資料１－２

令 和 7 年 3 月 24 日

食品安全委員会
　委員長　　山本　茂貴　殿

農薬第三専門調査会
　座　長　　平林　容子

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

令和６年６月 12 日付け消食基第 72 号をもって内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められたシクロピラニル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

シクロピラニル

令和７年（２０２５年）３月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

目　次

＜審議の経緯＞

2024年　1月　17日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：移植水稲）並びに魚介類への基準値設定依頼
2024年　6月　12日　内閣総理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（消食基第72号）、関係書類の接受（参照1～51）
2024年　6月　18日　第943回食品安全委員会（要請事項説明）
2024年　11月　21日　第33回農薬第三専門調査会
2025年　1月　28日　第970回食品安全委員会（報告）
2025年　1月　29日　から2月27日まで　国民からの意見・情報の募集
2025年　3月　24日　農薬第三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＞

（2024年6月30日まで）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田　充

（2024年7月1日から）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
祖父江友孝（委員長代理　第二順位）
頭金正博（委員長代理　第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

＜食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿＞

（2024年4月1日から）

平林容子（座長）	小嶋五百合	八田稔久
山手丈至（座長代理）	佐能正剛	渡邉栄喜
久野壽也	中島美紀	渡辺雅彦

＜第33回農薬第三専門調査会専門参考人名簿＞

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）
桒形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）
豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

要　約

ピラゾリルピラゾール系除草剤である「シクロピラニル」（CAS No. 1651191-47-7）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、植物代謝（水稲）、作物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、シクロピラニル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、腎臓（尿細管腔リポフスチン沈着等）及び脳（大脳神経網及び白質空胞化等：イヌ）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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加並びに膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度の増加傾向、雌で子宮角腺癌の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、それぞれの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ばく露評価対象物質をシクロピラニル（親化合物のみ）と設定した。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 6 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 0.06 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、シクロピラニル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、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量の 60 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 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

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：シクロピラニル

英名：cyclopyranil

３．化学名

IUPAC

和名：1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]-ピリジン-2-イル)-5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル

英名：1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

CAS (No. 1651191-47-7)

和名：1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]-ピリジン-2-イル)-5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル

英名：1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

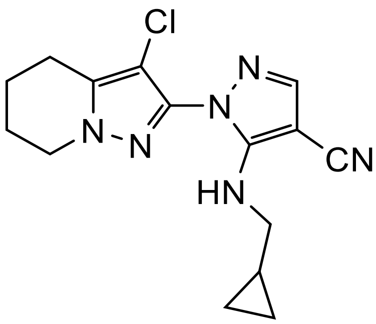
４．分子式

$C_{15}H_{17}ClN_6$

５．分子量

316.79

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 165～166℃
沸点	: 305℃（3～4 kPa）
密度	: 1.32±0.01 g/cm^3（20℃）
蒸気圧	: 7.3×10^{-10} Pa（20℃）
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色固体、無臭
水溶解度	: 1.4 mg/L（20℃）
オクタノール/水分配係数	: $\log P_{ow}$ = 3.2（25℃、pH 7）
解離定数	: UV/VIS スペクトル測定において、酸性及び塩基性溶液でスペクトル変化が認められなかったことから、解離定数の測定は実施されていない。

８．開発の経緯

シクロピラニルは、協友アグリ株式会社によって開発されたピラゾリルピラゾール系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（PPO）活性阻害作用により、除草効果を発現するものと考えられている。

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

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験［Ⅱ．１、２、４及び５］は、シクロピラニルのピラゾール-4-カルボニトリルのピラゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyz-^{14}C]シクロピラニル」という。）及びテトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thp-^{14}C]シクロピラニル」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）からシクロピラニルの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物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．土壌中動態試験

（１）好気的湛水土壌中動態試験

[pyz-^{14}C]シクロピラニル及び[thp-^{14}C]シクロピラニルを用いて、好気的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、3）

表１　好気的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

<table>
<tr><th>標識体</th><th colspan="2">試験条件</th><th colspan="2">土壌</th><th>認められた分解物</th><th>推定半減期</th></tr>
<tr><td rowspan="2">[pyz-^{14}C]シクロピラニル</td><td rowspan="3">0.2 mg/kg 乾土、25℃、暗所</td><td>21 日間プレインキュベート後、最長 182 日間インキュベート</td><td rowspan="3">埴壌土(茨城)</td><td>非滅菌</td><td>M1、M7、M11</td><td>>1,000 日</td></tr>
<tr><td>15 日間プレインキュベート後、最長 84 日間インキュベート</td><td>滅菌</td><td rowspan="2">M1、M5、M7</td><td>－</td></tr>
<tr><td>[thp-^{14}C]シクロピラニル</td><td>14 日間プレインキュベート後、最長 182 日間インキュベート</td><td>非滅菌</td><td>>1,000 日</td></tr>
</table>

－：算出されず

（２）好気的土壌中動態試験

[pyz-^{14}C]シクロピラニル及び[thp-^{14}C]シクロピラニルを用いて、好気的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、4）

表２　好気的土壌中動態試験の概要及び結果

<table>
<tr><th>標識体</th><th colspan="2">試験条件</th><th colspan="2">土壌</th><th>認められた分解物</th><th>推定半減期</th></tr>
<tr><td rowspan="2">[pyz-^{14}C]シクロピラニル</td><td rowspan="3">0.2 mg/kg乾土、土壌水分：最大容水量の50%、25℃、暗所</td><td>30 日間プレインキュベート後、最長 182 日間インキュベート</td><td rowspan="3">埴壌土(茨城)</td><td>非滅菌</td><td>M1、M5、M7、M11、M12</td><td>203 日</td></tr>
<tr><td>28 日間プレインキュベート後、最長 84 日間インキュベート</td><td>滅菌</td><td>M7</td><td>－</td></tr>
<tr><td>[thp-^{14}C]シクロピラニル</td><td>40 日間プレインキュベート後、最長 182 日間インキュベート</td><td>非滅菌</td><td>M1、M5、M7、M11、M12</td><td>228 日</td></tr>
</table>

