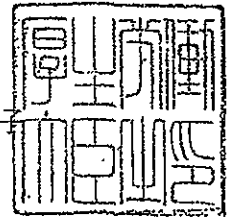


厚生労働省発食安1006第1号  
平成23年10月6日

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

シクラニリド

平成23年11月10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10月6日付け厚生労働省発食安1006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ラニリドに係る食品規格（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。

(別添)

## シクラニリド

今般の残留基準値の検討については、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：シクラニリド [ Cyclanilide (ISO) ]

(2) 用途：植物成長調整剤

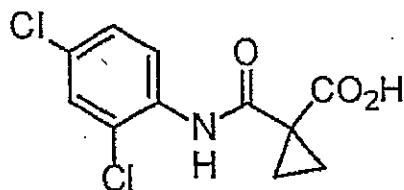
オーキシンの輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤（枯凋剤）である。植物成長調整剤であるエテホンと同時に使用され、協調的に作用することによってオーキシンの輸送阻害作用を増強し、綿の開じょ促進等に効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

1-(2,4-dichloroanilino)carbonylcyclopropanecarboxylic acid (IUPAC)

1-[[2,4-dichlorophenyl]amino]carbonylcyclopropanecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{11}H_9Cl_2NO_3$
分子量	274.1
水溶解度	0.037 g/mL (pH 5.2, 20°C) 0.048 g/mL (pH 7, 20°C) 0.048 g/mL (pH 9, 20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.25$ (21°C)

(米国評価書より)

## 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。

### 海外での使用方法(米国)

60g/L シクラニリド・480g/L エテホン水和剤

作物名	使用目的	使用時期	使用量	収穫前日数	使用方法
綿実	綿の蒴果の開じょ促進及び再成長の抑制	開じょ前の蒴果成熟時	2.33~4.66L/ha	収穫7日前まで	散布

## 3. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

・シクラニリド (メチルエステル体を含む)

#### ②分析法の概要

試料からメタノール・水混液で抽出し、アルカリ条件下で2,4-ジクロロアニリンに加水分解した後、2-クロロプロピオニルクロリドと反応させ、N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-クロロプロピルアミド (2,4-DCPA) に変換する。2,4-DCPAをフロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界：0.01~0.05ppm

### (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. 畜産物への推定残留量

### (1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

米国および豪州

乳牛に対して、シクラニリドが5.6、16.8、56 ppm含有する飼料を28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるシクラニリド含量を測定した。(定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：0.01 ppm)

また、乳については1、5、8、11、15、18、22、25及び27日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：0.01 ppm) 結果については表1を参照。

表1. 組織中の最大残留量 (ppm)

	5.6 ppm 投与群	16.8 ppm 投与群	56 ppm 投与群
筋肉	0.019	0.066	0.14
脂肪	0.021	0.15	1.2
肝臓	0.14	0.57	1.7
腎臓	1.4	6.4	17
乳 (平均)	0.013	0.041	0.16

上記の結果に関連して、乳牛におけるMTDB<sup>注)</sup>は、米国では6.0ppm、豪州では5ppmと評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 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る最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

## (2) 推定残留量

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留量; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛 (米国)	0.020 ppm	0.023 ppm	0.15 ppm	1.5 ppm	0.014 ppm
乳牛 (豪州)	0.017 ppm	0.019 ppm	0.13 ppm	1.3 ppm	0.012 ppm

## 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シクラニドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量 : 1.9 mg/kg 体重/day

(動物種)                      ラット

(投与方法)                    混餌

(試験の種類)                繁殖試験

(期間)                         2世代

安全係数 : 300

ADI : 0.0063 mg/kg 体重/day

安全係数について、最小毒性量をADIの根拠としたこと及び最小毒性量において認められた毒性所見は軽度であると考えられたことから3が追加されている。

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、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、シクラニリド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行われておらず、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、米国及びオーストラリアにおいて綿実、畜産物等に、EUにおいて綿実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

シクラニリドとする。

残留試験においてシクラニリドと代謝物を2,4-ジクロロアニリンに加水分解して定量する分析方法が利用されており、豪州はシクラニリド及びシクラニリドのメチルエステル体を、米国はシクラニリド（2,4-ジクロロアニリンとして測定）を規制対象としている。

