

(案)

農薬評価書

シクロプロトリン

2014年11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.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布.....	10
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻.....	13
(2) だいず.....	14
(3) みかん.....	15
(4) キャベツ.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌表面及びガラス表面光分解試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験①.....	18
(2) 加水分解試験②.....	19
(3) 水中光分解試験①.....	19
(4) 水中光分解試験②.....	20
(5) 水中光分解試験③.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	21

(1) 作物残留試験	21
(2) 魚介類における最大推定残留値	21
(3) 乳汁移行試験	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性遅発性神経毒性<参考資料>	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 6か月間慢性毒性試験(イヌ)	27
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	33
(1) 発がん性試験(ラット)	33
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス)	34
III. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 立体異性体、代謝物、分解物及び原体混在物略称	40
・別紙2: 検査値等略称	42
・別紙3: 作物残留試験成績	43
・別紙4: 代謝物に係る作物残留試験成績(参考資料)	43
・参照	44

<審議の経緯>

1987年	4月	13日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2009年	12月	24日	農林水産省から厚生労働省へ連絡及び基準値設定依頼（魚介類）
2010年	1月	25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（厚生労働省発食安0125第3号）関係書類の接受（参照2～4）
2010年	1月	28日	第318回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	12月	19日	追加資料受理（参照5）
2012年	7月	11日	第18回農薬専門調査会評価第三部会
2014年	9月	19日	追加資料受理（参照6～7）
2014年	10月	15日	第39回農薬専門調査会評価第三部会
2014年	11月	5日	第115回農薬専門調査会幹事会
2014年	11月	18日	第538回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充

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***

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

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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
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
桑形麻樹子***
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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
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
*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)

上路雅子
永田 清
長野嘉介

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

赤池昭紀	本間正充	
• 評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
• 評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
• 評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
• 評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

• 幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
• 評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
• 評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子

川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

<第 18 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

要 約

ピレスロイド系殺虫剤である「シクロプロトリン」(CAS No.63935-38-6)について、各種試験成績等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)、植物体内運命(水稻、みかん等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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、シクロプロトリン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)等に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウス雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、農産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロプロトリン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の8.57 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0.085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、シクロプロトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)を設定する必要がないと判断した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：シクロプロトリン

英名：cycloprothrin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(RS)-2,2-ジクロロ-1-(4-エトキシフェニル)シクロプロパンカルボキシラート

英名：(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

CAS (No. 63935-38-6)

和名：シアノ(3-フェノキシベンジル)メチル=2,2-ジクロロ-1-(4-エトキシフェニル)シクロプロパンカルボキシラート

英名：cyano(3-phenoxybenzyl)methyl 2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

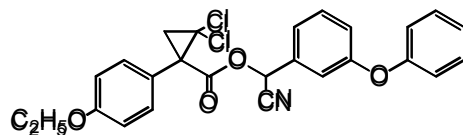
4. 分子式

$C_{26}H_{21}Cl_2NO_4$

5. 分子量

482.36

6. 構造式



7. 開発の経緯

シクロプロトリンは、豪州で1965年頃から開発されたピレスロイド系殺虫剤である。本剤の作用機序は、接触的に昆虫体内に浸透し、速やかに神経系の軸索部位の神経膜に達し、異常興奮を惹起すると考えられている。

我が国では、1987年4月に初回農薬登録が取得された。海外では中国、インドネシア等で登録が取得されている。

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おり、今回、魚介類の基準値設定要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2、3、5）

各種運命試験 [II.1~4] は、シクロプロパン環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン」という。）及び3-フェノキシベンジル基のα位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]シクロプロトリン」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）からシクロプロトリンに換算した値（mg/kg 又は μg/g）を示した。立体異性体、代謝物、分解物及び原体混在物略称並びに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

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを50 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは5,000 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、又は Fischer ラット（雄3匹）に低用量で7日間反復経口投与して、動物体内運命試験が行われた。（参照2）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口				反復経口
	50 mg/kg 体重		5,000 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T _{max} (hr)	3	3	9	9	6
C _{max} (μg/mL)	20.4	27.9	160	155	34.6
T _{1/2} (hr)	3.7	3.1	3.6	5.8	3.4

② 吸収率

単回低用量投与群の投与後168時間における尿中排泄率から、吸収率は35.9~36.9%と算出された。

(2) 分布

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。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度は脂肪中で最も高く、全ての臓器から経時的に減少した。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	測定時期	性別	投与 7 日後
単回経口	50 mg/kg 体重	投与 7 日後	雄	脂肪(13.0)、毛(2.03)、副腎(1.46)、膀胱(1.05)、 脾臓(0.39)、皮(0.32)、腸(0.24)、肝臓(0.22)、 筋肉(0.16)、腎臓(0.15)、心臓(0.13)、肺(0.12)、 脾臓(0.11)、生殖腺(0.11)、胃(0.10)、脊髄(0.09)、 脳(0.06)、血液(0.06)
			雌	脂肪(11.4)、毛(3.12)、生殖腺(2.93)、膀胱(0.92)、 副腎(0.82)、皮(0.45)、脾臓(0.33)、肝臓(0.32)、 腸(0.28)、胃(0.25)、筋肉(0.25)、脾臓(0.16)、 心臓(0.14)、脊髄(0.13)、肺(0.12)、腎臓(0.11)、 脳(0.07)、血液(0.04)
	雄		脂肪(13.8)、胃(10.6)、腸(7.68)、膀胱(3.16)、 腎臓(2.59)、血液(2.10)	
	雌		胃(17.6)、脂肪(17.0)、生殖腺(6.67)、副腎(6.31)、 膀胱(2.70)、脾臓(2.25)、毛+皮(2.10)、腎臓 (1.54)、脾臓(1.47)、筋肉(1.35)、腸(1.10)、肺 (0.75)、肝臓(0.68)、脳(0.68)、脊髄(0.68)、心 臓(0.30)、血液(ND)	
反復経口	50 mg/kg 体重/日	最終投与 7 日後	雄	脂肪(23.6)、皮(4.26)、毛(4.13)、褐色脂肪(2.66)、 大腸(1.10)、肝臓(0.99)、脾臓(0.75)、盲腸(0.72)、 副腎(0.70)、胃(0.41)、小腸(0.41)、腎臓(0.35)、 脾臓(0.16)、肺(0.14)、胸腺(0.12)、血漿(0.09)

ND：検出限界以下

(3) 代謝

単回低用量及び高用量投与群の糞、尿及び血液並びに単回低用量投与群雄の肝臓及び胆汁における代謝物は表 3 に示されている。

未変化のシクロプロトリンは糞中では検出された化合物のうち最も多かったが、尿中ではほとんど認められなかった。血液、肝臓及び排泄物中に認められた主要代謝物は M-IX 及び M-X であり、その一部は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として確認された。ほかに少量の M-I、M-II 及び M-XI が認められた。