－：算出されず

（３）土壌吸脱着試験

[thp-^{14}C]シクロピラニルを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 2、5）

表３　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K^{ads}	$K^{ads}{}_{oc}$	K^{des}	$K^{des}{}_{oc}$
シルト質埴土(埼玉)、壌土①(栃木)、火山灰土・壌土(埼玉)、壌土②(福島)、砂土(徳島)	2.18～25.9	221～2,730	3.46～29.8	325～4,320

K^{ads}：Freundlich の吸着係数

$K^{ads}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した吸着係数

K^{des}：Freundlich の脱着係数

$K^{des}{}_{oc}$：有機炭素含有率により補正した脱着係数

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[thp-^{14}C]シクロピラニルを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 2、6）

表４　加水分解試験の概要及び結果

<table>
<tr><th>試験条件</th><th>緩衝液</th><th>認められた分解物</th><th>推定半減期</th></tr>
<tr><td rowspan="3">0.5 mg/L、50℃、暗所、5 日間インキュベート</td><td>pH 4(滅菌クエン酸緩衝液)</td><td rowspan="3">M7</td><td rowspan="3">1 年以上
(25℃)</td></tr>
<tr><td>pH 7(滅菌リン酸緩衝液)</td></tr>
<tr><td>pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)</td></tr>
</table>

（２）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[pyz-^{14}C]シクロピラニル及び[thp-^{14}C]シクロピラニルを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。（参照 2、7）

表５　水中光分解試験の概要及び結果

<table>
<tr><th rowspan="2">標識体</th><th rowspan="2">試験条件</th><th rowspan="2">供試水</th><th rowspan="2">認められた分解物</th><th colspan="3">推定半減期 [a]</th></tr>
<tr><th colspan="2">光照射区</th><th>暗所対照区</th></tr>
<tr><td>[pyz-^{14}C]シクロピラニル</td><td rowspan="4">0.5 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(20.4 W/m^2)、最長 14 日間連続照射</td><td rowspan="2">滅菌リン酸緩衝液(pH 7.01)</td><td rowspan="4">M7</td><td>544 日</td><td rowspan="2">500 日 [b]
(1,310 日)</td><td>>1 年</td></tr>
<tr><td>[thp-^{14}C]シクロピラニル</td><td>457 日</td><td>>1 年</td></tr>
<tr><td>[pyz-^{14}C]シクロピラニル</td><td rowspan="2">滅菌自然水[田面水(千葉)、pH 7.97]</td><td>15 日</td><td rowspan="2">15 日 [b]
(40 日)</td><td>>1 年</td></tr>
<tr><td>[thp-^{14}C]シクロピラニル</td><td>15 日</td><td>>1 年</td></tr>
</table>

a：括弧内は東京（北緯 35 度）における春季自然太陽光換算値
b：両標識体の平均値

３．土壌残留試験

シクロピラニル並びに分解物 M5、M7 及び M11 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 6 に示されている。

分解物 M5、M7 及び M11 は全ての試料において定量限界（M5：0.01 mg/kg、M7：0.008 mg/kg、M11：0.008 mg/kg）未満であった。（参照 2、8）

表６　土壌残留試験の概要及び結果

<table>
<tr><th rowspan="3">試験</th><th rowspan="3">濃度 [a]</th><th rowspan="3">土壌</th><th colspan="2">推定半減期</th></tr>
<tr><th colspan="2">シクロピラニル</th></tr>
<tr><th>田面水及び土壌中の合量</th><th>土壌中</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ほ場試験(水田)</td><td rowspan="2">200 g ai/ha</td><td>集積土・軽埴土(宮城)</td><td>0.6 日</td><td>1.5 日</td></tr>
<tr><td>沖積土・軽埴土(福岡)</td><td>3.0 日</td><td>2.2 日</td></tr>
</table>

a：1.0%粒剤が用いられた。

４．植物、家畜等における代謝及び残留試験

（１）植物代謝試験

①　水稲

ポット栽培の水稲（品種：コシヒカリ）にフロアブル剤に調製した[pyz-^{14}C]シクロピラニル又は[thp-^{14}C]シクロピラニルを 200 g ai/ha の用量で、35 日間隔で 2 回田面水処理し、最終処理 49 日後（BBCH71～77）に茎葉、最終処理 77 日後（BBCH89）に玄米、もみ殻、稲わら及び根を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

最終処理 77 日後の試料中の残留放射能濃度は、稲わら及び根で高く、玄米では 0.0038～0.0043 mg/kg であった。

未変化のシクロピラニルが茎葉及び稲わらにおいて 1.86%TRR～3.48%TRR 認められた。代謝物としては、茎葉及び稲わらにおいて M2 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに代謝物 M1 が認められたが、10%TRR 未満であった。もみ殻において、代謝物 M1 及び M2 が認められたが、10%TRR 未満であった。

シクロピラニルの水稲における主要代謝経路は、テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環の水酸化による代謝物 M1 の生成及びそれに続くグルコース抱合化による代謝物 M2 の生成と考えられた。これらの代謝物は最終的にリグニン、ヘミセルロース、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、9）