しかし、植物代謝及び家畜代謝試験において代謝物の生成が僅かであったことから、残留の規制対象はシクラニリド本体のみとすることとした。

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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてシクラニリド（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までシクラニリドが残留していると仮定した場合、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（理論最大1日摂取量(TMDI)）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。

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	36.4
幼小児 (1~6 歳)	76.1
妊婦	37.2
高齢者 (65 歳以上)	35.8

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

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格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。

## 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 <sup>注)</sup> (ppm) 【シクラニリド(2,4-ジクロロアニリンに変換される代謝物を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	収穫前日数	使用回数	
綿実	12	60g/Lシクラニリド・ 480g/Lエテホン水和 剤	280g ai/ha 散布	7日	1回	圃場A: 0.082
						圃場B: 0.39
						圃場C: 0.085
						圃場D: <0.05
						圃場E: 0.13
						圃場F: 0.078
						圃場G: <0.05
						圃場H: <0.05
						圃場I: 0.55
						圃場J: 0.32
				6日	1回	圃場K: 0.43 (#)
				9日	1回	圃場L: 0.062

注) 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」)

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

(注2) (#): 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	
綿実	0.6	0.4			0.60 アメリカ	<0.05-0.55(n=12)(米国)
牛の筋肉	0.05	0.04			0.05 オーストラリア	推:0.017(豪州)
豚の筋肉	0.05	0.04			0.05 オーストラリア	(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.1			0.05 オーストラリア	(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.1	0.1			0.10 アメリカ	推:0.023(米国)
豚の脂肪	0.1	0.1			0.10 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			0.10 アメリカ	(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	2	1			2 オーストラリア	推:0.13(豪州)
豚の肝臓	2	1			2 オーストラリア	(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	1			2 オーストラリア	(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	2	2			2 オーストラリア	推:1.3(豪州)
豚の腎臓	2	2			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
豚の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2	1			2 オーストラリア	(牛の腎臓参照)
乳	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	推:0.012(豪州)
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

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。  
「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。

(別紙3)

シクラニリド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
綿実	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
陸棲哺乳類の肉類	2	115.0	65.8	121.0	115.0
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		122.2	75.7	130.2	122.2
ADI比 (%)		36.4	76.1	37.2	35.8

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(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20年 3月 3日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成23年 6月 2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10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成23年10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 |
| 鰐淵 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)

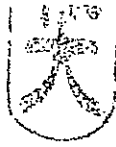
答申(案)

シクラニド

食品名	残留基準値
	ppm
綿実	0.6
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.05
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	2
豚の肝臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
牛の腎臓	2
豚の腎臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	2
豚の食用部分	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2
乳	0.05

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。

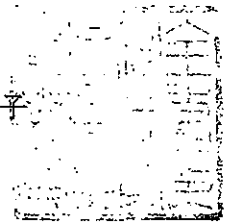
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 444 号  
平成 23 年 6 月 2 日

厚生労働大臣  
細川 律夫 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直平



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年3月3日付け厚生労働省発食安第0303011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ラニリド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

シクラニリドの一日摂取許容量を0.0063 mg/kg体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## シクラニリド

2011年6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	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) ヤギ	10
(3) ニワトリ	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) わた	11
(2) 小麦	11
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	12
(3) 土壌表面光分解試験	12
(4) 土壌吸着試験	12
(5) 土壌溶脱試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 一般薬理試験	12
8. 急性毒性試験	13
(1) 急性毒性試験	13
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	13



9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
10. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	14
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	14
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15
(5) 42日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考データ>	15
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 23か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
12. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	18
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	18
13. 遺伝毒性試験	19
III. 食品健康影響評価	20
・別紙1: 代謝物/分解物略称	24
・別紙2: 検査値等略称	25
・参照	26

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3月 3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 0303011号)、関係書類の接受 (参照 2~12)
- 2008年 3月 6日 第 229 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 10月 6日 第 27 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 12月 1日 第 28 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 9月 14日 第 1 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2010年 10月 20日 第 67 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 1月 20日 第 363 回食品安全委員会 (報告)
- 2011年 1月 20日 から 2月 18 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 4月 15日 第 71 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 13日 第 72 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 31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
- 2011年 6月 2日 第 384 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)	(2011年 1月 7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\* : 2007年 2月 1日から      \* : 2009年 7月 9日から      \* : 2011年 1月 13日から  
\*\* : 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>

