><td>陰性</td></tr>
</table>

L	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	TA100 株： 9.77～313 μg/プレート(+/-S9) TA98、TA1535 株： 39.1～1,250 μg/プレート(+/-S9) TA1537 株： 9.77～313 μg/プレート(-S9) 2.44～78.1 μg/プレート(+S9) WP2 *uvrA* 株： 156～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
M	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性 [b]
原体混在物 1	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 2	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 3	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 4	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 5	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	313～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：染色体の構造異常が認められた。
[b]：TA1535 及び WP2 *uvrA* 株における+/−S9 条件下で、復帰変異コロニー数の用量依存的な増加が認められたが、最大でも 2 倍未満であったことから陰性と判断した。

１４．その他の試験

（１）肝及び甲状腺腫瘍発生機序検討試験（ラット）

ラットを用いた 2 年間発がん性試験[11. (3)]において、4,000 ppm 投与群の雄

で肝細胞腺腫及び甲状腺腫瘍の発生頻度の増加が認められたことから、Wistar Hannover ラット（一群雄 6 匹）を用いた 3、7 及び 14 日間混餌（原体 : 0、160、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による腫瘍発生機序検討試験が実施された。

表 44　肝及び甲状腺腫瘍発生機序検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	11.7	54.9	238

各投与群における毒性所見は表 45 に、血清中 T_3、T_4 及び TSH 濃度は表 46 に、肝臓中薬物代謝酵素活性は表 47 に、肝臓中 P450 の mRNA 解析結果は表 48 に、肝細胞増殖活性は表 49 にそれぞれ示されている。

4,000 ppm 投与群では 7 日間以上の投与で体重増加抑制、肝重量増加に加えてび漫性肝細胞肥大等が認められた。3 日間の投与では肝比重量増加及び肝細胞増殖活性が認められた。同投与群で *CYP2B1* を主とする P450 アイソザイム遺伝子発現量の増加、UDP-GT 活性の上昇並びに T_3 及び T_4 の減少が認められた。14 日間の投与で TSH の増加は認められなかった。

以上のことから、ラットを用いた発がん性試験において 4,000 ppm 投与群の雄に認められた肝細胞腺腫の発生頻度の増加は、シクロピリモレート投与により肝臓における CAR（Constitutive Androstane Receptor）の活性化が関与した可能性が考えられた。

また、同試験で甲状腺に認められたろ胞上皮細胞過形成及び腫瘍の発生メカニズムは、肝臓の UDP-GT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝による甲状腺ホルモン濃度の低下とそれに伴うネガティブフィードバック機構に起因する変化である可能性が考えられた。（参照 2、70）

表 45　肝及び甲状腺腫瘍発生機序検討試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	投与期間		
	3 日間	7 日間	14 日間
4,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・GGT 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・GGT[§]、TP、Glob 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 46　血清中 T_3、T_4 及び TSH 濃度

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
T_3 (ng/mL)	3 日間	0.576±0.099	0.688±0.044 (119)	0.518±0.094 (90)	0.329±0.030* (57)
	7 日間	0.679±0.109	0.612±0.060 (90)	0.475±0.053** (70)	0.482±0.082** (71)
	14 日間	0.539±0.043	0.565±0.027 (105)	0.519±0.092 (96)	0.486±0.056 (90)
T_4 (ng/mL)	3 日間	23.6±5.3	26.2±4.1 (111)	13.3±3.2** (56)	4.8±1.7** (20)
	7 日間	38.7±3.8	32.3±7.2 (83)	23.1±2.8* (60)	15.9±1.9** (41)
	14 日間	41.0±5.7	26.7±5.1** (65)	26.4±7.3** (64)	20.1±3.4** (49)
TSH (ng/mL)	3 日間	6.2±0.4	5.9±1.1 (95)	6.1±1.6 (98)	4.8±0.7 (77)
	7 日間	5.8±0.5	6.1±1.1 (105)	6.9±2.8 (119)	7.3±5.8 (126)
	14 日間	6.2±1.7	7.8±4.0 (126)	5.5±1.7 (89)	7.3±1.4 (118)