表 7　各試料における残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	シクロピラニル	代謝物 M1	代謝物 M2	未同定代謝物[a]	抽出残渣[b]
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	茎葉	0.0970	82.1 (0.0797)	1.86 (0.0018)	8.78 (0.0085)	19.4 (0.0188)	46.2 (0.0449)	17.9 (0.0174)
	玄米	0.0043	53.8 (0.0023)	／	／	／	／	46.2 (0.0020)
	もみ殻	0.0751	34.5 (0.0259)	<1.92 (<0.0015)	7.81 (0.0059)	8.12 (0.0061)	14.1 (0.0106)	65.5 (0.0492)
	稲わら	0.292	74.3 (0.217)	2.51 (0.0073)	7.75 (0.0226)	15.5 (0.0452)	41.7 (0.122)	25.7 (0.0749)
	根	0.592	／	／	／	／	／	／
[thp-^{14}C]シクロピラニル	茎葉	0.121	82.1 (0.0993)	2.04 (0.0025)	9.41 (0.0114)	21.5 (0.0260)	42.7 (0.0517)	17.9 (0.0216)
	玄米	0.0038	47.5 (0.0018)	／	／	／	／	52.5 (0.0020)
	もみ殻	0.0656	37.8 (0.0248)	<1.09 (<0.0007)	5.71 (0.0037)	5.33 (0.0035)	22.3 (0.0146)	62.2 (0.0408)
	稲わら	0.231	76.9 (0.178)	3.48 (0.0081)	8.12 (0.0188)	14.0 (0.0323)	46.7 (0.108)	23.1 (0.0534)
	根	0.556	／	／	／	／	／	／

( )：mg/kg　／：分析せず

a：単一成分の最大値は 1.0%TRR 未満。

b：茎葉、もみ殻、稲わらについて、抽出残渣の特徴付けが行われた結果、それぞれ最大で、茎葉ではリグニン画分に 2.06%TRR (0.0025 mg/kg)、ヘミセルロース画分に 9.68%TRR (0.0117 mg/kg)、セルロース画分に 1.27%TRR（0.0012 mg/kg）、もみ殻ではリグニン画分に 8.18%TRR（0.0053 mg/kg)、ヘミセルロース画分に 23.1%TRR (0.0151 mg/kg)、セルロース画分に 15.7%TRR (0.0118 mg/kg)、稲わらではリグニン画分に 4.22%TRR (0.0123 mg/kg)、ヘミセルロース画分に 12.5%TRR（0.0290mg/kg）、セルロース画分に 1.04%TRR（0.0030 mg/kg）認められた。

（２）作物残留試験

水稲を用いて、シクロピラニル及び代謝物 M1 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。

シクロピラニル及び代謝物 M1 はいずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、10～15）

（３）魚介類における最大推定残留値

シクロピラニルの水域環境中予測濃度（水域 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。

シクロピラニルの水域 PEC は 2.6×10^{-2} μg/L、BCF は 110（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.014 mg/kg であった。（参照 2）

５．動物体内動態試験

（１）ラット（経口投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyz-^{14}C]シクロピラニル又は[thp-^{14}C]シクロピラニルを 10 mg/kg 体重（以下［５.（１）］において「低用量」という。）又は 600 mg/kg 体重（以下［５.（１）］において「高用量」という。）の用量で単回経口投与して血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

低用量投与群の雌雄において、シクロピラニルの血漿及び全血中放射能は投与1～2 時間後に C_{max} に達し、その後二相性の減衰を示した。

高用量投与群では、T_{max} が低用量投与群に比較して[pyz-^{14}C]シクロピラニル投与群の雄を除き遅く、雌の C_{max} 及び AUC は雄より高かった。C_{max} 及び AUC は、雌雄ともに投与量比より小さく、非線形を示した。両標識体で比較すると、[pyz-^{14}C]シクロピラニル投与群に比べ、[thp-^{14}C]シクロピラニル投与群の C_{max} 及び AUC がより高かった。（参照 2、16）

表８　血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識体			[pyz-^{14}C]シクロピラニル				[thp-^{14}C]シクロピラニル			
投与量(mg/kg 体重)			10		600		10		600	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max}(hr)		1.0	2.0	1.0	4.0	1.0	2.0	4.0	4.0
	C_{max}(μg/mL)		3.12	3.62	10.3	26.1	3.07	3.59	27.0	39.6
	$T_{1/2}$(hr)	α 相	4.7	4.7	9.2	8.7	4.4	4.4	8.2	16.0
		β 相	39.3	27.5	11.3	9.6	19.3	33.2	10.4	11.2
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・μg/mL)		20.2	23.1	142	391	17.2	22.6	487	782
	$AUC_{0\text{-}\infty}$(hr・μg/mL)		21.2	23.7	151	403	17.6	23.2	506	794
全血	T_{max}(hr)		2.0	2.0	0.5	4.0	1.0	2.0	4.0	4.0
	C_{max}(μg/mL)		2.15	2.57	5.48	16.7	2.21	2.81	20.0	31.5
	$T_{1/2}$(hr)	α 相	5.8	5.3	13.3	9.5	5.1	4.9	9.4	13.7
		β 相	62.5	58.8	14.2	31.1	56.5	61.2	30.3	27.3
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・μg/mL)		17.5	19.6	102	348	17.2	20.7	482	710
	$AUC_{0\text{-}\infty}$(hr・μg/mL)		20.9	22.3	114	377	19.5	23.5	523	762

$AUC_{0\text{-}t}$：定量可能な最終測定時間までの薬物濃度曲線下面積

b.　吸収率

胆汁中排泄試験［５.（１）④b.］における尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス[1]中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で 89.4%～93.1%、高用量投与群で 21.9%～33.8%と算出された。

②　分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyz-^{14}C]シクロピラニル又は[thp-^{14}C]シクロピラニル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 9 に示されている。

残留放射能濃度は、T_{max}付近では、低用量投与群で肝臓、腎臓及び小腸に、高用量投与群で胃、大腸及び膀胱に比較的高く認められた。投与 96 時間後では、いずれの投与群でも、体内の残留放射能濃度は 1%TAR 以下であった。残留放射能の分布に標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。(参照 2、18)

