

平成 30 年 8 月 22 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

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について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

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
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ.....	14
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) 水稻.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験（分解物 B）.....	20
(3) 土壌吸脱着試験.....	20
(4) 土壌吸着試験（分解物 B）.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 加水分解試験（分解物 B）.....	22
(3) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	22
(4) 水中光分解試験（分解物 B、精製水）.....	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24
(2) 畜産物残留試験.....	24
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	25
(4) 推定摂取量.....	25

7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	29
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	30
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）	32
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	32
(3) 2年間発がん性試験（ラット）	33
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	35
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	36
(2) 発生毒性試験（ラット）	37
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	38
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	41
(1) 肝及び甲状腺腫瘍発生機序検討試験（ラット）	41
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）	46
Ⅲ. 食品健康影響評価	48
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	53
・別紙2：検査値等略称	54
・別紙3：作物残留試験成績	56
・別紙4：畜産物残留試験成績（泌乳牛）	59
・参照	61

＜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：移植水稻）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

＜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）	代田真理子	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	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
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）	桑形麻樹子	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	渡邊栄喜
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）

長野嘉介（座長代理）

與語靖洋（座長代理）

乾 秀之

加藤美紀

川口博明

代田眞理子

高橋祐次

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

* : 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(水稻)、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

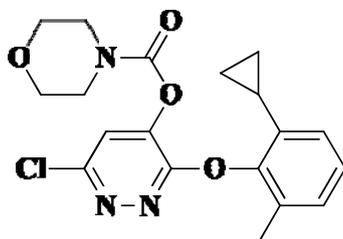
4. 分子式

$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$

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参与し、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：移植水稻）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 $\mu\text{g/g}$ ）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} ($\mu\text{g/g}$)	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
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	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} ($\mu\text{g/g}$)	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
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	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} ($\mu\text{g/g}$)	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
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	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-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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-¹⁴C]シクロピリモレートで投与 12 時間後、[mor-¹⁴C]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体による代謝物 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-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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			
	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-¹⁴C]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-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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			
	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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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								抽出残渣
				シクロピリモレート	B	C	C ^a	D	D ^a	F	
[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) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土(茨城)を湛水し、25±2°Cの暗所で15日間プレインキュベートした後、[pyd-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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氣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。

好氣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-¹⁴C]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-¹⁴C]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。CO₂は、試験終了時に0.80%TAR及び

19.6%TAR 認められた。

[mor-¹⁴C]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。

好氣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 CO₂ 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							
		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含量から算出された。

(2) 好氣的土壤中運命試験 (分解物 B)

埴壤土 (茨城) に [pyd-¹⁴C]B を 0.85 mg/kg 乾土の用量で処理し、25±2°C の暗所で、最長 180 日間インキュベートして好氣的土壤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。

好氣的土壤中の分解物 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。CO₂ 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。

好氣的土壤中での分解物 B の推定半減期は 88.0 日と算出された。

好氣的土壤において分解物 B は CO₂ に分解されるほか、土壤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	抽出物		CO ₂	抽出 残渣
			B	未同定 ^a		
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 [シルト質埴壤土、シルト質壤土 (①及び②)、砂壤土/壤土及び砂壤土、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
シルト質壤土①	19.3	687	26.5	943
シルト質壤土② ^a	8.51	810	6.51	620
砂壤土/壤土	24.1	693	23.9	688
砂壤土	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) 及び壤土 (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
壤土① ^a	1.15	38.1
壤土②	0.191	16.9
壤土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-¹⁴C]シクロピリモレートを 2.0 mg/L となるように添加し、50°C 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-¹⁴C]シクロピリモレート又は [mor-¹⁴C]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°C ([pyd-¹⁴C]シクロピリモレートは 25°C 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°C) 及び 97.3% TAR (50°C) 検出された。pH 9、25°C 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°C、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-¹⁴C]シクロピリモレート又は[mor-¹⁴C]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°Cで最長 14 日間キセノンランプ（光強度：217 W/m²、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		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		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°C で最長 50 時間キセノンランプ (光強度：27 W/m²、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・埴壤土（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・埴壤土	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)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌 6 匹	/	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		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
		>5.02	>5.02	