シクロプロトリンのラットにおける主要代謝経路は、エステル結合の加水分解に引き続いて 4-エトキシ基の酸化反応が進行する経路であると考えられた。

表 3 組織及び排泄物中の代謝物

試料	投与量	性別	シクロ プロトリン	主要代謝物 ¹⁾
血液	50 mg/kg 体重	雄	1.34	M-IX(89.2)、M-X(7.06)、M-I(0.10)
		雌	0.85	M-IX(92.7)、M-X(4.78)、M-I(0.05)
	5,000 mg/kg 体重	雄	2.43	M-IX(84.2)、M-X(5.80)、M-I(1.19)
		雌	4.00	M-IX(87.0)、M-X(6.39)、M-I(0.90)
肝臓	50 mg/kg 体重	雄	9.91	M-IX(42.3)、M-X(23.5)
胆汁	50 mg/kg 体重	雄	0.03	M-X(0.64)、M-IX(0.18)、M-I(0.06)、M-XI(0.02)
尿	50 mg/kg 体重	雄	ND ²⁾	M-X(28.1)、M-XI(0.87)、M-IX(0.73)
		雌	ND	M-X(28.6)、M-IX(1.32)、M-XI(1.01)
	5,000 mg/kg 体重	雄	0.01	M-X(1.69)、M-IX(0.10)、M-XI(0.04)
		雌	0.01	M-X(1.73)、M-IX(0.16)、M-XI(0.05)
糞	50 mg/kg 体重	雄	48.2	M-X(7.68)、M-I(1.93)、M-IX(0.31)、M-XI(0.06)
		雌	51.1	M-X(4.73)、M-I(1.78)、M-II(0.18)、 M-XI(0.18)、M-IX(0.06)
	5,000 mg/kg 体重	雄	88.7	M-X(0.45)、M-I(0.36)
		雌	94.0	M-I(0.09)

1)単位：血液及び肝臓…%TRR、胆汁、尿及び糞…%TAR

2)ND：検出されず

試料採取時間：血液及び肝臓…投与 12 時間後、胆汁…投与後 12 時間、尿及び糞…投与後 2 日間

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄試験

投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。投与後 7 日までに、95.0～99.0%TAR が尿及び糞中に排泄された。単回投与群では主に糞中に排泄され、反復投与群では、尿及び糞中への排泄が同程度の割合であった。

表 4 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口
	50 mg/kg 体重		5,000 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	35.9	36.9	2.60	2.62	47.7
糞	63.1	61.9	94.5	95.2	47.3

② 胆汁排泄

低用量単回経口投与後 24 時間のシクロプロトリンの胆汁排泄率は、

6.08%TAR であった。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを粒剤として調製し、3.5 葉期の水稻（品種：日本晴）を移植したポットに 0.8 mg ai/株（400 g ai/ha 相当）の用量で 1 回水面処理して処理 7、14、28、56 及び 132 日後に試料を採取した水面処理区、乳剤として調製し、出穂期に 1.6 mg ai/株の用量で 1 回茎葉散布して処理 7、14、28 及び 51 日後に試料を採取した茎葉処理区、乳剤として調製し、3.5 葉期に 1.5 µg ai/cm²の用量で葉に 1 回塗布して処理 7、14 及び 28 日後に試料を採取した塗布処理区、若しくは、[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンのアセトニトリル溶液を 10 mg ai/kg 乾土の用量で混和した土壌をプラスチックカップに充填し、処理 120 日後に 3.5 葉期の水稻を移植して移植 14 日後に試料を採取した土壌処理区、又は[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、移植 20 日後の水稻に 0.45 mg ai/株の用量で 1 回茎葉散布し、散布 14 及び 28 日後に試料を採取した移植後茎葉処理区それぞれを用いて植物体内運命試験が実施された。

水稻各試料における代謝物及び生成量は表 5 に示されている。

塗布処理区では、放射能の塗布部から他部位への移行は最大で 0.15%TAR であった。土壌処理区では、地上部に認められた放射能は 0.22%TAR (2.94 mg/kg) であった。水面処理区で処理 132 日後の地下部で放射能が 0.888 mg/kg と 7 日後 (0.137 mg/kg) の約 6 倍に増加し、地上部でも処理 7 日後の 0.113 mg/kg から処理 132 日後には 0.161 mg/kg が検出された。

収穫時の玄米への移行放射能は、茎葉処理区では、0.031 mg/kg、水面処理で 0.16 mg/kg であった。玄米中には、シクロプロトリン及び代謝物は認められず、放射能は組織結合物として存在した。

土壌処理区の地上部で代謝物 M-X の抱合体が 12.5%TRR 認められたが、ほかにはいずれの処理区の試料においても 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2）

表 5 水稻各試料における代謝物及び生成量

標識体	処理区	試料	単位	処理後日数	シクロプロトリン	代謝物(%TRR)
[cyc- ¹⁴ C]	水面処理	茎葉	mg/kg	28	0.035	M-IX(0.008)、M-X(0.003)、M-I(0.001)
			%TRR		15.8	M-IX(3.43)、M-X(1.25)、M-I(0.43)
		玄米	mg/kg	132	<0.001	ND
			%TRR		ND	ND
	茎葉処理	茎葉	mg/kg	51	9.45	M-IX(0.286)、M-X(0.279) ^a 、M-I(0.118)、M-VIII(0.078)、M-III(0.032)、

						M-IV(0.014)、M-XI(0.014) ^a
			%TRR		82.3	M-IX(2.49)、M-X(2.43) ^a 、M-I(1.03)、M-VIII(0.68)、M-III(0.28)、M-IV(0.12)、M-XI(0.12) ^a
		玄米	mg/kg	51	<0.001	ND
			%TRR		ND	ND
[phe- ¹⁴ C]	茎葉処理	茎葉	mg/kg	28	2.78	M-VIII(0.09)、M-XIV(0.05)、M-III(0.03)
			%TRR		90.0	M-VIII(2.91)、M-XIV(1.62)、M-III(0.97)
[cyc- ¹⁴ C]	土壌処理	地上部	非抱合体 (mg/kg)	14	0.038	M-X(0.208)、M-IX(0.053)
			非抱合体 (%TRR)		0.33	M-X(1.82)、M-IX(0.46)
			抱合体 (mg/kg)		ND	M-X(1.43)、M-IX(0.047)、M-XI(0.038)
			抱合体 (%TRR)			M-X(12.5)、M-IX(0.41)、M-XI(0.33)