(2008年 3月 31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明

泉 啓介  
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

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\*\*\*

藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

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

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明

赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
小林裕子  
三枝順三

玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

## 要 約

オーキシン輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤である「シクラニリド」(CAS No. 113136-77-9)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国、EU及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた及び小麦)、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、マウス及びウサギ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、シクラニリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞壊死等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発がん性試験の1,000 ppm投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示したが、遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の1.9 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数300で除した0.0063 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：シクラニリド

英名：cyclanilide (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-(2,4-ジクロロアニリノカルボニル)シクロプロパンカルボキシ酸

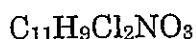
英名：1-(2,4-dichloroanilincarbonyl)cyclopropanecarboxylic acid

#### CAS (No. 113136-77-9)

和名：1-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルシクロプロパンカルボキシ酸

英名：1-[(2,4-dichlorophenyl)aminocarbonyl]cyclopropanecarboxylic acid

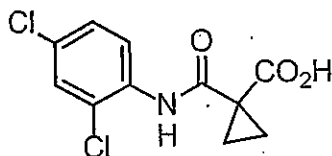
### 4. 分子式



### 5. 分子量

274.1

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シクラニリドは、オーキシン輸送阻害作用を持つ植物成長調整剤(枯凋剤)である。植物成長調整剤であるエテホンと同時に使用され、エテホンと協調的に作用することによってオーキシンの輸送阻害作用を増強し、わたの開じょ促進に効果を示すと考えられる。

日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う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、EU及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験 [II. 8~13] は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、[13] の UDS 試験以外は、米国ガイドラインに基づき実施されたことが確認された。(参照 2~11)

動物体内運命試験 [II. 1] は、フェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識した  $^{14}\text{C}$ -シクラニリド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シクラニリドに換算した。

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 (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -シクラニリドを 5 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 50 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与 (13 日間非標識体を投与後、14 日目に  $^{14}\text{C}$ -シクラニリドを単回経口投与) して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。(参照 2、4)

表 1 全血及び血漿中放射能濃度推移

試料	全血				血漿			
	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	0.81	1.02	5.51	7.45	0.92	0.81	2.95	4.71
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	16.8	18.6	94.2	138	32.3	37.8	201	229

##### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] における投与後 7 日の尿中排泄率から推定された吸収率は、低用量及び高用量単回投与群で 61 及び 34% であり、高用量単回投与群で明らかに低かった。低用量反復投与群では 66% と低用量単回投与群よりもわずかに高かった。なお、雌雄の間に差は認められなかった。(参照 2、4)

#### ② 分布

各投与群で標識体投与 7 日後の組織中の残留放射能が測定された。

組織中の残留放射能濃度は、低用量単回投与群の雄では 1.5% TAR、雌では

0.3%TAR であった。低用量反復投与群の雄では 0.66%TAR、雌では 0.65%TAR であった。高用量単回投与群の雄では 6.08%TAR、雌では 1.05%TAR であった。

皮膚及び体毛の残留放射能が比較的高く、この傾向は雄で顕著に認められ、低用量単回投与群の雄では 0.27 µg/g、雌では 0.06 µg/g、高用量単回投与群の雄では 10.9 µg/g、雌では 2.48 µg/g であった。低用量反復投与群の雄の残留放射能は 0.14 µg/g、雌では 0.16 µg/g であった。皮膚及び体毛中の残留放射能中には親化合物のみが認められた。

低用量単回及び反復投与群で皮膚及び体毛以外で残留放射能が検出された臓器等は肝臓、腎臓、小腸及び小腸内容物、全血並びに血漿であったが、いずれも 0.05 µg/g 未満であった。

高用量単回投与群で皮膚及び体毛以外で残留放射能が検出された臓器は腎臓で 0.24 µg/g、肝臓で 0.17 µg/g、血漿で 0.11 µg/g であった。(参照 2、4)

### ③ 代謝

高用量単回経口投与群の投与後 72 時間までの尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

シクラニリドは、投与後 72 時間までに尿及び糞中へ 40%TAR が親化合物として排泄された。同定された代謝物は、シクラニリドのメチルエステル体 (A) のみで 5%TAR 以下であった。その他代謝物として糞中には 10 種のアミノ酸抱合体が合計で 9~17%TAR (それぞれ 0.11~5.22%TAR)、尿中には 4 種のアミノ酸抱合体が合計で 1.46~2.52%TAR (それぞれ 0.01~1.59%TAR) 並びにグルコシド及びグルクロニド抱合体がそれぞれ 1.49~2.54%TAR 認められた。(参照 2、4)