数値は平均値±標準偏差、( )内は対照群を 100 とした場合の値
*：p<0.05、**：p<0.01 (Dunnett 又は Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定)

表 47　肝臓中薬物代謝酵素活性

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
ミクロソーム蛋白 (mg/g liver)	3 日間	41	43 (105)	45 (110)	47 (115)
	7 日間	42	44 (105)	46 (110)	47 (112)
	14 日間	40	41 (103)	45 (113)	48* (120)
UDP-GT (nmol/min/mg protein) 基質:4-ニトロフェノール	3 日間	37	38 (103)	48* (130)	89** (241)
	7 日間	35	40 (114)	58** (166)	113** (323)
	14 日間	41	36 (88)	51 (124)	110** (268)
UDP-GT (nmol/min/mg protein) 基質:4-ヒドロキシビフェニール	3 日間	58	61 (105)	72 (124)	165** (284)
	7 日間	61	69 (113)	104* (170)	222** (364)
	14 日間	58	53 (91)	97 (167)	239** (412)

( )内は対照群を 100 とした場合の値
* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 又は Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定)

表 48　肝臓中 P450 の mRNA 解析結果

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
CYP1A2 (×1)	3 日間	1.98	1.88 (95)	1.38 (70)	0.63** (32)
	7 日間	1.51	1.50 (99)	1.97 (130)	0.97 (64)
	14 日間	1.26	1.25 (99)	1.77 (140)	1.16 (92)
CYP2B1 (×10^{-3})	3 日間	2.97	10.4 (349)	367* (12,300)	3,560** (120,000)
	7 日間	2.14	10.6 (497)	433** (20,200)	3,190** (149,000)
	14 日間	2.04	3.54 (174)	501* (24,600)	4,890** (240,000)
CYP3A2 (×1)	3 日間	1.51	1.77 (117)	2.41 (160)	2.21 (146)
	7 日間	1.31	1.95 (149)	2.73** (208)	2.32* (177)
	14 日間	1.37	1.35 (99)	2.51* (183)	2.84** (207)
CYP4A1 (×10^{-1})	3 日間	3.22	3.23 (100)	3.21 (100)	1.85* (57)
	7 日間	2.89	3.15 (109)	3.35 (116)	2.62 (91)
	14 日間	2.66	2.82 (106)	2.94 (111)	2.05 (77)

( )内は対照群を 100 とした場合の値

* : $p<0.05$、** : $p<0.01$ (Dunnett 又は Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定)

表 49　肝細胞増殖活性

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
BrdU 標識率 (%)	3 日間	0.3±0.2	0.3±0.1 (100)	0.6±0.3 (200)	2.0±0.4** (667)
	7 日間	0.4±0.2	0.3±0.1 (75)	0.2±0.1 (50)	0.5±0.2 (125)
	14 日間	0.2±0.0	0.2±0.1 (100)	0.2±0.1 (100)	0.2±0.1 (100)

数値は平均値±標準偏差、( )内は対照群を 100 とした場合の値
** : p<0.01 (Dunnett 又は Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定)

（２）肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験[11. (4)]において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたことから、ICR マウス（一群雄 6 匹）を用いた 3、7 及び 14 日間混餌（原体：0、300、1,400 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 50　肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	300 ppm	1,400 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	42.7	190	981

各投与群における肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果は表 51 に、肝細胞増殖活性は表 52 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加並びに *Cyp3a11* 及び *Cyp2b10* の増加が認められた。*Cyp2b10* の増加は 1,400 ppm 投与群でも認められた。*Cyp1a2* 及び *Cyp4a14* は、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、肝細胞の BrdU 標識率は対照群と同程度であった。

以上のことから、マウスを用いた発がん性試験における肝細胞腺腫の発生頻度の増加は、シクロピリモレート投与により肝臓における CAR の活性化が関与した可能性が考えられた。ただし、肝細胞増殖の促進は認められなかった。（参照 2、71）