ND：検出されず
a：抱合体を含む

(2) だいず

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、開花期のだいず（品種名：エンレイ）に 1.6 mg ai/株の用量で 1 回及び 3 回（1 回目散布の 14 日後に 2 回目、26 日後に 3 回目の処理を実施）茎葉散布して 1 回処理区は処理直後、7、28 及び 77 日後に、3 回処理区は処理直後、14、26 及び 77 日後に、葉及び子実（77 日後のみ、種子、さや）を採取（以下「茎葉処理」という。）し、若しくは、播種 14 日後のだいず葉に 1.5 µg ai/cm²の用量で 1 回塗布して処理 7、14 及び 28 日後の葉及び茎を採取（以下「塗布処理」という。）し、又は、[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、播種 14 日後のだいず葉に 1.5 µg ai/cm²の用量で 1 回塗布し、塗布 14 及び 28 日後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

だいず各試料における代謝物及び生成量は表 6 に示されている。

塗布処理区では、シクロプロトリンの塗布部から他の部位への移行は最大で 0.63% TAR であった。茎葉処理区の子実の放射能濃度は、1 回処理では 0.009 mg/kg（葉の 0.05%）、3 回処理では 0.033 mg/kg（葉の 0.03%）であった。子実中には、シクロプロトリン及び同定可能な代謝物は認められなかった。茎葉中には M-X、M-IX、M-VIII 等が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2）

表 6 だいず各試料における代謝物及び生成量

標識体	処理区	試料	単位	処理後日数	シクロプロトリン	代謝物
[cyc- ¹⁴ C]	茎葉処理	茎葉	mg/kg	77	11.3	M-X(1.72) ^a 、M-IX(0.699)、M-III(0.154)、M-I(0.068)、M-VIII(0.039)、M-XI(0.025) ^a
			%TRR		62.7	M-X(9.53) ^a 、M-IX(3.87)、M-III(0.85)、M-I(0.38)、M-VIII(0.22)、M-XI(0.14) ^a
		子実	mg/kg	77	ND	ND
			%TRR		ND	ND
[phe- ¹⁴ C]	塗布処理	茎葉塗布部	%TAR	28	83.1	M-VIII(3.79)、M-XIV(0.97)、M-III(0.68)

ND：検出されず

a：抱合体を含む

(3) みかん

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、3年生樹幼果期の温州みかんの葉及び果実表面に 1.5 µg ai/cm² の用量で 1 回塗布して処理 7、14、28 及び 56 日後の葉及び果実を採取し、又は[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、葉に 1.5 µg ai/cm² の用量で 1 回塗布し、塗布 14 及び 28 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

みかん各試料における代謝物及び生成量は表 7 に示されている。

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン塗布処理区では、塗布部から他部位への移行はほとんど認められなかった。処理後 7～56 日の残留放射能の総量は、葉で 89.0～96.7%TAR、果皮で 92.4～101%TAR を示した。葉及び果実における主要成分は未変化のシクロプロトリンであり、代謝物は M-VIII、M-IX、M-I、M-III 及び M-V が検出されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

[phe-¹⁴C]シクロプロトリン塗布処理区では、主要成分は未変化のシクロプロトリンであり、代謝物は M-VIII、M-XIV 及び M-III が検出されたがいずれも 10%TAR 未満であった。(参照 2)

表 7 みかん各試料における代謝物及び生成量 (%TAR)

処理区	試料	処理後日数	シクロプロトリン	代謝物
[cyc- ¹⁴ C] 標識体 塗布処理	葉塗布部	28	78.8	M-VIII(6.04)、M-IX(1.66)、M-I(0.59)、M-III(0.44)、M-V(0.34)
	果皮塗布部		78.4	M-VIII(1.24)、M-IX(0.42)、M-I(0.21)、M-III(0.16)、M-V(0.15)
[phe- ¹⁴ C] 標識体	葉塗布部		88.9	M-VIII(4.29)、M-XIV(1.17)、M-III(0.78)

塗布処理				
------	--	--	--	--

ND：検出されず

(4) キャベツ

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、播種 30 日後のキャベツ（品種名：はやどり）葉部に 1.5 μg ai/cm²の用量で 1 回塗布して（以下「塗布処理区」という。）、処理 7、14 及び 28 日後のキャベツを採取し、若しくは、10 mg ai/kg 乾土の用量で土壤に混和してプラスチックカップに充填し、処理直後及び 120 日後に播種 30 日後のキャベツを移植して（以下「土壤処理区」という。）、移植 14 日後のキャベツを採取し、又は、[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを乳剤として調製し、播種 30 日後のキャベツ葉部に 1.5 μg ai/cm²の用量で 1 回塗布し、塗布 14 及び 28 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ各試料における代謝物及び生成量は表 8 に示されている。

塗布処理におけるシクロプロトリンの塗布部から他の部位への移行は、処理 28 日後において処理葉の上葉に 4.8%TAR、茎に 0.79%TAR 認められた。土壤処理区では、処理直後にキャベツを移植した場合より処理 120 日後に移植した場合に、吸収、移行が高かった。

[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン塗布処理区では、処理 7～28 日後の残留放射能の回収率は、87.1～94.8%TAR で、いずれの日数でも主要成分は未変化のシクロプロトリン（70.1～84.9%TAR）であり、10%TAR を超える代謝物は認められなかった。組織結合物の割合は 1.85～2.04%TAR であった。土壤処理区では、シクロプロトリン、代謝物とも残留は 0.208 mg/g 以下であった。[phe-¹⁴C]シクロプロトリン塗布処理区の代謝物は、[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン塗布処理区と同様の傾向を示した。（参照 2）

表 8 キャベツ各試料における代謝物及び生成量

標識体	処理区	試料	単位	処理後日数	シクロプロトリン	代謝物
[cyc- ¹⁴ C]	塗布処理	茎葉塗布部	%TAR	28	70.1	M-X(3.65)、M-IX(2.12) ^a 、M-XI(1.30) ^a 、M-III(0.36)、M-I(0.28)、M-VIII(0.26)、M-V(0.16)
	土壤処理 (処理直後移植)	地上部	非抱合体 (mg/g)	14	0.001	M-X(0.009)、M-IX(0.002)、M-XI(0.001)
			非抱合体 (%TRR)		0.05	M-X(0.047)、M-IX(0.10)、M-XI(0.05)
			抱合体 (mg/g)		ND	ND
抱合体 (%TRR)	ND	ND				