### ④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

放射能の排泄は速やかで低用量単回及び反復投与群では投与 24 時間後まで、高用量単回投与群では投与 48 時間後までに、ほとんどの放射能が排泄された。低用量単回及び反復投与群では尿中への排泄が主であったが、高用量単回投与群では、割合が逆になり糞中への排泄が主であった。[1. (1)①b] にあるように、高用量では吸収率が低かったためと考えられる。なお、排泄パターンに雌雄差は認められなかった。(参照 2、4)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群	5 mg/kg 体重 (単回)		5 mg/kg 体重 (反復)		50 mg/kg 体重 (単回)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	57.0	60.9	61.2	66.0	29.9	29.5
糞	40.0	37.8	34.3	26.8	58.2	61.9
ケージ洗浄液	1.18	1.13	1.09	1.68	1.28	0.67
合計	98.2	99.8	96.6	94.5	89.4	92.0



## (2) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、一群1頭）を用い、 $^{14}\text{C}$ -シクラニリドを連続7日間カプセル経口（1及び10 ppm 混餌相当量、1日2回）投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後24時間の尿及び糞中への排泄率は、表3に、最終投与24時間後の各組織中放射能濃度は、表4に示されている。主要排泄経路は、いずれも尿中であった。両投与群で尿、糞、腎及び肝の残留放射能は主に親化合物で、代謝物は定量限界未満であった。（参照2、3、9）

表3 最終投与後24時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	1 ppm	10 ppm
尿	55.5	62.4
糞	9.74	9.14

表4 最終投与24時間後の各組織中放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	1 ppm	10 ppm
乳汁	<0.01	0.01
脂肪（大網）	n.d.	n.d.
脂肪（腎臓）	n.d.	n.d.
筋肉	n.d.	n.d.
肝臓	0.01	0.12
腎臓	0.01	0.14

n.d. : 検出されず

## (3) ニワトリ

産卵期ニワトリ（品種不明、一群5羽）を用い、 $^{14}\text{C}$ -シクラニリドを連続14日間カプセル経口（1及び10 ppm 混餌相当量、1日1回）投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与後24時間の放射能の尿及び糞中への排泄率は、1 ppm 投与群では93.5%TAR、10 ppm 投与群では99.0%TARであった。排泄物中の放射能は親化合物と同定された。

最終投与24時間後の各組織中放射能濃度は、表5に示されている。組織中の主要成分は親化合物と同定された。（参照2、3、9）

表5 最終投与 24 時間後の各組織中放射能濃度 (μg/g)

投与量	1 ppm	10 ppm
皮膚	<0.01	0.04
脂肪	n.d.	n.d.
筋肉	n.d.	0.01
肝臓	0.02	0.23
腎臓	0.18	1.33
卵白	n.d.	0.08
卵黄	0.01	0.11

n.d. : 検出されず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) わた

<sup>14</sup>C-シクラニリドを結実期 (hardened boll stage) のわた (品種不明) に 5 mg ai/plant (平均使用量 0.27 kg ai/ha のおよそ 4.5 倍) の用量で茎葉散布し、散布 26 日後に採取した棉実 (開じよ及び未開じよ) 及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

葉、長繊維 (開じよ棉実)、長繊維 (未開じよ棉実) 及び短繊維から、98.9、0.84、0.23 及び 0.01%TRR が検出された。葉では、88%TRR 以上が親化合物であり、長繊維 (開じよ棉実及び未開じよ棉実) では親化合物のみが認められた。代謝物は 10%TRR 以下であった。

総残留放射能濃度は、葉で 27 mg/kg、長繊維 (開じよ棉実) で 4 mg/kg、種子で 0.01 mg/kg 以下であった。(参照 3、4、9)

### (2) 小麦

<sup>14</sup>C-シクラニリド (標識位置不明) を生長期 [Zadoks (BBCH) Scale: 40-42] の小麦に 340 g ai/ha の用量で処理し植物体内運命試験が実施された。