表 51　肝臓中薬物代謝酵素の mRNA 解析結果

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	300 ppm	1,400 ppm	7,000 ppm
Cyp2b10 (×10^{-2})	3 日間	1.00	0.68 (68)	6.80 (680)	18.6** (1,880)
	7 日間	1.73	2.04 (118)	9.05* (523)	23.2** (1,340)
	14 日間	0.34	1.05 (309)	8.33** (2,450)	27.3** (8,040)
Cyp3a11 (×1)	3 日間	5.05	6.83 (135)	5.59 (111)	8.37** (166)
	7 日間	6.28	5.72 (91)	7.76 (124)	7.39 (118)
	14 日間	5.58	6.48 (116)	5.86 (105)	7.63* (137)

( )内は対照群を 100 とした場合の値
* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 又は Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定)

表 52　肝細胞増殖活性

測定項目	投与期間	投与群			
		0 ppm	300 ppm	1,400 ppm	7,000 ppm
BrdU 標識率 (%)	3 日間	0.1±0.1	0.0±0.0	0.2±0.3	0.2±0.2
	7 日間	0.0±0.0	0.1±0.2	0.0±0.0	0.0±0.1
	14 日間	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.2	0.1±0.2

数値は平均値±標準偏差

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シクロピリモレート」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したシクロピリモレートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたシクロピリモレートの吸収率は、低用量投与群で少なくとも 89.6%、高用量投与群で少なくとも 47.5%であった。投与後 96 時間において雄で 92.3%TAR～96.1%TAR、雌で 91.6%TAR～97.1%TAR が排泄され、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に尿及び糞中に排泄された。尿及び胆汁中において未変化のシクロピリモレートは検出されず、主要代謝物として B、B のグルクロン酸抱合体、F 及び K が認められた。糞中の主な成分として未変化のシクロピリモレート並びに代謝物 B、C 及び D が認められた。

^{14}C で標識したシクロピリモレートの泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として、B、B のグルクロン酸抱合体、F、G、L 及び M が認められた。

^{14}C で標識したシクロピリモレートの植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C 及び D（いずれもグルコース抱合体を含む。）並びに F がそれぞれ最大で 22.0%TRR（もみ殻：0.0692 mg/kg）、14.0%TRR（茎葉部：0.122 mg/kg）及び 31.6%TRR（茎葉部：0.321 mg/kg）認められた。

シクロピリモレート並びに代謝物 C（抱合体を含む。）、D（抱合体を含む。）及び F を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シクロピリモレート、C（抱合体を含む。）、D（抱合体を含む。）及び F の最大残留値は、いずれも水稲（稲わら）における 0.13、0.13、0.15 及び 1.0 mg/kg であり、可食部である玄米ではいずれも定量限界未満であった。

シクロピリモレート並びに代謝物 B（抱合体を含む。）、F、G、L 及び M を分析対象化合物とした泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果、代謝物 B（抱合体を含む。）及び G の最大残留値は、4.13 mg/kg 飼料投与群における 0.04 μg/g（腎臓）及び 0.06 μg/g（筋肉）であった。0.413 mg/kg 飼料（予想飼料負荷量）投与群においては、いずれも定量限界未満であった。シクロピリモレート並びに代謝物 F、L 及び M は 4.13 mg/kg 飼料投与群においていずれも定量限界未満であった。

魚介類におけるシクロピリモレートの最大推定残留値は 0.086 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シクロピリモレート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等：ラット）、腎臓（慢性腎症：ラット）及び小脳（白質空胞化：イヌ）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。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、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考えられ

た。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では C 及び D（いずれもグルコース抱合体を含む。）並びに F、畜産動物の可食部では B、B のグルクロン酸抱合体、F、G、L 及び M が認められた。代謝物 C のグルコース抱合体、D のグルコース抱合体、L 及び M はラットにおいて認められなかったが、代謝物 C 及び D はラットにおいて認められ、代謝物 M の急性経口毒性は弱く（LD_{50}：2,000 mg/kg 体重超）、遺伝毒性は陰性であり、代謝物 L は急性経口毒性が親化合物より強いが、畜産物残留試験においていずれも定量限界未満であった。代謝物 F はラットにおいて認められ、シクロピリモレートを用いた畜産物残留試験ではいずれも定量限界未満であったが、家畜の飼料として利用される稲わら中の残留量がシクロピリモレートに比べて高かった。以上のことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート及び代謝物 F と設定した。