[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９　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[a]	投与 96 時間後
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(9.49)、腎臓(8.94)、胃(8.72)、小腸(6.85)、副腎(5.21)、膀胱(4.81)、膵臓(2.57)、血漿(2.38)、前立腺(2.12)、顎下腺(1.85)、ハーダー腺(1.83)、肺(1.75)、心臓(1.72)、甲状腺(1.62)、脳下垂体(1.61)、腸間膜リンパ(1.44)、褐色脂肪(1.38)、脾臓(1.36)、骨格筋(1.31)、骨髄(1.29)、精嚢(1.24)、胸腺(1.20)、皮膚(1.18)、精巣上体(1.02)、大腸(1.02)、全血(1.01)、気管(0.785)、血球(0.731)	肝臓(0.0656)、腎臓(0.0560)、皮膚(0.0535)、血球(0.0265)、副腎(0.0257)、全血(0.0209)、大腸(0.0175)、血漿(0.0173)
		雌	小腸(5.76)、肝臓(4.70)、腎臓(4.19)、副腎(3.32)、血漿(2.47)、胃(2.07)、大腸(1.95)、膀胱(1.83)、甲状腺(1.81)、顎下腺(1.80)、ハーダー腺(1.69)、脳下垂体(1.51)、膵臓(1.50)、骨格筋(1.40)、心臓(1.29)、骨髄(1.26)、褐色脂肪(1.19)、卵巣(1.17)、腸間膜リンパ(1.13)、肺(1.11)、胸腺(1.05)、皮膚(1.04)、子宮(0.852)、気管(0.748)、脾臓(0.657)、白色脂肪(0.542)、血球(0.499)、眼球(0.469)、全血(0.393)	甲状腺(0.0730)、腎臓(0.0396)、肝臓(0.0388)、血球(0.0352)、副腎(0.0268)、全血(0.0245)、血漿(0.0184)
	600 mg/kg 体重	雄	胃(46.4)、大腸(43.0)、小腸(41.9)、肝臓(41.2)、腎臓(40.5)、膀胱(31.4)、副腎(28.7)、血漿(23.3)、膵臓(18.5)、前立腺(15.4)、ハーダー腺(11.6)、顎下腺(11.0)、脳下垂体(10.3)、甲状腺(9.75)、心臓(9.63)、骨格筋(9.22)、肺(8.71)、腸間膜リンパ(8.63)、骨髄(8.49)、褐色脂肪(8.20)、精巣上体(8.15)、皮膚(7.85)、胸腺(7.61)、精嚢(7.35)、全血(6.15)、脾臓(5.83)、精巣(5.76)、気管(4.58)、血球(4.36)	血球(1.09)、肝臓(0.958)、腎臓(0.919)、全血(0.861)、大腸(0.652)、血漿(0.562)

標識体	投与量	性別	T_{max}付近[a]	投与 96 時間後
		雌	胃(49.4)、甲状腺(37.3)、大腸(34.6)、膀胱(29.6)、血漿(27.9)、肝臓(27.5)、副腎(27.0)、脳下垂体(26.9)、腎臓(24.0)、小腸(17.2)、膵臓(17.1)、骨髄(16.1)、ハーダー腺(15.1)、褐色脂肪(13.5)、顎下腺(12.6)、骨格筋(12.4)、胸腺(11.1)、心臓(10.1)、腸間膜リンパ(9.63)、子宮(9.49)、肺(9.24)、白色脂肪(9.17)、卵巣(9.11)、皮膚(9.03)、気管(8.80)、全血(6.23)、脾臓(6.18)、眼球(5.48)、小脳(5.10)、大脳(5.03)、血球(4.21)	血球(1.00)、腎臓(0.855)、全血(0.729)、ハーダー腺(0.699)、肝臓(0.642)、副腎(0.605)、胸腺(0.541)、子宮(0.460)、血漿(0.445)
[thp-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(9.69)、胃(8.49)、腎臓(8.37)、小腸(7.70)、膀胱(5.03)、副腎(4.35)、血漿(2.23)、膵臓(2.12)、前立腺(2.09)、ハーダー腺(1.83)、全血(1.74)、肺(1.68)、顎下腺(1.67)、脳下垂体(1.61)、心臓(1.57)、甲状腺(1.49)、大腸(1.45)、腸間膜リンパ(1.33)、血球(1.30)	腎臓(0.0845)、肝臓(0.0818)、皮膚(0.0524)、血球(0.0428)、甲状腺(0.0417)、大腸(0.0336)、全血(0.0290)、副腎(0.0230)、小腸(0.0169)、脾臓(0.0129)、血漿(0.0116)
		雌	小腸(6.23)、腎臓(3.78)、胃(3.54)、副腎(3.12)、肝臓(2.88)、膀胱(2.80)、大腸(2.54)、血漿(2.19)、ハーダー腺(2.06)、全血(1.86)、膵臓(1.82)、顎下腺(1.63)、甲状腺(1.60)、血球(1.55)	腎臓(0.0582)、血球(0.0469)、皮膚(0.0390)、肝臓(0.0329)、全血(0.0269)、副腎(0.0262)、脾臓(0.0130)、大腸(0.0118)、心臓(0.0108)、褐色脂肪(0.0106)、肺(0.0106)、血漿(0.0101)
	600 mg/kg 体重	雄	大腸(56.0)、小腸(40.3)、膀胱(37.5)、腎臓(36.4)、肝臓(35.2)、胃(31.2)、副腎(23.2)、血漿(16.3)、膵臓(16.2)、甲状腺(13.9)、全血(13.3)、脳下垂体(13.2)、前立腺(13.2)、顎下腺(12.2)、ハーダー腺(11.8)、肺(11.3)、血球(10.4)	腎臓(1.34)、肝臓(0.934)、血球(0.769)、全血(0.559)
		雌	大腸(52.6)、胃(39.6)、小腸(38.0)、膀胱(36.4)、副腎(31.4)、腎臓(30.0)、血漿(25.5)、肝臓(25.1)、ハーダー腺(23.2)、膵臓(21.5)、全血(20.8)、甲状腺(19.0)、顎下腺(17.6)、褐色脂肪(17.4)、脳下垂体(16.7)、血球(15.9)	大腸(1.46)、腎臓(1.09)、血球(0.869)、皮膚(0.780)、全血(0.606)

