

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたシクラニリドに係る食品健康影響評価(平成20年3月3日付け厚生労働省発食安第0303011号)については、平成21年10月6日に開催された第27回農薬専門調査会確認評価第二部会、平成21年12月1日に開催された第28回農薬専門調査会確認評価第二部会、平成22年7月14日に開催された第64回農薬専門調査会幹事会、平成22年9月14日に開催された第1回農薬専門調査会評価第四部会及び平成22年10月20日に開催された第67回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. シクラニリドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成23年1月20日(木)開催の食品安全委員会(第363回会合)終了後、平成23年2月18日(金)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

シクラニルド

2011年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬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 2～11）
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）

<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	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清

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

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

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

(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
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

オーキシ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、食品安全委員会農薬専門調査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。

I. 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-dichloroanilinocarbonyl)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) amino] carbonyl] cyclopropanecarboxylic acid

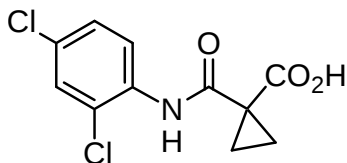
4. 分子式

$C_{11}H_9Cl_2NO_3$

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}C で均一に標識した ^{14}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}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}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	
性別	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} （μg/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)	
性別	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}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、いずれも尿中であつた。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つた。（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}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 であつた。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

¹⁴C-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 (開じょ及び未開じょ) 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 (開じょ棉実)、長繊維 (未開じょ棉実) 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 (開じょ棉実及び未開じょ棉実) 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 (開じょ棉実) 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

¹⁴C-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℃) 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、大部分が処理土壌の上部 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℃) 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℃) 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 種の海外土壌 (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 ₅₀ (mg/kg 体重)		
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	315	208	軽微な紅斑
経皮	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (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	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂餌効率低下 ・ ハンドリング時の硬直 ・ ALP 増加 ・ Glob 減少、A/G 比増加 ・ TP 減少 ・ Glu 及びカルシウム減少 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ ハンドリング時の硬直 ・ Glob 減少、A/G 比増加 ・ TP 減少 ・ Glu 及びカルシウム減少 ・ 肝絶対及び比重量¹増加
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	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞壊死巣 ・ 全身又は臀部硬直
2,000 ppm 以上	・ 死亡 ・ 全身又は臀部硬直 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞壊死巣	・ 死亡 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
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）

¹ 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、600²、800³ 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。

² 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。

³ 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	・ 体重増加抑制 ・ ALT 及び AST 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝臓の赤色化及び退色、表面粗ざう、小型化、嚢胞及び結節 ・ 肝臓の亜急性及び慢性炎症を伴う小葉中心性変性壊死、壊死後癒痕、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 ・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着	・ 体重増加抑制 ・ ALT 増加 ・ 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、壊死後癒痕、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 ・ 近位尿細管上皮細胞の細胞質内褐色色素沈着
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 [#]

[#]：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）

12. 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 F₁ 雌で腎乳頭石灰化、児動物では 30 ppm 以上投与群の F₁ 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、F₁ 雄：2.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		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	毒性所見なし	毒性所見なし	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	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ので、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ので、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、消瘦、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ので、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)

1 3. 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> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-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、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

^{14}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}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}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、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、F₁ 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、食品安全委員会農薬専門調査会は、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) ¹⁾		
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、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、29.7、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 性及びび慢性） （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 性及びび慢性） （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 ₁ 雄：0、2.0、20.2、 70.4 F ₁ 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 ₁ 雌） 繁殖性：離乳後初期の体重 増加抑制（F ₁ 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 ₁ 雌） 児動物：離乳後初期の体 重増加抑制（F ₁ 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) ¹⁾		
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会
	18 か月間 発がん性 試験	0、50、250、1,000 ppm 雄:0、8.4、41.8、168 雌:0、10.6、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、1.5、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 ⁴⁾ UF: 300 cRfD: 0.007	LOEL: 2.5 ⁵⁾ 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-dicloroaniline

/：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 _{max}	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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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 : CYCLANILIDE. 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