各試験における無毒性量等は表 53 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、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2.64 mg/kg 体重/日であったが、より長期間実施されたラットを用いた 2 年間発がん性試験の無毒性量が 6.37 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによるものと考えられ、ラットにおける無毒性量は 6.37 mg/kg 体重/日が妥当と判断した。一方、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 32.4 mg/kg 体重/日であった。この最小毒性量で観察された体重増加抑制の程度は軽度であるため、この最小毒性量を根拠に一日摂取許容量（ADI）を設定した場合の追加の安全係数には 3 が適当であると考えられ、ADI は 0.1 mg/kg 体重/日と算出される。この値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の雄の無毒性量を根拠にした場合の 0.063 mg/kg 体重/日より大きいため、ADI を 0.063 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられた。

以上のことから、食品安全委員会はラットを用いた 2 年間発がん性試験の無毒性量である 6.37 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.063 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、シクロピリモレートの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.063 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	6.37 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 53　各試験における無毒性量等

<table>
<tr><th>動物種</th><th>試験</th><th>投与量
(mg/kg 体重/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg 体重/日)</th><th>最小毒性量
(mg/kg 体重/日)</th><th>備考 [1)]</th></tr>
<tr><td rowspan="5">ラット</td><td>90 日間
亜急性
毒性試験</td><td>0、50、500、5,000 ppm
雄：0、3.21、33.1、319
雌：0、3.69、37.9、373</td><td>雄：33.1
雌：37.9</td><td>雄：319
雌：373</td><td>雌雄：肝及び腎絶対及び比重量増加等</td></tr>
<tr><td>1 年間
慢性毒性
試験</td><td>0、60、500、4,000 ppm
雄：0、2.64、22.6、186
雌：0、3.46、30.3、241</td><td>雄：2.64
雌：30.3</td><td>雄：22.6
雌：241</td><td>雄：尿細管上皮細胞再生性変化
雌：尿細管上皮細胞肥大等</td></tr>
<tr><td>2 年間
発がん性
試験</td><td>0、160、800、4,000 ppm
雄：0、6.37、32.0、164
雌：0、8.20、41.6、216</td><td>雄：6.37
雌：41.6</td><td>雄：32.0
雌：216</td><td>雌雄：変異肝細胞巣(好酸性)等

(雄：肝細胞腺腫及び甲状腺腫瘍)</td></tr>
<tr><td>2 世代繁殖
試験</td><td>0、60、300、2,000 ppm
P 雄:0、3.56、17.2、118
P 雌:0、5.56、28.4、190
F_1 雄：0、3.96、19.7、136
F_1 雌：0、5.92、29.2、197</td><td>親動物
P 雄：17.2
P 雌：28.4
F_1 雄：19.7
F_1 雌：29.2

児動物
P 雄：17.2
P 雌：28.4
F_1 雄：19.7
F_1 雌：29.2</td><td>親動物
P 雄：118
P 雌：190
F_1 雄：136
F_1 雌：197

児動物
P 雄：118
P 雌：190
F_1 雄：136
F_1 雌：197</td><td>親動物：
雌雄：肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加等

児動物：脾絶対及び比重量減少等

(繁殖能に対する影響は認められない)</td></tr>
<tr><td>発生毒性
試験</td><td>0、40、200、1,000</td><td>母動物：40
胎児：40</td><td>母動物：200
胎児：200</td><td>母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
胎児：低体重、骨化遅延等

(催奇形性は認められない)</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>90 日間
亜急性
毒性試験</td><td>0、100、1,000、3,000、10,000 ppm
雄：0、13.8、139、409、1,350
雌：0、15.8、161、469、1,460</td><td>雄：13.8
雌：15.8</td><td>雄：139
雌：161</td><td>雄： RBC、Hb 及び Ht 減少等
雌：腎絶対及び比重量増加</td></tr>
</table>