	土壌 処理 (処理 120 日後 移植)		非抱合体 (mg/g)	14	0.008	M-X(0.025)、M-IX(0.017)
			非抱合体 (%TRR)		0.11	M-X(0.35)、M-IX(0.23)
			抱合体 (mg/g)		ND	M-X(0.208)、M-IX(0.062)、M-XI(0.042)
			抱合体 (%TRR)		ND	M-X(2.87)、M-IX(0.86)、M-XI(0.58)
[phe- ¹⁴ C]	塗布 処理	茎葉 塗布 部	%TAR	28	62.6	M-VIII(2.34)、M-XIV(1.17)、 M-III(0.58)

ND：検出されず
a：抱合体を含む

いずれの植物においても、シクロプロトリンの主要な代謝経路は、エステル結合の開裂による代謝物 M-IX、M-X 及び M-XIV の生成並びにエステル結合のカルボニルの脱炭酸による M-VIII の生成が推定された。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

①消長・分布

2 種類の水田土壌[埴壤土（愛知）及び砂質埴壤土（千葉）]を水深 2 cm の湛水状態として滅菌又は非滅菌条件において、[cyc-¹⁴C] シクロプロトリンを 1 mg/kg 乾土の濃度で混和処理した。また、2 種類の畑地土壌[壤土（茨城）及び壤土（滋賀）]を、水分量を最大容水量の約 60%となるように調節して、滅菌又は非滅菌条件において、[cyc-¹⁴C] シクロプロトリンを 1 mg/kg 乾土の濃度で混和処理した。それぞれを 30 °Cの暗所でインキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

いずれの土壌においても、抽出残渣と CO₂ が経時的に増加した。非滅菌条件における推定半減期は、埴壤土（愛知）、砂質埴壤土（千葉）、壤土（茨城）及び壤土（滋賀）でそれぞれ約 61 日、33 日、9 日及び 105 日であった。滅菌条件下ではシクロプロトリンの分解は抑制された。

②分解物の同定

[3. (1)①] の各試料における有機溶媒抽出画分の分解物並びに非滅菌条件の砂質埴壤土（千葉）及び壤土（茨城）をそれぞれ水深 2 cm の湛水状態又は最大容水量の約 60%の水分量となるように調節し、[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを 1 mg/kg 土壌の濃度で添加して、30°Cの暗所で 28 日間インキュベートして土壌中分解物が分析された。

水田土壌から 9 種類（M-II、M-III、M-IV、M-VI、M-IX、M-X、M-XII、M-XIII 及び M-XIV）、畑地土壌 11 種類（水田土壌での分解物の他に M-I 及

び M-V) の分解物が確認された。主分解物は、いずれも M-IX、M-XIV 及び M-III であった。

③移行性

[3. (1)①] の 4 種の土壌を長さ 20 cm のガラス円筒に 10 cm 積層してカラムを作製し、[cyc-¹⁴C] シクロプロトリン 39.2 µg を処理後、500 mL の蒸留水を約 12 mL/時間の速度で流下して下方移行性が検討された。

水田土壌の埴壤土（愛知）及び砂質埴壤土（千葉）でそれぞれ 0~7 cm 及び 0~4 cm にかけて分布が認められたが、流出水相中への放射能溶出は認められなかった。畑地土壌の壤土（茨城）及び壤土（滋賀）では、水田土壌と同様の分布と移行を示したが、流出水相中に M-IX（3.43~8.18%TAR）が認められた。

土壌中におけるシクロプロトリンの主要分解経路は、エステル結合の開裂による M-IX、M-XII、M-XIII 及び M-XIV の生成が推定された。（参照 2）

（2）土壌表面及びガラス表面光分解試験

①土壌表面

壤土（茨城）及び壤土（滋賀）の薄層（5×20 cm）を作製し、[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンのヘキサン溶液（39 µg/mL）1 mL を添加して 28 日間太陽光を照射し、光分解試験が実施された。また、火山灰壤土についての同条件の試験を、捕集トラップを接続した容器内にて実施し、揮発性有機物及び ¹⁴CO₂ が捕集された。

シクロプロトリンは光照射によって速やかに分解消失し、土壌結合物の増加が認められた。推定半減期は約 3 日であった。主分解生成物は M-III と M-IX であり、ほかに M-VIII 及び M-X が僅かに認められた。揮発性分解物として CO₂ が確認された。

②ガラス表面

直径 9 cm のペトリ皿に[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンヘキサン溶液(39 µg/mL) 1 mL を添加して 28 日間太陽光を照射し、光分解試験が実施された。

シクロプロトリンは速やかに分解され、28 日後の残存率は 3%、推定半減期は約 5 日であった。主要分解物は M-VIII であり、ほかに M-IV 及び M-X が僅かに認められた。（参照 2）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験①

pH 4 の滅菌緩衝液（クエン酸緩衝液）に[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを、並びに 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[cyc-¹⁴C]

シクロプロトリン及び[phe-¹⁴C]シクロプロトリンを、それぞれ 0.15 mg/L となるように添加し、25±1 °Cの恒温遮光条件下で pH 4 及び pH 7 は最長 32 日間、pH 9 は最長 335 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

シクロプロトリンの推定半減期は表 9 に示されている。

分解生成物として、[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン処理試料では M-IX のみが、[phe-¹⁴C]シクロプロトリン処理試料では M-XIII 及び M-XIV が認められた。これら分解物の生成量は pH 値が高くなるにしたがって増加し、pH 9 の M-IX は、14 日後で 98.5%TAR に達したが、pH 値の上昇及び反応時間延長によって新たな分解物が生成されることはなかった。

シクロプロトリンの加水分解経路は、エステルの開裂により M-IX と M-XIII に分解し、M-XIII から更に M-XIV が生成する経路であると考えられた。(参照 2)

表 9 シクロプロトリンの加水分解半減期

	pH 4	pH 7	pH 9
[cyc- ¹⁴ C]シクロプロトリン	1,150 日	144 日	38.9 時間
[phe- ¹⁴ C]シクロプロトリン	／	102 日	33.3 時間

／：試験が行われていない

(2) 加水分解試験②

非標識シクロプロトリンを pH 5 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 3 mg/L となるように添加し、25°C で 181 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 では、試験終了時のシクロプロトリンの濃度が 2.55～2.74 mg/L であり、推定半減期は 1,230～1,280 日と算出された。pH 9 では、試験終了時のシクロプロトリンの濃度は 0.68 mg/L であり、推定半減期は 98 日と算出された。(参照 2)

(3) 水中光分解試験①

pH 7 滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液) 及び滅菌湖水 (米国) に [cyc-¹⁴C]シクロプロトリン及び [phe-¹⁴C]シクロプロトリンを、それぞれ 0.15 mg/L となるように添加し、25±2 °Cの恒温条件下で最長 119 時間キセノンランプ光 (高強度：50.1 W/m²、測定波長：290 nm 未満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。