a：低用量投与群では、投与 1 時間後（雄）及び投与 2 時間後（雌）、高用量群では投与 4 時間後

③　代謝

体内分布試験［５.（１）②］の低用量投与群雌雄で得られた肝臓、腎臓、血漿、骨格筋及び白色脂肪、尿及び糞中排泄試験［５.（１）④a.］における尿及び糞並びに胆汁中排泄試験［５.（１）④b.］における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓、腎臓、血漿、骨格筋及び白色脂肪における代謝物は表 10、尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 11 に示されている。

代謝物プロファイルに標識体、投与量及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。

肝臓及び白色脂肪において、未変化のシクロピラニルが認められた。各臓器・組織及び血漿中で比較的高い残留放射能成分として、代謝物 M8 及び M9 が認められ、そのほかに代謝物 M1、M3、M4、M6、M10、M14、M15、M16、M17 及び M18 が認められた。

尿及び胆汁中には未変化のシクロピラニルは検出されなかった。糞中では、未変化のシクロピラニルが認められ、低用量投与群では 0.57%TAR～1.82%TAR、高用量投与群では 67.9%TAR～76.1%TAR であった。尿中の主要代謝物として M13、M15、M16、M17 及び M18 が認められた。そのほかに代謝物 M6、M8、M9 及び M14 が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。糞中の代謝物として M6、M8、M13、M14、M16 及び M17 が検出されたが、いずれも 2%TAR 未満であった。胆汁中の代謝物として M8、M13 及び M17 が検出されたが、いずれも 1%TAR 未満であった。

ラットにおけるシクロピラニルの主要代謝経路は、①テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環の酸化による代謝物 M1、M3、M4、M14 及び M16 の生成並びにこれらの代謝物の更なる *N*-脱アルキル化による代謝物 M8、M9、M10、M15、M17 及び M18 の生成、②テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環の酸化的開裂による代謝物 M6 及び M13 の生成と考えられた。（参照 2、18、19）

表 10　肝臓、腎臓、血漿、骨格筋及び白色脂肪における代謝物（μg/g）

標識体	投与量	性別	試料	試料採取時間(hr)[a]	シクロピラニル	代謝物
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	肝臓	1	0.11	M9(1.47)、M8(1.40)、M3(0.62)、M17(0.44)、M10(0.40)、M1(0.25)、M16(0.18)、M18(0.17)、M6(0.15)、M14(0.13)、M4(0.10)、M15(0.09)
			腎臓	1	ND	M8(1.12)、M9(0.59)、M6(0.46)、M16(0.35)、M17(0.32)、M10(0.24)、M3(0.19)、M18(0.19)、M14(0.15)、M15(0.15)、M1(0.12)、M4(0.06)
			血漿	1	ND	M8(0.49)、M9(0.39)、M3(0.20)、M6(0.19)、M16(0.12)、M1(0.08)、M10(0.07)、M14(0.07)、M17(0.05)、M4(0.04)、M15(0.04)、M18(0.03)
			骨格筋	1	ND	M8(0.34)、M9(0.27)、M3(0.09)、M10(0.06)、M16(0.06)、M1(0.04)、M17(0.04)、M4(0.02)、M14(0.02)、M15(0.02)、M18(0.02)
			白色脂肪	1	0.18	M3(0.13)、M1(0.10)、M8(0.08)、M9(0.08)、M4(0.04)
		雌	肝臓	2	0.07	M8(0.87)、M9(0.71)、M17(0.37)、M3(0.36)、M16(0.34)、M14(0.21)、M18(0.20)、M1(0.17)、M15(0.15)、M10(0.09)、M4(0.03)
			腎臓	2	ND	M16(0.66)、M8(0.54)、M14(0.42)、M9(0.39)、M17(0.32)、M18(0.22)、M15(0.16)、M3(0.14)、M1(0.08)、M10(0.06)、M4(0.03)
			血漿	2	ND	M8(0.65)、M9(0.43)、M14(0.35)、M16(0.24)、M3(0.22)、M1(0.15)、M17(0.09)、M18(0.08)、M10(0.03)、M15(0.02)
			骨格筋	2	ND	M8(0.51)、M9(0.32)、M14(0.11)、M16(0.11)、M17(0.08)、M3(0.07)、M18(0.06)、M15(0.05)、M1(0.04)
			白色脂肪	2	ND	M3(0.14)、M1(0.13)、M8(0.11)、M9(0.09)、M14(0.06)