処理 3~4 か月後に穀粒及び麦わらが試料として採取された。穀粒及び麦わら中の総残留放射能濃度は 0.04 及び 5.02 mg/kg で麦わら中の 76%TRR (3.8 mg/kg) が親化合物であった。麦わら中の代謝物として A、B、C、D、E 及び F が同定されたが、いずれも 4%TRR 未満であった。(参照 2、3、4、9、11)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

シクラニリドを 0.28 kg ai/ha で添加し (試験条件不明)、土壌中運命試験が実施された。

シクラニリドの好氣的土壌中における推定半減期は、35~114 日であった。

シクラニリドの分解速度は、低湿度で気温の低い秋から冬で遅く、高湿度で気温の高い春から夏で早かった。シクラニリドは、土壌上部 15 cm までに検出された。(参照 6)

## (2) 嫌氣的土壤中運命試験

シクラニリドの嫌氣的土壤中 (20°C) における推定半減期は、15 か月以上であった。(参照 10)

## (3) 土壤表面光分解試験

シクラニリドの土壤表面光分解試験 (試験条件不明) が実施された結果、推定半減期は 95 日であった。(参照 6)

## (4) 土壤吸着試験

シクラニリドの土壤吸着試験 (試験条件不明) が実施された結果、吸着係数  $K_{oc}$  は 194~565 で、土壤中で中程度の移動性を持つと考えられた。シクラニリドの分解物 F の吸着係数  $K_{oc}$  は 349~883 であり、親化合物よりわずかに土壤中の移動性が低いと考えられた。(参照 6)

## (5) 土壤溶脱試験

リーチング試験 (試験条件不明) が実施された結果、3% TAR 未満が溶出し、大部分が処理土壤の上部 6 cm までに検出された。また、残留放射能は、ほとんどすべてが親化合物であった。(参照 6)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

シクラニリドは pH 5、7、9 の緩衝液中 (25°C) で 30 日間安定であった (試験条件不明)。(参照 6)

### (2) 水中光分解試験

シクラニリドの pH 5、7、9 の緩衝液中 (25°C) での推定半減期は、50~55 日 (Florida、夏) であった。(試験条件不明)。(参照 6)

## 5. 土壤残留試験

5 種の海外土壤 (S.France、Spain、Mississippi、N.Carolina 及び California) 用いて、シクラニリドを分析対象化合物とした土壤残留試験 (容器内又は圃場) が実施された。推定半減期は、11~114 日と算出された。(参照 10)

## 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

シクラニリドの急性毒性試験が実施された。  
結果は表 6 に示されている。(参照 4、8)

表 6 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	雄	雌	観察された症状
		LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	315	208	
経皮	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	軽微な紅斑
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重増加抑制、自発運動低下、鼻汁、立毛、眼瞼下垂、流涎、鼻周囲の痂皮
		>2.64	>2.64	

### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、15、50 及び 150 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

FOB 及び自発運動観察において 150 mg/kg 体重投与群の雌雄で弾力のある筋緊張の有意な増加、150 mg/kg 体重投与群の雌で歩行不能 (痛み刺激に対する後肢踏み直し反応の遅延)、前肢ナックリング、外転動作の過剰又は遅延が認められた。

病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で筋緊張の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4、7)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。全例で結膜炎及び上皮細胞の剥離を伴った角膜の混濁がみられたが、症状は投与 14 日後までに消失した。虹彩炎が 5 例で観察されたが、投与 72 時間後までに消失した。

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。投与 30~60 分後に 2 例にわずかな紅斑が認められたが投与後 72 時間までに症状は消失した。これらの結果から、投与により目及び皮膚に対して刺激性があると判断した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 4)

## 10. 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 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、800 及び 1,600 ppm)

投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 7 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄：55 mg/kg 体重/日、雌：62 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 7 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率低下</li> <li>・ハンドリング時の硬直</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・Glu 及びカルシウム減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・ハンドリング時の硬直</li> <li>・Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・Glu 及びカルシウム減少</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加</li> </ul>
800 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、40、200、2,000 及び 4,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 8 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：38 mg/kg 体重/日、雌：43 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 8 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝細胞壊死巣</li> <li>・全身又は腎部硬直</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡</li> <li>・全身又は腎部硬直</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞壊死巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、450 及び 1,200 ppm)

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

1,200 ppm 投与群の雌で後肢開脚の減少、450 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び運動量増加が認められた。検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、雄で検体投与の影響は認められず、450 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 ppm (78.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (性別不明、一群 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、8)