シクロプロトリンの推定半減期は表 10 に示されている。

暗所対照区において、シクロプロトリンは緩衝液では安定であったが湖水では分解し、半減期は [cyc-¹⁴C]シクロプロトリン及び [phe-¹⁴C]シクロプロトリンでそれぞれ 139 時間及び 240 時間であった。

湖水の[cyc-¹⁴C]シクロプロトリン処理光照射区において、シクロプロトリンは経時的に減少し、49.5 時間後には検出限界未満となった。M-IX が最大 7.9% TAR 認められた。[phe-¹⁴C]シクロプロトリン処理区では、シクロプロトリンは 48 時間後には検出限界未満となり、M-XIII が最大 20.1% TAR 認められたほか、M-XIV が試験終了時まで増加を続け 14.3% TAR に達した。

シクロプロトリンの水中分解経路は、脱炭酸及びエステルの開裂であり、脱炭酸生成物 M-VIII、エステルの開裂による生成物 M-XIII、M-XIV 及び M-IX はさらに多数の極性物質を経て CO₂ に分解すると考えられた。（参照 2）

表 10 シクロプロトリンの推定半減期（日）

	pH 7 緩衝液	湖水
[cyc- ¹⁴ C] シクロプロトリン	0.9	1.2
[phe- ¹⁴ C] シクロプロトリン	1.7	1.2

注) 光分解速度定数を暗所対照区で補正し、東京春季太陽光に換算した値

(4) 水中光分解試験②

非標識シクロプロトリンを、滅菌蒸留水に 3.0 mg ai/L 及び河川水（埼玉、pH 7.5）に 4.0 mg/L となるように添加し、25±1°C で 7 日間、蛍光ケミカルランプ光（光強度：24.8 W/m²、測定波長：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、蒸留水の光照射区で約 9 日、暗所対照区で約 27 日、自然水の光照射区で約 6 日、暗所対照区で約 16 日と算出された。（参照 2）

(5) 水中光分解試験③

蒸留水（pH 6.6）、河川水（利根川、pH 7.1）及び 2% アセトン水（pH 6.6）に[cyc-¹⁴C]シクロプロトリンを 0.8 mg/L となるように添加し、最長 28 日間、太陽光を照射して水中光分解試験が実施された。また、蒸留水についての同条件の試験を、捕集トラップを接続した容器内にて実施し、揮発性有機物及び ¹⁴CO₂ が捕集された。

蒸留水、河川水及び 2% アセトン水において、太陽光 28 日間照射により、試験期間中にシクロプロトリンの約 50% が分解された。推定半減期は約 28 日と算出された。いずれの試料中においても分解物として 6 種類（M-III、M-IV、M-VII、M-VIII、M-IX 及び M-X）が検出され、主要分解物は M-VIII 及び M-IX であった。蒸留水を用いた揮発性物質捕集試験において、揮発性分解物として CO₂ が認められた。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）、沖積・壤土（滋賀）、火山灰・埴壤土（千葉）、洪

積・埴壤土（三重）及び埴壤土（愛知）を用い、シクロプロトリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 2）

表 11 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期（日）
				シクロプロトリン
容器内試験	畑地土壌	1.0 mg/kg	火山灰・壤土	17
			沖積・壤土	34
	水田土壌	1.2 mg/kg	火山灰・埴壤土	35
			洪積・埴壤土	64
ほ場試験	畑地	500 ^{EC} g ai/ha (3 回散布)	火山灰・壤土	26
			沖積・壤土	78
	水田	1,200 ^G g ai/ha (3 回散布)	火山灰・埴壤土	55
			埴壤土	50

注) *：容器内試験では原体（純度 99.5%）、ほ場試験では EC：乳剤、G：粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、シクロプロトリン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。シクロプロトリンの最大残留値は、最終散布 60 日後に収穫した水稻（稲わら）で認められた 0.25 mg/kg であった。可食部（玄米）では、いずれの試験区でも定量限界未満であった。

また、代謝物 M-VIII-A 及び M-VIII-B¹ を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された²。結果は別紙 4 に示されている。最大残留値はいずれも 4 回散布の最終散布 60 日後に収穫した水稻（稲わら）のそれぞれ 0.02 及び 0.03 mg/kg であった。可食部（玄米）では、いずれも定量限界未満であった。（参照 2）

(2) 魚介類における最大推定残留値

シクロプロトリン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。

¹ M-VIII-A 及び M-VIII-B はシクロプロトリン脱炭酸体代謝物（M-VIII）のジアステレオマーである。

ガスクロマトグラフィーのリテンションタイムの短い方が A、長い方が B とされている。

² 登録されている使用回数の範囲内での条件で実施された試験でないため、参考資料とした。

シクロプロトリンの水産 PEC は 0.055 µg/L、BCF は 1,280 (試験魚種：コイ)、魚介類における最大推定残留値は 0.35 mg/kg であった。(参照 3)

(3) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛 2 頭にシクロプロトリン 8 mg/頭/日を 7 日間カプセル経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで乳汁中のシクロプロトリンはいずれも 0.01 µg/g 未満であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

マウス、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 2)

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/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	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雌雄各 8~15	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	1,000	5,000	雌雄：中枢興奮作用(落ちつきのない状態、攣縮、歩行異常及び運動協調性の喪失)
	自発運動	ddY マウス	雄 9	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし
	チオペンタール睡眠延長	ddY マウス	雄 11	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし
	筋弛緩作用及び運動協調性 (回転棒法)	ddY マウス	雄 10	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	1,000	5,000	攣縮による運動協調性の喪失 筋弛緩作用なし
	筋弛緩作用及び運動協調性 (斜板法)	ddY マウス	雄 10	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	1,000	5,000	攣縮による運動協調性の喪失 筋弛緩作用なし
	体温	ddY マウス	雌雄各 8~15	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし
	レセルピン眼瞼下垂	ddY マウス	雄 10	0、200、1,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし

自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 ^c	0、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	—	10 ⁻⁴ g/mL	BaCl ₂ による収縮を抑制 ヒスタミン、アセチルコリン、ニコチンの作用には影響なし
消化器系	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、200、1,000、 5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 5~6	0、200、1,000、 5,000 (経口) ^a	5,000	—	投与による影響なし

- ：最小作用量は設定されない。
a：検体はオリーブ油に溶解した。
b：検体は Tween80 で乳化した。
c：供試動物数は不明

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

シクロプロトリン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2)

表 13 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	興奮状態 (投与 4 時間後から 1 日後まで) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		洗顔動作、自発運動抑制、流涙、鼻汁、流涎、腹式呼吸、音反応喪失、横臥、鼻出血、鼻口部及び尿道口の汚れ、眼周囲の出血跡及び脱毛 死亡例なし
		>1.5	>1.5	