/ : 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	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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ため、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ため、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	<ul style="list-style-type: none"> ・ HDW 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ A/G 比減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC[§]、Hb 及び Ht^{§ §}減少 ・ Alb 減少^{§ § §} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 投与群の雌雄でび慢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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ Alb 及び A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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（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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ び慢性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 血漿中铁及び塩素減少 ・ 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ため、適応性変化であると考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄でび慢性肝細胞肥大等、雌で肝細胞細胞質内好酸性封入体等が認められたため、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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ び慢性肝細胞肥大[§]及び肝小肉芽腫[§] ・ 小脳白質空胞化^{a, §} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、び慢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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ び慢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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 投与群の雌でび慢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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 び慢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
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 68 週以降)[§] 	毒性所見なし

[§] : 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	投与群(ppm)	雄				雌			
			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)

1 2. 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 F₁ 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、F₁ 雄：19.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 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[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] 包皮分離遅延 脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 脾及び胸腺^{§§}絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 脾及び胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	

1 3. 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)

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 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	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 <i>uvrA</i> 株： 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	50～800 µg/mL (-S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)
	50～600 µg/mL (+S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)			陽性 ^a
	12.5～200 µg/mL (-S9、24 時間処理後標本作製)			陰性
		10～100 µg/mL (-S9、48 時間処理後標本作製)	疑陽性 ^a	
<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与 24 時間後に標本作製)	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。

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)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	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 <i>uvrA</i> 株 : 156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	200～1,000 µg/mL (+/-S9、6 時間 処理、18 時間培養後標本作製) 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)	陽性 ^a 陰性
	in vivo	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	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)	陰性
	C	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA100、TA1535、TA1537 株 : 156～5,000 µg/プレート(+/-S9) TA98、WP2 <i>uvrA</i> 株 : 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)
D	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	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 <i>uvrA</i> 株 : 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
G	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

L	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 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 <i>uvrA</i> 株 : 156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
M	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 ^b
原体混在物 1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 2	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 3	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 4	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物 5	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 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 T₃、T₄ 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慢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 T₃ 及び T₄ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ び慢性肝細胞肥大
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 T₃、T₄ 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
<i>CYP1A2</i> (×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)
<i>CYP2B1</i> (×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)
<i>CYP3A2</i> (×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)
<i>CYP4A1</i> (×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 (Dunnnett 又は Dunnnett 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
<i>Cyp2b10</i> ($\times 10^{-2}$)	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)
<i>Cyp3a11</i> ($\times 1$)	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 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0	0.2 \pm 0.3	0.2 \pm 0.2
	7 日間	0.0 \pm 0.0	0.1 \pm 0.2	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.1
	14 日間	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.1 \pm 0.2	0.1 \pm 0.2

数値は平均値 \pm 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、いずれも水稻 (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 (LD₅₀: 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 が妥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、食品安全委員会農薬専門調査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

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⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、3.21、33.1、 319 雌：0、3.69、37.9、 373	雄：33.1 雌：37.9	雄：319 雌：373	雌雄：肝及び腎 絶対及び比重量 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、60、500、4,000 ppm 雄：0、2.64、22.6、 186 雌：0、3.46、30.3、 241	雄：2.64 雌：30.3	雄：22.6 雌：241	雄：尿細管上皮 細胞再生性変化 雌：尿細管上皮 細胞肥大等
	2年間 発がん性 試験	0、160、800、4,000 ppm 雄：0、6.37、32.0、 164 雌：0、8.20、41.6、 216	雄：6.37 雌：41.6	雄：32.0 雌：216	雌雄：変異肝細 胞巢(好酸性)等 (雄：肝細胞腺腫 及び甲状腺腫 瘍)
	2世代繁殖 試験	0、60、300、2,000 ppm P雄：0、3.56、17.2、 118 F ₁ 雄：0、3.96、 19.7、136 P雌：0、5.56、28.4、 190 F ₁ 雌：0、5.92、 29.2、197	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	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	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)
	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物：40 胎児：40	母動物：200 胎児：200	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)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	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	雄：13.8 雌：15.8	雄：139 雌：161	雄：RBC、Hb 及びHt減少等 雌：腎絶対及び 比重量増加