標識体	投与量	性別	試料	試料採取時間(hr)[a]	シクロピラニル	代謝物
[thp-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	肝臓	1	ND	M9(1.59)、M8(1.20)、M17(0.69)、M3(0.54)、M10(0.35)、M6(0.23)、M1(0.19)、M16(0.19)、M18(0.16)、M15(0.14)、M4(0.08)
			腎臓	1	ND	M8(1.11)、M9(0.58)、M6(0.47)、M16(0.41)、M17(0.39)、M3(0.22)、M15(0.18)、M10(0.17)、M18(0.17)、M14(0.09)
			血漿	1	ND	M9(0.40)、M8(0.35)、M3(0.16)、M6(0.16)、M16(0.15)、M1(0.10)、M10(0.08)、M17(0.06)、M4(0.04)、M14(0.04)、M18(0.04)
			骨格筋	1	ND	M8(0.30)、M9(0.29)、M3(0.06)、M16(0.06)、M17(0.06)、M10(0.04)、M18(0.03)、M1(0.02)、M15(0.02)
			白色脂肪	1	0.04	M3(0.09)、M1(0.07)、M9(0.07)、M8(0.06)、M4(0.04)
		雌	肝臓	2	0.04	M8(0.62)、M9(0.49)、M17(0.24)、M3(0.22)、M14(0.17)、M16(0.17)、M15(0.12)、M18(0.12)、M1(0.10)、M10(0.07)
			腎臓	2	ND	M8(0.55)、M16(0.49)、M9(0.44)、M17(0.33)、M14(0.32)、M18(0.26)、M15(0.19)、M3(0.13)、M10(0.06)、M1(0.04)
			血漿	2	ND	M8(0.68)、M9(0.44)、M14(0.27)、M16(0.25)、M3(0.13)、M17(0.09)、M1(0.07)、M18(0.05)、M10(0.03)、M15(0.02)
			骨格筋	2	ND	M8(0.50)、M9(0.33)、M14(0.11)、M16(0.10)、M17(0.08)、M18(0.07)、M3(0.05)、M10(0.03)、M1(0.02)、M15(0.01)
			白色脂肪	2	ND	M3(0.15)、M1(0.11)、M8(0.11)、M9(0.08)、M16(0.05)、M4(0.02)

ND：検出されず

a：体内分布試験［５.（１）②］の低用量投与群における T_{max} 付近（雄：投与１時間後、雌：投与２時間後）の試料が用いられた。

表 11　尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

標識体	投与量	性別	試料	試料採取時間(hr)	シクロピラニル	代謝物
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	ND	M17(7.13)、M8+M13(4.81)、M15(3.80)、M18(3.05)、M6(2.50)、M16(2.25)、M9(1.64)、M14(0.73)
			糞	0～96	1.18	M8+M13(1.23)、M17(0.89)、M6(0.77)、M16(0.51)、M14(0.42)
			胆汁	0～48	ND	M8+M13(0.93)、M17(0.75)
		雌	尿	0～96	ND	M17(9.55)、M15(7.47)、M16(7.26)、M18(7.18)、M8+M13(2.87)、M9(2.31)、M14(1.91)
			糞	0～96	0.57	M17(1.60)、M16(1.32)、M14(0.95)、M8+M13(0.60)、M6(0.27)
			胆汁	0～48	ND	M17(0.50)、M8+M13(0.38)
	600 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	ND	M17(1.51)、M8+M13(0.81)、M15(0.68)、M18(0.58)、M6(0.56)、M16(0.43)、M9(0.22)、M14(0.15)
			糞	0～96	76.1	ND
			胆汁	0～48	ND	M8+M13 (0.25)、M17(0.17)
		雌	尿	0～96	ND	M17(3.74)、M16(2.95)、M15(2.35)、M18(1.84)、M8+M13(1.21)、M9(0.58)、M14(0.52)
			糞	0～96	68.8	ND
			胆汁	0～48	ND	M8+M13(0.30)
[thp-^{14}C]シクロピラニル	10 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	ND	M17(6.42)、M13(5.90)、M6(4.50)、M15(3.68)、M18(3.21)、M16(1.89)、M9(1.35)、M14(0.47)、M8(0.29)
			糞	0～96	1.22	M8+M13(1.40)、M6(0.92)、M17(0.69)、M16(0.28)、M14(0.25)
			胆汁	0～48	ND	M8+M13 (0.63)、M17(0.52)
		雌	尿	0～96	ND	M17(11.1)、M16(8.10)、M15(7.50)、M18(7.26)、M8+M13(2.80)、M9(1.86)、M14(1.78)
			糞	0～96	1.82	M17(1.49)、M16(0.93)、M14(0.47)、M8+M13(0.46)、M6(0.18)
			胆汁	0～48	ND	M17(0.57)、M8+M13(0.38)

標識体	投与量	性別	試料	試料採取時間(hr)	シクロピラニル	代謝物
	600 mg/kg 体重	雄	尿	0～96	ND	M17(1.48)、M8+M13(1.02)、M6(1.01)、M15(0.75)、M18(0.64)、M16(0.61)、M9(0.25)、M14(0.11)
			糞	0～96	73.8	ND
			胆汁	0～48	ND	M8+M13(0.23)
		雌	尿	0～96	ND	M17(4.47)、M16(2.61)、M15(2.12)、M18(1.87)、M8+M13(1.45)、M14(0.64)、M9(0.61)
			糞	0～96	67.9	ND
			胆汁	0～48	ND	M8+M13(0.22)

ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyz-^{14}C]シクロピラニル又は[thp-^{14}C]シクロピラニル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 12 に示されている。

低用量投与群では、主に尿中に排泄され、高用量投与群では、主に糞中に排泄された。標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。（参照 2、19）

表 12　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	試料	試料採取時間(hr)	10 mg/kg 体重		600 mg/kg 体重	
			雄	雌	雄	雌
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	尿	0～96	68.4	67.0	13.1	21.9
	糞	0～96	26.4	27.5	78.6	72.4
	呼気	0～24	0.05	0.08	0.03	0.03
	カーカス	96	0.55	0.59	0.11	0.15
	ケージ洗浄液	96	0.55	0.71	0.17	0.38
	消化管及び消化管内容物	96	0.04	0.06	0.02	0.03
[thp-^{14}C]シクロピラニル	尿	0～96	72.6	71.9	15.6	23.7
	糞	0～96	25.2	23.7	75.9	71.0
	呼気	0～24	0.01	0.01	0.01	0.00
	カーカス	96	0.42	0.59	0.10	0.19
	ケージ洗浄液	96	0.26	1.26	0.15	0.50
	消化管及び消化管内容物	96	0.13	0.07	0.03	0.10