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1]
	18 か月間 発がん性 試験	0、300、1,400、7,000 ppm 雄：0、32.4、155、760 雌：0、31.9、152、752	雄：－ 雌：152	雄：32.4 雌：752	雄：体重増加抑制 雌：び漫性肝細胞脂肪化等 (雄：肝細胞腺腫)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、125、500	母動物：125 胎児：500	母動物：500 胎児：－	母動物：流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、2.96、30.2、307 雌：0、3.11、31.5、322	雄：30.2 雌：31.5	雄：307 雌：322	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、2.59、27.2、297 雌：0、2.89、28.3、285	雄：27.2 雌：28.3	雄：297 雌：285	雄：び漫性肝細胞肥大等 雌：肝細胞細胞質内好酸性封入体等
ADI			NOAEL：6.37 SF：100 ADI：0.063		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間発がん性試験		

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
[1] 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号	略称	化学名
B	RL3	6-クロロ-3-(2-シクロプロピル-6-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-オール
C	R1M	6-クロロ-3-[2-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ピリダジン-4-オール
D	R1E-5-OH	6-クロロ-3-(6-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-オール
E	R1E-4-OH	6-クロロ-3-(2-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-6-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-オール
F	モルホリン	モルホリン
G	M-3M	2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]酢酸
J	MCA-SG	モルホリン-4-カルボアルデヒド　グルタチオン抱合体
K	MCA-MA	モルホリン-4-カルボアルデヒド　メルカプツール酸抱合体
L	M-12L	6-クロロピリダジン-3,4-ジオール
M	M-4M	2-(2-アミノメトキシ)酢酸
原体混在物 1	－	－
原体混在物 2	－	－
原体混在物 3	－	－
原体混在物 4	－	－
原体混在物 5	－	－

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
A/G	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語（constitutively active receptor）
C_{max}	最高濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
DMSO	ジメチルスルホキシド
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）］
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
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
MCV	平均赤血球容積
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

略称	名称
TIBC	総鉄結合能
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
UIBC	不飽和鉄結合能

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					シクロピリモレート		代謝物 C[a]		代謝物 D[a]		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成 23 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (稲わら) 平成 23 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	0.11	0.11	0.11	0.11	1.0	1.0
			2	60	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.7	0.7
			2	75	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.07	0.05	0.9	0.8
水稲 (玄米) 平成 23 年度	1	350 GR	2	44	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (稲わら) 平成 23 年度	1	350 GR	2	44	0.13	0.13	0.08	0.08	0.11	0.11	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	0.11	0.11	0.15	0.13	0.4	0.4
			2	75	<0.01	<0.01	0.12	0.12	0.13	0.13	0.4	0.4
水稲 (玄米) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	90	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (稲わら) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.04	0.03	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.05	0.05	0.4	0.4
			2	90	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.03	<0.4	<0.4
水稲 (玄米) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	90	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					シクロピリモレート		代謝物 C[a]		代謝物 D[a]		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	0.09	0.09	0.11	0.11	0.8	0.8
			2	60	<0.01	<0.01	0.13	0.13	0.13	0.13	0.4	0.4
			2	90	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.03	<0.4	<0.4
水稲 (玄米) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	90	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (稲わら) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.08	0.08	0.9	0.9
			2	60	<0.01	<0.01	0.07	0.07	0.09	0.09	0.9	0.8
			2	90	<0.01	<0.01	0.04	0.03	0.04	0.04	0.6	0.6
水稲 (玄米) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	59	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	89	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (稲わら) 平成 24 年度	1	350 GR	2	45	0.03	0.03	0.07	0.07	0.08	0.08	<0.4	<0.4
			2	59	<0.01	<0.01	0.11	0.11	0.11	0.11	0.5	0.4
			2	89	<0.01	<0.01	0.09	0.08	0.09	0.09	<0.4	<0.4
水稲 (籾米) 平成 23 年度	1	350 GR	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
水稲 (籾米) 平成 23 年度	1	350 GR	2	44	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.4	<0.4