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：び慢性肝細胞脂肪化等 (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：び慢性肝細胞肥大等 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 (<u>c</u> onstitutively <u>a</u> ctive <u>r</u> eceptor)
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
水稻 (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
水稻 (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
水稻 (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
水稻 (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
水稻 (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
水稻 (粳米) 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
水稻 (粳米) 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
水稻 (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
水稻 (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	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05
		<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<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	—	—	
4.13	<0.01	<0.01	<0.05	0.28	<0.01	<0.05	
	<0.01	<0.01	<0.05	0.30	<0.01	<0.05	
腎臓	対照	<0.01	<0.01	<0.05	0.17	<0.01	<0.05
	0.413	—	<0.01	—	0.24	—	—
		—	<0.01	—	0.23	—	—
		—	<0.01	—	0.17	—	—
	1.24	—	0.02	—	0.16	—	—
—		<0.01	—	0.17	—	—	
4.13	<0.01	0.04	<0.05	0.28	<0.01	<0.05	
	<0.01	0.03	<0.05	0.17	<0.01	<0.05	
筋肉	対照	<0.01	<0.01	<0.05	<0.06	<0.01	<0.05
	0.413	—	—	—	<0.06	—	<0.05
		—	—	—	<0.06	—	<0.05
		—	—	—	<0.06	—	<0.05
	1.24	—	—	—	<0.06	—	<0.05
—		—	—	<0.06	—	<0.05	
4.13	<0.01	<0.01	<0.05	0.06	<0.01	<0.05	
	<0.01	<0.01	<0.05	<0.06	<0.01	<0.05	
	<0.01	<0.01	<0.05	<0.06	<0.01	<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-¹⁴C]H-965 and [L-¹⁴C]H-965 in Wistar Hannover Rats (GLP) : Ricerca Bioscience, LCC、2014 年、未公表
4. [¹⁴C]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 [¹⁴C]H-965 (2 Radiolabels) in the Lactating Goat (GLP) : PTRL West (米国)、Genesis Midwest LLC (米国)、2016 年、未公表
6. [¹⁴C]H-965 : Metabolic Fate in Rice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
7. [¹⁴C]H-965：水稻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. [¹⁴C]H-965：好氣的湛水土壤中動態試験（GLP）：一般財団法人残留農薬研究所、2013 年、未公表
9. [¹⁴C]RL3：好氣的土壤中動態試験（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 の土壤吸着係数試験（GLP）：一般財団法人化学物質評価研究機構、2013 年、未公表
12. [¹⁴C]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. [¹⁴C]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. 土壤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 の水稻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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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) : Biototech 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)

シクロピリモレートに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成30年6月27日～平成30年7月26日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
<p>当該物質は一般地襲が無差別に暴露する危険度の高いものと考えられます。よって、除草剤として散布使用した場合、どの程度の濃度のものが空中に漂うのか、資料は示されていないようです。</p> <p>1. よって、実験室レベルでよいから、当物質を雑草などに散布し、散布した箱内の濃度に基づいて吸入毒性試験をするよう希望いたします。</p> <p>2. その根拠のひとつに、当物質の毒性として、甲状腺への影響が示されております。近年、とりわけ、女性の甲状腺疾患は急増しており、その原因はいろいろです。当物質がその原因ではありませんが、想定されるかもしれない原因を消去していく思想に基づき、当物質の吸入毒性試験を望みます。</p>	<p>食品安全委員会農薬専門調査会では、食品を介した農薬の摂取による健康への影響を評価しています。</p> <p>いただいた農薬使用によるその周辺への影響に関する御意見はリスク管理に関係するものと考えられることから、厚生労働省、農林水産省及び環境省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。