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 匹）に[pyz-^{14}C]シクロピラニル又は[thp-^{14}C]シクロピラニルを低用量又は高用量で単回経口投与して、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 13 に示されている。

低用量投与群では主に尿中に排泄され、高用量投与群では主に糞中に排泄された。胆汁中排泄率は、低用量投与群では 24.9%TAR～34.9%TAR、高用量投与群では 7.24%TAR～11.8%TAR であった。標識体及び性別の違いによる顕著な差は認められなかった。（参照 2、17）

表 13　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	試料	試料採取時間(hr)	10 mg/kg 体重		600 mg/kg 体重	
			雄	雌	雄	雌
[pyz-^{14}C]シクロピラニル	尿	0～48	53.2	59.4	14.2	19.5
	糞	0～48	5.58	5.48	65.4	50.9
	胆汁	0～48	34.9	31.0	7.24	10.4
	カーカス	48	0.37	0.33	0.22	0.51
	ケージ洗浄液	48	0.92	1.08	0.26	0.57
	消化管及び消化管内容物	48	0.23	0.34	6.14	15.1
[thp-^{14}C]シクロピラニル	尿	0～48	67.3	61.4	22.4	21.2
	糞	0～48	4.67	5.33	44.9	54.2
	胆汁	0～48	24.9	28.5	9.24	11.8
	カーカス	48	0.37	0.32	0.40	0.42
	ケージ洗浄液	48	0.55	0.80	0.35	0.40
	消化管及び消化管内容物	48	0.42	0.64	14.7	8.32

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

シクロピラニル（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 2、20）

表 14　急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	雌	観察された症状
SD ラット[a] 雌 6 匹	／	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：実施せず
[a]：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

７．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）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,300、8,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）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		200 ppm	1,300 ppm	8,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.0	76.4	509	1,160
	雌	14.5	88.9	560	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

雄の腎臓において 20,000 ppm 投与群で硝子滴沈着が認められたが、免疫組織化学的に雄ラットに特異的なα_{2u}-グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、8,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 1,300 ppm（雄：76.4 mg/kg 体重/日、雌：88.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、21）

（甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生メカニズム試験については [12.（２）] 参照）

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
20,000 ppm	・PT 及び APTT 延長 ・WBC 及び Lym 増加 ・尿 Bil 増加 ・心筋細胞変性/壊死§1 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・副腎び漫性皮質空胞化増加§1	・AST 及び BUN 増加 ・前胃の粘膜下水腫及び炎症§1
8,500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 及び 2 週) [a] ・摂餌量減少(投与 1 週)§2 ・Ret 増加 ・T.Chol 及びカリウム増加 ・肝絶対§2 及び比重量[2]増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週) ・前肢握力低下 [b] ・PT 延長 ・WBC 及び Lym 増加 ・カリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾ヘモジデリン及びリポフスチン沈着§2,c ・心筋細胞変性/壊死 ・卵巣間質腺空胞化§1 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§2 ・副腎び漫性皮質空胞化増加§2
1,300ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§2：8,500 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。
a：20,000 ppm 投与群では投与 1～3 週
b：体重増加抑制に起因するものと考えられた。
c：20,000 ppm 投与群において、鉄染色でヘモジデリン、シュモール染色でリポフスチンが確認された。

（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）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　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	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.0	131	881
	雌	15.5	152	1,130

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、1,000 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管好塩基性化が、7,000 ppm 投与群の雌で Ret 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

（13.0 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（152 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、22）

表 18　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
7,000 ppm	・Ret 増加 ・AST§、ALT、Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・単細胞性肝細胞壊死 ・腎尿細管腔リポフスチン沈着 a ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§	・Ret 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対重量及び比重量§増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾ヘモジデリン及びリポフスチン沈着 b ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§
1,000 ppm 以上	・腎尿細管好塩基性化	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：シュモール染色でリポフスチンが確認された。
b：鉄染色でヘモジデリン、シュモール染色でリポフスチンが確認された。

（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）を用いた混餌投与（原体：0、400、4,000 及び 40,000/20,000/8,000 ppm[3]：平均検体摂取量は表 19 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	4,000 ppm	40,000/20,000 /8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.1	118	306
	雌	13.6	133	345

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雌雄で、大脳神経網及び白質空胞化が認められた。神経網空胞化は皮質、視床、海馬及び尾状核頭に、白質空胞化は皮質下白質、内包前脚及び前交連に認められた。また、これらの病変は左右の大脳半球に認められた。空胞の縁は CNpase 免疫染色で陽性を示し、空胞は希突起膠細胞によって形成されたことが示唆された。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で大脳神経網及び白質空胞化等

[3] 最高用量群は 40,000 ppm の用量で開始したが、体重増加抑制が著しく、摂餌量減少及び嘔吐も認められたため、投与 3 週から 20,000 ppm、投与 6 週から 8,000 ppm に変更された。投与 2 週、4 週（雄は投与 24 日以降、雌は投与 22 日以降）及び 5 週に休薬した。8,000 ppm の濃度で 90 日間にわたる影響を評価するため、ほかの投与群を含め、投与期間が 5 週間延長された。

が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 400 ppm（雄：12.1 mg/kg 体重/日、雌：13.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、23）