立体異性体、代謝物及び原体混在物のラットを用いた経口急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 2)

表 14 急性毒性試験結果概要 (立体異性体、代謝物及び原体混在物)

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
		雄	

立体異性体	A	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	B	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	C	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	D	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下 死亡例なし
代謝物	M-I	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-II	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下 死亡例なし
	M-III	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-IV	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-V	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-VI	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-VII	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-VIII	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-IX	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 死亡例なし
	M-X	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-XI	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
	M-XII	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 死亡例なし
	M-XIII	ddY マウス 雄 5 匹	500～ 1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 1,000 mg/kg 体重で死亡例
M-XIV	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 死亡例なし	
原体混在物	M-XV	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 死亡例なし
	M-XVI	ddY マウス 雄 5 匹	500～ 1,000	鎮静、自発運動低下、腹臥位、 不規則呼吸 1,000 mg/kg 体重で死亡例
	M-XVII	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし

M-XVIII	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	症状及び死亡例なし
M-XIX	ddY マウス 雄 5 匹	>1,000	鎮静、沈うつ状態、自発運動低下 死亡例なし

(2) 急性遅発性神経毒性<参考資料³>

白色レグホン種ニワトリ（一群雌 6 羽）を用いた単回強制経口（原体：0、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒：オリーブ油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。

検体投与群で、鎮静、沈うつ及び自発運動低下が認められたが、急性遅発性神経毒性の主な症状である脚麻痺及び体重減少は認められなかった。（参照 2）

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及び皮膚刺激性試験が実施され、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

ヒマラヤモルモットを用いた皮膚感作性試験（OET 法⁴）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。OET 法では皮膚感作性は陰性であったが、Maximization 法では遅延型接触性過敏性が認められた。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm:平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）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	5.8	57.1	587
	雌	5.6	56.5	589

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群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 1,000 ppm（雄：57.1 mg/kg 体重/日、雌：56.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

³ 本試験においては、病理組織学的検査が行われていなかったため、参考資料とした。

⁴ Open Epicutaneous Test 法（開放皮膚試験法）

表 16 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・血清 ChE 低下 ・肝絶対及び比重量⁵増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・血清 ChE 低下 ・BUN 上昇 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）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	6.1	61.3	609
	雌	7.0	71.1	675

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で皮膚感作に由来すると思われる外傷や痂皮形成が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雄で 1,000 ppm（61.3 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（7.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、10,000 ppm 投与群雌雄で前後肢握力低下等が認められたので、亜急性神経毒性に関する無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm（雄：61.3 mg/kg 体重/日、雌：71.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 18 亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷、痂皮形成（投与 10 日以降） ・体重増加抑制（投与 4～36 日）及び摂餌量減少（投与 1～4 日以降 22 日まで） ・自発運動量減少 ・前後肢握力低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷（投与 10 日以降） ・自発運動量減少 ・前後肢握力低下
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	・痂皮形成

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

100 ppm		毒性所見なし
---------	--	--------

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 6 か月間慢性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が投与開始 8 日後に、ショックにより死亡した。この 1 例については、予備動物を用いて試験が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 19 6 か月間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、RBC 減少 ・ PLT 増加 ・ Alb 減少 ・ 血中カルシウム減少 ・ A/G 比低下 ・ 肝絶対及び比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 5 週以降#) ・ 前立腺萎縮[§] ・ 嘔吐^{§##} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 5 週以降#) ・ 嘔吐^{§##}
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 有意差検定は実施されていないが、投与の影響とした。

: 500 mg/kg 体重/日投与群では投与 2 週以降

: 発生時期の詳細不明

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

血清中のテストステロン、T₃ 及び T₄ 濃度分析が実施されたが、対照群と検体投与群との間に統計的有意差は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺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 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 20 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
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐頻度増加^{§§}（投与 1 週以降） 前立腺腺房崩壊による分泌物減少^{§§} 甲状腺絶対[§]及び比重量増加 前立腺絶対[§]及び比重量[§]減少 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐頻度増加^{§§}（投与 1 週以降） 甲状腺絶対[§]及び比重量[§]増加
10 mg/kg 体重 /日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と考えられた。

§§：有意差検定は行われていないが投与の影響と考えられた。

イヌを用いた慢性毒性試験 [11. (1) 及び (2)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 70 匹、うち 20 匹は 52 週中間と殺）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.13	11.5	112
	雌	1.40	14.0	137

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

試験期間中、検体投与による死亡数の増加はなかった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で腎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：11.5 mg/kg 体重/日、雌：14.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	腎及び精巣絶対及び比重量増加	心、肝、腎及び副腎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

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 70 匹：12 及び 18 か月に雌雄各 10 匹を中間と殺）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 23 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）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	8.57	86.6	888
	雌	10.3	102	1,010

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、肝腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が、同群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、500 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (8.57 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (102 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) については [14. (2)] 参照)

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 22 週以降) ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量減少 ・ 肝胆汁/褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (投与 28 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 52 週以降) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝胆汁/褐色色素沈着 ・ 腎尿細管上皮肥大 ・ 慢性腎炎
500 ppm 以上	・ 肝細胞肥大	500 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）における肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	70	70	70	70	70	70	70	70
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
投与群 (ppm)	0	50	500	5,000	0	50	500	5,000
肝細胞腺腫	10	9	8	30**	4	4	3	12
肝細胞癌	7	5	6	17*	2	1	2	4
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌 [#]	17	14	14	47**	6	5	5	16*

Fisher 直接確率計算法： * : p<0.05 ** : p<0.01

[#] : 肝細胞腺腫、肝細胞癌のいずれか一方又は両方の病変が観察された動物数の合計。

ただし、本試験では両方の病変が観察された個体はみられなかった。

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 (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、62.5、250 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		62.5 ppm	250 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.5	18.1	70.8
		雌	5.2	20.0	82.5
	F ₁ 世代	雄	5.5	21.3	88.6
		雌	6.1	23.7	99.5

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、親動物 1,000 ppm 投与群の P 世代雌及び F₁ 世代雄で肝絶対及び比重量増加が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は親動物の雌雄とも 250 ppm (P 雄: 18.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 20.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 21.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 23.7 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm (P 雄: 70.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 82.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 88.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 99.5 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)

表 27 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 _{1a} 、F _{1b}		親: F ₁ 、児: F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	1,000 ppm 以下	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下
	250 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	1,000 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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物のうち、各群 20 匹を妊娠 20 日にと殺し、残り (各群 10 匹) は自然分娩させ (児動物 F₁)、母動物は哺育 21 日まで観察した。F₁ 動物は各群雌雄 10 匹ずつ用いて生後 11 週に交配、分娩させた (児動物 F₂)。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群母動物で流涎等が、同群胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物、胎児とも 20 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）