作物名 (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					シクロピリモレート		代謝物 C[a]		代謝物 D[a]		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (植物体全体) 平成 23 年度	1	350 GR	2	12*	0.18	0.18	0.05	0.05	0.05	0.05	<0.4	<0.4
			2	24*	0.06	0.06	0.08	0.08	0.09	0.09	0.4	0.4
			2	54	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.04	0.4	0.4
水稲 (植物体全体) 平成 23 年度	1	350 GR	2	14*	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.03	<0.4	<0.4
			2	30*	0.06	0.06	0.03	0.03	0.04	0.04	<0.4	<0.4
			2	60	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.05	0.05	<0.4	<0.4

注）ai：有効成分量　　GR：粒剤（有効成分 3.5%）

・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。

・代謝物の測定値は親化合物換算値（代謝物 C、D 及び F の換算係数は 1.33、1.33 及び 4.48）で示した。

・農薬の使用時期（PHI）が申請された使用方法と異なる場合は、該当箇所に*を付した。

[a]：グルコース抱合体を含む。

＜別紙 4：畜産物残留試験成績（泌乳牛）＞

投与群 (mg/kg 飼料)		残留値(μg/g)					
		シクロピリモレート	B[b]	F	G[c]	L	M
乳汁	対照[a]	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05
	0.413	—	—	—	—	—[d]	—
	1.24	—	—	—	—	—[d]	—
	4.13[a]	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05
肝臓	対照	<0.01	<0.01	<0.05	0.51	<0.01	<0.05
	0.413	—	—	—	0.28 0.26 0.30	—	—
	1.24	—	—	—	0.28 0.30 0.26	—	—
	4.13	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05	0.28 0.30 0.28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05
腎臓	対照	<0.01	<0.01	<0.05	0.17	<0.01	<0.05
	0.413	—	<0.01 <0.01 <0.01	—	0.24 0.23 0.17	—	—
	1.24	—	0.02 <0.01 <0.01	—	0.16 0.17 0.16	—	—
	4.13	<0.01 <0.01 <0.01	0.04 0.03 0.04	<0.05 <0.05 <0.05	0.28 0.17 0.20	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05
筋肉	対照	<0.01	<0.01	<0.05	<0.06	<0.01	<0.05
	0.413	—	—	—	<0.06 <0.06 <0.06	—	<0.05 <0.05 <0.05
	1.24	—	—	—	<0.06 <0.06 <0.06	—	<0.05 <0.05 <0.05
	4.13	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05	0.06 <0.06 <0.06	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05

脂肪	対照	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05
	0.413	－	－	－	－	－	－
	1.24	－	－	－	－	－	－
	4.13	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05

注）－：分析せず

・データが定量限界未満の場合は、定量限界値に<を付して記載した。

[a]：測定した全試料（投与開始 1、3、5、7、14、21 及び 28 日後）が定量限界未満。

[b]：代謝物 B のグルクロン酸抱合体を含む。

[c]：肝臓及び腎臓における残留について、対照群で残留が認められたこと及び投与群で用量反応性が認められないことから、検体投与に起因したものではないと判断した。

[d]：投与開始 1 及び 3 日後の試料のみ測定されたが、いずれも定量限界未満。

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（平成 30 年 3 月 7 日付け厚生労働省発生食 0307 第 7 号）
2. 農薬ドシエ　シクロピリモレート（除草剤）（2017 年）：三井化学アグロ株式会社、全国農業協同組合連合会、一部公表
3. Single-Dose Oral Pharmacokinetic and Tissue Distribution Study of [M-^{14}C]H-965 and [L-^{14}C]H-965 in Wistar Hannover Rats（GLP）：Ricerca Bioscience, LCC、2014 年、未公表
4. [^{14}C]H-965：ラットにおける代謝試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
5. A Metabolism Study with [^{14}C]H-965 (2 Radiolabels) in the Lactating Goat（GLP）：PTRL West（米国）、Genesis Midwest LLC（米国）、2016 年、未公表
6. [^{14}C]H-965：Metabolic Fate in Rice（GLP）：The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
7. [^{14}C]H-965：水稲代謝運命試験で収穫した籾殻の分析試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
8. [^{14}C]H-965：好気的湛水土壌中動態試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
9. [^{14}C]RL3：好気的土壌中動態試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
10. Adsorption and Desorption of H-965 in Soils Using the Batch Equilibrium Method（GLP）：CiToxLAB Hungary Ltd.、2013 年、未公表
11. RL3 の土壌吸着係数試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013 年、未公表
12. [^{14}C]H-965：加水分解動態試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
13. RL3 の加水分解性試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013 年、未公表
14. [^{14}C]H-965：水中光分解動態試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
15. RL3 の水中光分解性試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013 年、未公表
16. 土壌残留分析結果報告書（水田ほ場）（非 GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
17. SW-065 の水稲への農薬作物残留性試験最終報告書（GLP）、公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表