#### (5) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、400、600<sup>2</sup>、800<sup>3</sup> 及び 1,200 ppm) 投与による 42 日間亜急性毒性試験が実施された。1,200 ppm 投与群では、検体投与による体重増加抑制、摂餌量減少及び脱水がみられ、試験の継続は難しいと考えられたので、試験開始 5 週間後に切迫と殺された。

1,200 ppm 投与群の生存動物で ALT 及び ALP 増加、600 ppm 以上投与群で ALT 増加が認められたが、試験開始 1 週間後までの検体投与の影響が大きく、評価は困難であった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 400 ppm (雄 : 15 mg/kg 体重/日、雌 : 17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験は、用量設定のための試験であることから米国では参考データとされており、本調査会においても試験動物数が少ないことから、参考データとした。(参照 4、7)

### 1.1 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、160 及び 640 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

- 
- <sup>2</sup> 試験開始後 1 週間は 4,000 ppm の混餌投与がされたが、顕著な摂餌量低下がみられたため、600 ppm に減量された。
- <sup>3</sup> 試験開始後 1 週間は 12,000 ppm の混餌投与がされたが、顕著な摂餌量低下がみられたため、800 ppm に減量された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 9 に示されている。

本試験において、640 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm (雄 : 5.3 mg/kg 体重/日、雌 : 5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7)

表 9 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
640 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALT 及び AST 増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝臓の赤色化及び退色、表面粗ぞう、小型化、嚢胞及び結節</li> <li>・ 肝臓の亜急性及び慢性炎症を伴う小葉中心性変性壊死、壊死後瘢痕、再生性肥大及び過形成、小出血巣、胆管過形成、うっ血、髓外造血、細網内皮及び肝細胞細胞質の褐色色素沈着</li> <li>・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 肝臓の亜急性及び慢性炎症を伴う小葉中心性肝細胞変性壊死、壊死後瘢痕、再生性肥大及び過形成、小出血巣、うっ血、髓外造血、細網内皮及び肝細胞細胞質の褐色色素沈着</li> <li>・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着</li> </ul>
160 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 23 か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、50、150、450 及び 1,000 ppm)投与による 23 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 10 に、雌で認められた変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 11 に示されている。

その結果、1,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示した。

本試験において、雄で検体投与の影響は認められず、450 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大(門脈周囲性及びび慢性)等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (43.1 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (8.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4、8)

表 10 23 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・Glob 低下
450 ppm		・体重増加抑制 ・Chol 低下 ・肝臓の肝細胞肥大（門脈周囲性及びび慢性）、クッパー細胞の緑色及び褐色色素沈着、胆管上皮過形成、リンパ球様細胞集簇、小肉芽腫及び変異肝細胞巣（好塩基性）
150 ppm 以下		毒性所見なし

表 11 雌における変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

投与量 (ppm)	0	50	150	450	1,000
検査動物数	60	60	60	60	60
所見					
変異肝細胞巣（好塩基性）	4	7	2	3	15
肝細胞腺腫	0	0	1	1	3
肝細胞癌	0	0	0	0	2
肝細胞腺腫+肝細胞癌	0	0	1	1	4 <sup>#</sup>

# : 1例で腺腫、腺癌の両方の発生が認められた

### (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,000 ppm）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 250 ppm（雄：41.8 mg/kg 体重/日、雌：52.4 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 4、8）

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 1,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 12 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で腎乳頭石灰化、児動物では 30 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌雄で離乳後初期の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 30 ppm 未満（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日未満、P 雌：



2.3 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub>雄：2.0 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub>雌：2.4 mg/kg 体重/日未満) 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 4、8)

表 12 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・腎盂結石	・腎盂結石
	300 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎乳頭石灰化	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	30 ppm 以上	30 ppm 毒性所見なし	30 ppm 毒性所見なし	30 ppm 毒性所見なし	・腎乳頭石灰化
児動物	1,000 ppm	・肝比重量増加 (雄) ・肝絶対重量減少 (雌)		・肝比重量増加 (雄) ・肝絶対重量減少 (雌)	
	300 ppm 以上	・低体重		・低体重	
	30 ppm 以上	30 ppm 毒性所見なし		・離乳後初期の体重増加抑制	