表 28 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
2,000 mg/kg 体重/日	・肝絶対重量増加	・尿管蛇行
200 mg/kg 体重/日以上	・流涎 ・体重増加抑制傾向 ・飲水量増加	・骨化遅延（胸骨核及び舌骨）
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 12 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、22.5、225 及び 2,250 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物、胎児とも検体投与の影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも本試験の最高用量 2,250 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）

1 3. 遺伝毒性試験

シクロプロトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞（V79）を用いた体細胞突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）を用いた染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。

試験結果は全て陰性であったので、シクロプロトリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 29 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター培養細胞 (V79)	50～2,000 µg/mL(+/-S9)	陰性

	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	①82.5~660 µg/mL (-S9) (24 及び 48 時間処理) ②156~1,250 µg/mL(+S9) (6 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	① 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) ②625、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) (最終投与 24 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

立体異性体、代謝物（主に動物及び植物中代謝物である M-I、M-IX、M-X 及び M-XI、主に土壌中代謝物である M-II、M-III、M-IV、M-V、M-VI、M-VII 及び M-XII 並びに主に水中代謝物である M-VIII、M-XIII 及び M-XIV）及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。試験結果は全て陰性であった。（参照 2）

表 30 遺伝毒性試験概要（立体異性体、代謝物及び原体混在物）

検体		試験	対象	処理濃度	結果
立体異性体	A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	B				陰性
	C				陰性
	D				陰性
代謝物	M-I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-II				陰性
	M-III				陰性
	M-IV			1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-V			10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-VI				陰性
	M-VII			1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-VIII			10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-IX				陰性
	M-X				陰性
	M-XI				陰性
	M-XII			1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-XIII			1~500 µg/プレート (+S9)	陰性
				0.5~100 µg/プレート (-S9)	
M-XIV	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性			
原体	M-XV	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	M-XVI	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	1~500 µg/プレート	陰性

検体	試験	対象	処理濃度	結果
混在物		(TA98, TA100 株)	(+S9) 0.5~100 µg/7 ^レ ト (-S9)	
	M-XVII	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	M-XVIII	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性
	M-XIX	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 発がん性試験 (ラット)

① *In vivo*におけるイニシエーション作用及びプロモーション作用の検索 (短期検索法)

シクロプロトリンのイニシエーション作用及びプロモーション作用の有無を検討するために、Fischer ラット (一群雄 12 匹) に DEN 200 mg/kg 体重を単回腹腔内投与し、2 週間後からシクロプロトリンを 6 週間混餌 (原体: 0、200、1,500 及び 10,000 ppm) 投与し、DEN 投与 3 週間後に部分肝切除する試験及び部分肝切除後にシクロプロトリンを単回経口 (原体: 0、0.4、2.0 及び 10.0 mg/kg 体重、溶媒: オリーブ油) 投与し、2 週間後から 2-AAF を 6 週間混餌 (200 ppm) 投与する *in vivo* 短期検索試験が実施された。プロモーション作用検索群ではシクロプロトリン投与開始 8 週間後、イニシエーション作用検索群では 2-AAF 投与開始 5 週間後にそれぞれ採取した肝臓を試料とし、肝前癌病変陽性指標である GGT が組織化学的に染色された。

いずれの試験群においても、対照群 (シクロプロトリン非投与群) と比べ、シクロプロトリン投与群における GGT 陽性細胞巢の数及び面積に差は認められなかった。したがって、シクロプロトリンにラット肝臓に対する発がんイニシエーション作用及びプロモーション作用はないものと考えられた。(参照 2)

② プロモーション作用試験

シクロプロトリンのプロモーション作用の有無を検討するために、部分肝切除を行った Fischer ラット (一群雄 20 匹) に DEN を単回経口 (10 mg/kg 体重、溶媒: 蒸留水) 投与し、4 週間基礎飼料で飼育後、シクロプロトリンを 24 週間混餌 (原体: 0、2,000 及び 5,000 ppm) 投与する試験が実施された。試験開始 28 週間後にと殺した動物から採取した肝臓を試料とし、肝前癌病変陽性指標である GGT が組織化学的に染色された。

2,000 ppm 以上投与群で肝絶対重量増加及び体重増加抑制が認められた。

肝における GGT 陽性細胞巢の数及び面積に、対照群と投与群で差は認められなかった。

以上より、シクロプロトリンにラット肝臓に対する発がんプロモーション作用はないものと考えられた。(参照 2)

(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雄 6 匹) にシクロプロトリンを 14 日間混餌 (原体 : 0、50、500 及び 5,000 ppm ; 平均検体摂取量 0、9.35、93.5 及び 869 mg/kg 体重/日) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

5,000 ppm 投与群の全例に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、500 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。

薬物代謝酵素に関しては、5,000 ppm 投与群で総 Cyp 量の増加及び代表的な Cyp2b 基質の代謝活性増加が、50 ppm 以上投与群で代表的な Cyp1a 基質の代謝活性増加が認められた。(参照 2)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シクロプロトリン」の食品健康影響評価を実施した。

シクロプロパン部を ^{14}C で標識したシクロプロトリン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プロトリンの体内吸収率は、投与後 168 時間で 35.9~36.9%と算出された。組織中放射能濃度は脂肪で比較的高かった。単回投与群の血漿中における $T_{1/2}$ は 3.1~5.8 時間であり、排泄は速やかで、投与後 7 日までに 95.0~99.0% TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。主要代謝物として、糞及び尿中では M-X が、血液では M-IX が認められた。

^{14}C で標識したシクロプロトリンの植物体内運命試験の結果、植物体内における主要成分は未変化のシクロプロトリンで、主な代謝物として M-VIII、M-IX、M-X 等が認められたが、可食部では 10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

シクロプロトリン並びに代謝物 M-VIII-A 及び B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は水稻（稲わら）で認められた 0.25 mg/kg（シクロプロトリン）、0.02 mg/kg（代謝物 M-VIII-A）及び 0.03 mg/kg（代謝物 M-VIII-B）であった。可食部（玄米）では、いずれも定量限界未満であった。

魚介類における最大推定残留値は 0.35 mg/kg であった。泌乳牛を用いた乳汁移行試験において、投与開始から最終投与 5 日後まで乳汁中のシクロプロトリンは 0.01 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

各種毒性試験結果から、シクロプロトリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）等に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウス雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、農産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロプロトリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 31 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 32 にそれぞれ示されている。

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 90 日間亜急性神経毒性試験における雌の 7.0 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験における雌の無毒性量は 14.0 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるものであり、14.0 mg/kg 体重/日をラットの雌における無毒性量とするのが妥当と考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、

マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 8.57 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 0.085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、シクロプロトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験で得られた 1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要がないと判断した。

ADI	0.085 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	8.57 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

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 31 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⁾	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm	雄：57.1 雌：56.5	雄：5.8 雌：5.6
		雄：0、5.8、57.1、 587 雌：0、5.6、56.5、 589	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雌雄：肝重量増加等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、1,000、10,000 ppm	一般毒性 雄：61.3 雌：7.0	一般毒性 雄：6.1 雌：7.0
		雄：0、6.1、61.3、 609 雌：0、7.0、71.1、 675	雄：痂皮形成等 雌：痂皮形成 神経毒性 雄：61.3 雌：71.1 雌雄：前後肢握力低下等	神経毒性 雄：608.5 雌：675.0 雄：後肢握力低下 雌：自発運動低下 (神経毒性は認められない)
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、200、2,000 ppm	雄：11.5 雌：14.0	雄：11.46 雌：13.97	
	雄：0、1.13、11.5、 112 雌：0、1.40、14.0、 137	雌雄：腎絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	
2 世代 繁殖試験	0、62.5、250、1,000 ppm	親動物 P 雄：18.1 P 雌：20.0 F ₁ 雄：21.3 F ₁ 雌：23.7	親動物及び児動物 P 雄：13.5 P 雌：15.4 F ₁ 雄：12.4 F ₁ 雌：15.4	
		児動物 P 雄：70.8 P 雌：82.5 F ₁ 雄：88.6 F ₁ 雌：99.5 親動物：肝絶対及び比重量増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：肝重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験	0、20、200、2,000	母動物及び胎児：20 母動物：流涎等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：2,000 母動物：流涎等 胎児、分娩、出生時の 生後発育、繁殖能を含	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
				めた機能発達：毒性所見なし
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、8.57、86.6、888 雌：0、10.3、102、1,010	雄：8.57 雌：102 雌雄：肝細胞肥大等（雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌増加、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の増加）	雄：86.6 雌：102.4 雌雄：体重増加抑制等（雄：肝細胞腺腫、肝細胞癌増加）
ウサギ	発生毒性試験	0、22.5、225、2,250	母動物及び胎児：2,250 母動物及び胎児：毒性所見なし（催奇形性は認められない）	母動物：<22.5 胎児：2,250 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	6か月間慢性毒性試験	0、5、50、500	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：5 雌雄：嘔吐発現頻度の顕著な増加等
	1年間慢性毒性試験	0、1、10、100	雌雄：10 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等	雌雄：10 雌雄：嘔吐頻度の増加等
	総合評価		雌雄：10	
ADI			NOAEL：8.57 SF：100 ADI：0.085	NOAEL：5.6 SF：100 ADI：0.056
ADI 設定根拠資料			マウス 2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 90日間亜急性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 32 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
マウス	急性毒性試験	雌雄：5,000	雌雄：5,000 未満 雌雄：投与 4 時間後から興奮状態、1 日後には消失。
	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、200、1,000、 5,000	雌雄：1,000 雌雄：中枢興奮作用(落ちつきのない状態、攣縮、歩行異常及び運動協調性の喪失)
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量

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 : 立体異性体、代謝物、分解物及び原体混在物略称>

	記号	化 学 名
立体異性体	A	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate
	B	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate
	C	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate
	D	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropanecarboxylate
代謝物	M-I	(<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-hydroxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-II	(<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-[(4-hydroxyethoxy) phenyl] cyclopropanecarboxylate
	M-III	(<i>RS</i>)- α -aminocarbonyl-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1- (4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-IV	(<i>RS</i>)- α -hydroxycarbonyl-3-phenoxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1- (4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-V	(<i>RS</i>)- α -cyano-3-(4-hydroxyphenoxy)benzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1- (4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-VI	(<i>RS</i>)- α -aminocarbonyl-3-(4-hydroxyphenoxy) benzyl (<i>RS</i>)-2,2- dichloro-1-(4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-VII	(<i>RS</i>)- α -cyano-3-hydroxybenzyl (<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylate
	M-VIII	(<i>RS</i>)-1-[(<i>RS</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl] 2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl) cyclopropane
	M-IX	(<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl) cyclopropanecarboxylic acid
	M-X	(<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1-(4-hydroxyphenyl) cyclopropanecarboxylic acid
	M-XI	(<i>RS</i>)-2,2-dichloro-1- [4-(2-hydroxy- ethoxy) phenyl]cyclopropanecarboxylic acid
	M-XII	3-phenoxybenzylalcohol
	M-XIII	3-phenoxybenzaldehyde
	M-XIV	3-phenoxybenzoic acid
原体混在物	M-XV	—
	M-XVI	—
	M-XVII	—
	M-XVIII	—

	M·XIX	—
--	-------	---

<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 比	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
BCF	生物濃縮係数
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DEN	N-ニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LDH	乳酸脱水素酵素
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
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
WBC	白血球数
2-AAF	2-アセチルアミノフルオレン

<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)	P H I (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクロプロトリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 平成20年度	1	400 ^G	2	60	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				75	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			60	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				75	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 平成20年度	1	400 ^G	2	60	0.14	0.13	0.15	0.14
				75	<0.05	<0.05	0.05	0.05
	1			60	0.25	0.24	0.21	0.20
				75	<0.05	<0.02	0.02	0.02

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、G：粒剤(2%)

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：代謝物に係る作物残留試験成績> (参考資料)

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)	P H I (日)	残留値 (mg/kg)							
					M-VIII-A				M-VIII-B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					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 (玄米) 平成20年度	1	400 ^G	4 [*]	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 平成20年度	1	400 ^G	4 [*]	60	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、G：粒剤(2%)

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の使用回数が登録された使用方法から逸脱している場合は、回数に※を付した。

- 1 <参照>
- 2 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
3 る件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 農薬抄録シクロプロトリン（殺虫剤）（平成 10 年 12 月 2 日改訂）：日本化
5 薬株式会社、未公表
- 6 3 シクロプロトリンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 7 4 食品健康影響評価について（平成 22 年 1 月 25 日厚生労働省発食安 0125 第
8 3 号）
- 9 5 農薬抄録シクロプロトリン（殺虫剤）（平成 23 年 10 月 27 日改訂）：日本
10 化薬株式会社、一部公表予定
- 11 6 シクロプロトリンの食品健康影響評価に係る追加資料要求事項回答書（平成
12 26 年 3 月 19 日）：日本化薬株式会社、未公表
- 13 7 農薬抄録シクロプロトリン（殺虫剤）（平成 26 年 3 月 19 日改訂）：日本化
14 薬株式会社、一部公表予定