18. SW-065 の水稲への農薬作物残留性試験最終報告書（GLP）、公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表
19. 作物残留分析結果報告（非 GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
20. 作物残留分析結果報告（非 GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
21. シクロピリモレートの泌乳牛における家畜残留試験（GLP）：一般財団法人生物科学安全研究所、2017 年、未公表
22. 農薬の水産動植物被害予測濃度算定結果報告書：三井化学アグロ株式会社、2017 年、未公表
23. H-965 の生体機能への影響に関する試験（GLP）：株式会社化合物安全性研究所、2012 年、未公表
24. Acute Oral Toxicity Study in Rats（GLP）:CiToxLAB Hungary Ltd.、2011 年、未公表
25. H-965：Acute Dermal Study in Rats（GLP）:CiToxLAB Hungary Ltd.、2013 年、未公表
26. H-965 : Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-only) in the Rat（GLP）:CiToxLAB Hungary Ltd.、2012 年、未公表
27. RL3 のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2013 年、未公表
28. RL3 のラットを用いる急性経口投与毒性試験（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2013 年、未公表
29. R1M のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
30. R1E-5-OH のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2013 年、未公表
31. M-3M のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
32. M-12L のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
33. M-4M のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
34. PHL4-Me のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
35. H-965b のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）: Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
36. PHL4-MP のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）：

Biotoxtech Co., Ltd.、2013 年、未公表
37. MHPP-965 のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
38. H-965P のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
39. H-965：Acute Skin Irritation Study in Rabbits（GLP）：CiToxLAB Hungary Ltd.、2013 年、未公表
40. H-965：Acute Eye Irritation Study in Rabbits（GLP）：CiToxLAB Hungary Ltd.、2011 年、未公表
41. H-965：A Skin Sensitisation Study in the Guinea Pig Using the Magnusson and Kligman Method（Guinea Pig Maximisation Test）（GLP）：CiToxLAB Hungary Ltd.、2012 年、未公表
42. H-965：Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats（GLP）：The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
43. H-965：Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice for Dose Range-Finding（GLP）：The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
44. H-965：イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
45. H-965：ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
46. H-965：イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
47. H-965：ラットにおける発がん性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
48. H-965：マウスにおける発がん性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
49. H-965：ラットにおける繁殖毒性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
50. H-965 のラットにおける催奇形性試験（GLP）：株式会社化合物安全性研究所、2012 年、未公表
51. H-965：ウサギにおける催奇形性試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
52. AAA-965 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2006 年、未公表
53. AAA-965 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2006 年、未公表

54. AAA-965 のラットを用いる *in vivo/in vitro* 肝・不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2006 年、未公表
55. AAA-965 のマウスを用いる小核試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2006 年、未公表
56. H-485 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2007 年、未公表
57. H-485 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2007 年、未公表
58. H-485 のラットを用いる *in vivo/in vitro* 肝・不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2007 年、未公表
59. H-485 のマウスを用いる小核試験（GLP）：株式会社三菱安全科学研究所、2007 年、未公表
60. R1M の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
61. R1E-5-OH の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
62. M-3M の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
63. M-12L の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
64. M-4M の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2015 年、未公表
65. PHL4-Me の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
66. H-965b の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
67. PHL4-MP の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
68. MHPP-965 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2013 年、未公表
69. H-965P の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）：Biotoxtech Co., Ltd.、2012 年、未公表
70. H-965：ラットにおける毒性機構の検討（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
71. H-965：マウスにおける肝臓薬物代謝酵素誘導の検索（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2014 年、未公表
72. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分

科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）