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下がみられた。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨発生の母動物あたりの出現頻度が増加したが [7/23 (30%) ]、背景データの範囲内 (3.7~59.3%) であり、用量相関性が認められなかったため、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、7)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、よろめき歩行、後肢の部分的麻痺、自発運動低下、流涎、削瘦、脱毛及び無便が認められた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認め

られなかった。(参照 4、7)

### 13. 遺伝毒性試験

シクラニリド (原体) の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* における UDS 試験並びに *in vivo* におけるマウス小核試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。

*in vitro* における染色体異常試験の結果、シクラニリドは細胞毒性を示す濃度の代謝活性化系存在下で染色体異常誘発能を示したが、*in vivo* のマウス小核試験では陰性であったことから、シクラニリドには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、5、8)

表 13 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ット (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (HGPRT 遺伝子)	100~800 µg/mL (-S9) 100~700 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 (CHO) 細胞	25.5~255 µg/mL (-S9) 255~1,270 µg/mL (+S9)	陽性 (+S9)
<i>in vivo/ in vitro</i>	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	60、125、250 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50、100、225 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

### Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「シクラニリド」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国、EU及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した米国資料に記載されている各種毒性試験は、概ね米国テストガイドラインに基づいて実施されており、食品安全委員会では本剤の評価は可能であると判断した。

$^{14}\text{C}$ で標識したシクラニリドを用いたラットの動物体内運命試験の結果、シクラニリドは、比較的速やかに吸収され、5及び50 mg/kg 体重の単回経口投与群で吸収率はそれぞれ61及び34%であった。主要排泄経路は5 mg/kg 体重投与で尿中、50 mg/kg 体重投与で糞中であり、投与48時間後までに、ほとんどの放射能が糞尿中に排泄された。尿及び糞中の40% TAR が親化合物であった。 $^{14}\text{C}$ で標識したシクラニリドのヤギ及びニワトリの動物体内運命試験の結果、乳汁及び卵への残留放射能は $<0.01\sim 0.11$   $\mu\text{g/g}$ であった。

$^{14}\text{C}$ で標識したシクラニリドを用いたわた及び小麦の植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物で、認められた代謝物は10% TRR 以下であった。

各種毒性試験結果から、シクラニリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞壊死等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発がん性試験の1,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示したが、米国では、ラット及びマウスについて明確な発がん性はなかったと結論されている。いずれにしても、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、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。

各種毒性試験の結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をシクラニリド（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表14に示されている。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、離乳後初期の体重増加抑制及び腎乳頭石灰化が認められ、無毒性量が設定できなかった（1.9 mg/kg 体重/日未満）。この値は、他の無毒性量と比べても最小値であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とした。最小毒性量において認められた腎臓の所見は、F<sub>1</sub>世代の雌のみで認められ、豪州では、投与量に応じた悪化や発生率の増加が認められなかったと考察されている。また離乳時の体重増加抑制は、離乳後初期のみの影響であった。したがって、これらの所見は軽度であると考えられ、追加係数は3とすることが妥当であると判断した。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた2世代繁殖試験の最小毒性量1.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300（種差：10、個体差：10、追加係数：3）で除した0.0063 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.0063 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	1.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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 14 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国 <sup>2)</sup>	豪州 <sup>3)</sup>	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、400、800、1,600 ppm 雄：0、27、55、113 雌：0、32、62、121	雄：55 雌：62 雌雄：体重増加抑制等		雄：55 雌：62 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、450、1,200 ppm 雄：0、33、297、78.6 雌：0、40、35.8、93.9	雄：78.6 雌：4.0 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等		雄：78.6 雌：4.0 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等
	23か月間 慢性毒性/ 発がん性併 合試験	0、50、150、450、 1,000 ppm 雄：0、2.0、6.2、 18.9、43.1 雌：0、2.6、8.1、 25.5、58.6	雄：43.1 雌：8.1 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞肥大（門脈周囲 性及びび漫性）  （発がん性は認められな い）		雄：43.1 雌：8.1 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞肥大（門脈周 囲性及びび漫性）  （雌で肝細胞腺腫及び肝 細胞癌の合計の増加傾 向）
	2世代繁殖 試験	0、30、300、1,000 ppm P雄：0、1.9、19.0、 64.1 P雌：0、2.3、21.8、 84.5 F <sub>1</sub> 雄：0、2.0、20.2、 70.4 F <sub>1</sub> 雌：0、2.4、25.9、 85.7	親動物：－ 繁殖性：2.3  親動物：腎乳頭石灰化（F <sub>1</sub> 雌） 繁殖性：離乳後初期の体重 増加抑制（F <sub>1</sub> 雌雄）  （繁殖能に対する影響は 認められない）		親動物及び児動物：－  親動物：腎乳頭石灰化（F <sub>1</sub> 雌） 児動物：離乳後初期の体 重増加抑制（F <sub>1</sub> 雌雄）  （繁殖能に対する影響は 認められない）
	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物：10 胎児：30  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  （催奇形性は認められない）		母動物：10 胎児：30  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  （催奇形性は認められない）
マウス	90日間 亜急性毒性 試験	0、40、200、2,000、 4,000 ppm 雄：0、8、38、364、 741 雌：0、9、43、416、 788	雄：38 雌：43 雌雄：肝絶対及び比重量増 加等		雄：38 雌：43 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国 <sup>2)</sup>	豪州 <sup>3)</sup>	食品安全委員会
	18 か月間 発がん性 試験	0、50、250、1,000 ppm 雄:0、84、41.8、168 雌:0、106、52.4、206	雄: 41.8 雌: 52.4 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)		雄: 41.8 雌: 52.4 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、40、160、640 ppm 雄:0、15、5.3、21.2 雌:0、1.3、5.2、21.5	雄: 5.3 雌: 5.2 雌雄: 体重増加抑制等		雄: 5.3 雌: 5.2 雌雄: 体重増加抑制等
ADI(cRfD)			LOEL: 2.0 <sup>4)</sup> UF: 300 cRfD: 0.007	LOEL: 2.5 <sup>5)</sup> SF: 200 ADI: 0.01	LOAEL: 1.9 SF: 300 ADI: 0.0063
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験	ラット2世代 繁殖試験	ラット2世代繁殖試験

NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 LOEL: 最小影響量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数

cRfD: 慢性参照用量 ADI: 一日摂取許容量 - : 無毒性量は設定できない

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。

2) 米国では無影響量が用いられている。

3) 豪州資料には毒性試験の詳細は記載されていなかった。

4) 検体摂取量から求めた雌雄の平均値

5) ラットの一般的な平均摂餌量から求めた概算値

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
A	RPA093903	1(2,4-Dichlorophenylaminocarbonyl)cyclopropane carboxylic acid,methyl ester
B	RPA107624	2-Hydroxyethyl-3-[(2,4-dichlorophenyl)amino]-3-oxo-propionate
C	RPA302543	
D	RPA090901	1-[[[(2,4-Dichlorophenyl)-amino]carbonyl]cyclopropane-carboxylic acid, ethyl ester
E	RPA090998	1-(4-Chlorophenyl-aminocarbonyl)cyclopropane-carboxylic acid
F		2,4-dichloroaniline

/ : 記載なし

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効性分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
C <sub>max</sub>	最高濃度
Chol	コレステロール
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量



< 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Cyclanilide sodium in or on cotton. Results of Petition Method Validation.(1995)
- 3 US EPA : Cyclanilide sodium in or on Cottonseed and Animal Racs. Evaluation of Residue Data and Analytical Methods. (1996)
- 4 US EPA : CYCIANILIDE. Human Health Risk Assessment for Registration of the Technical, the end-use product FINISH® Harvest Aid and establishment of Tolerances. (1997)
- 5 US EPA : Cyclanilide Technical- Condition-of-Registration Toxicology Data. (1999)
- 6 US EPA : Psticide Fact Sheet, Cyclanilide (1997)
- 7 US EPA : HIARC Briefing Packages, Cyclanilide(1996)
- 8 US EPA : Cyclanilide (New Active Ingredient); Requet to Register Cyclanilide Technical and Finish™ Harvest Aid for Cotton, containing Ethephon 35.1% and Cyclanilide 4.3%; and Petition for Permanent Tolerances for Cyclanilide in/on Cottonseed, Cotton Gin Trash, Meat and Milk. (1997)
- 9 Australia APVMA : Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for: Cyclanilide (2007)
- 10 European Commission, 7463/VI/98-final, Review report for the active substance cyclanilide (2001)
- 11 BBCH working Group (1997): "Compendium of Growth Stage Identification Keys for Mono- and Dicotyledonous Plants (Extended BBCH scale)", 2nd Edition, ISBN: 3-9520749-3-4
- 12 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303011 号）

C

C