（大脳神経網及び白質空胞化の発生メカニズム試験については［12.（１）］参照）

表 20　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
40,000/20,000/8,000 ppm	・嘔吐(投与 1 日以降) ・体重減少(投与 1、3 週)/増加抑制(投与 2、4、5 週)[§1]及び摂餌量減少(投与 1、3 週) ・RBC、Hb 及び Ht 減少[§1] ・GGT 増加 ・肝比重量増加 ・空腸陰窩拡張[§1] ・精細管萎縮[§1, a]	・嘔吐(投与 1 日以降) ・体重減少(投与 1、3 週)/増加抑制(投与 2、4、5 週)[§1]及び摂餌量減少(投与 1、3、7 週) ・RBC[§1]、Hb[§1]及び Ht 減少 ・カルシウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・十二指腸陰窩拡張[§1]
4,000 ppm 以上	・ALP、Cre[§1]、T.Chol[§1]及び BUN 増加 ・Glob、TP 及びカルシウム減少 ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§2] ・肝細胞細胞質内好酸性封入体[§1] ・腎近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着[§1] ・腎近位尿細管上皮細胞空胞化[§2] ・十二指腸陰窩拡張[§1] ・大脳神経網[§2]及び白質[§1]空胞化	・ALP、T.Chol 及び BUN 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大[§2] ・肝細胞細胞質内好酸性封入体[§1] ・腎近位尿細管上皮細胞空胞化[§1] ・大脳神経網及び白質空胞化[§1] ・小脳白質空胞化及び橋の神経網空胞化[§3]
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：4,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：統計学的有意差はないが、4,000 ppm 投与群でのみ認められた。
a：体重増加抑制に起因するものと考えられた。

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、70、240、850 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21　１年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	240 ppm	850 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	1.96	6.90	23.8	84.5
	雌	2.10	7.34	25.4	87.9

3,000 ppm 投与群の雌雄で、大脳神経網及び白質空胞化が認められた。神経網空胞化は皮質、視床、海馬及び尾状核頭に、白質空胞化は皮質下白質、脳梁、脳弓、分界条及び海馬采に認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において 850 ppm 以上投与群の雄で T.Chol 増加、3,000 ppm 投与群の雌で大脳神経網及び白質空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 240 ppm（6.90 mg/kg 体重/日）、雌で 850 ppm（25.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、24）

（大脳神経網及び白質空胞化の発生メカニズム試験については［12.（１）］参照）

表 22　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
3,000 ppm	・嘔吐(投与１週以降) ・ALP 増加[§] ・肝絶対重量増加 ・肝クッパー細胞リポフスチン沈着[§,a] ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・大脳神経網及び白質空胞化	・ALP、Cre、T.Chol 及び BUN 増加 ・Alb 減少 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着[§,b] ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・間質性腎炎[§] ・大脳神経網及び白質空胞化
850 ppm 以上	・T.Chol 増加	850 ppm 以下 毒性所見なし
240 ppm 以下	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：シュモール染色でリポフスチンが確認された。
b：特殊染色を実施せず。

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性群：一群雌雄各 52 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、2,000、6,000 及び 20,000/10,000[4] ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）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（ラット）の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000/10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性群	雄	8.22	81.8	246	842
		雌	10.1	103	326	878
	慢性毒性群	雄	9.20	94.9	278	939
		雌	11.9	118	364	1,160

4 発がん性群の雌の 20,000 ppm 投与群では、投与 50 週以降に死亡率の上昇に加え摂餌量及び体重の低値が認められたことから、投与 63 週に 10,000 ppm に変更した。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24 に、精巣、子宮及び膵臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 25 に示されている。

慢性毒性群の 2,000 ppm 投与群において、雄で肝臓の比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、雌で肝臓の比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ことから、適応性変化であると考えられた。

腫瘍性病変として、6,000 ppm 以上投与群において、雄の精巣間細胞腫及び雌の子宮角腺癌の発生頻度に有意な増加が認められた。2,000 ppm 投与群においても、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌の発生頻度（5/52 例及び 3/52 例）が高値を示し、試験実施施設の背景データの上限値（4/51 例及び 2/51 例）を上回っていることから、統計学的有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。2,000 ppm 以上投与群の雄において、膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度の増加傾向が認められ、統計学的有意差は認められなかったが、発生頻度（20,000/10,000 ppm：8/52 例及び 5/52 例、6,000 ppm：7/52 例及び 4/52 例、2,000 ppm：11/52 例及び 5/52 例）は試験実施施設の背景データの上限値（4/51 例及び 2/51 例）を超えており、また、2,000 ppm 以上投与群において膵島細胞過形成の発生頻度の増加傾向が認められたことから、検体投与の影響と判断した。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、腎尿細管腔リポフスチン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 200 ppm（雄：8.22 mg/kg 体重/日、雌：10.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、25）

（精巣間細胞腫及び子宮角腺癌発生メカニズムの検討については［12.（２）～（４）］参照、雌ラットの血清中ホルモン測定については［12.（５）］参照）

表 24-1　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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000/10,000 ppm	・脱毛、被毛の汚れ ・前肢握力低下[a] ・Ret 増加 ・尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・甲状腺比重量増加	・死亡率上昇 ・体重減少(投与 0～1 週) ・自発運動低下、呼吸緩徐、立毛、尾の汚れ ・Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・無機リン及びカリウム増加 ・Glu 減少 ・尿 Bil 増加 ・肝絶対重量増加 ・鼻腔血栓 ・脾褐色色素沈着[b] ・前胃粘膜下水腫 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・肺マクロファージヘモジデリン沈着[c] ・肺間質炎[§1] ・肺出血[§1] ・肺うっ血 ・肺間質線維化 ・肺血栓 ・心耳血栓 ・腺胃びらん/潰瘍 ・肝小葉中心性線維化 ・肝出血 ・限局性子宮内膜腺過形成
6,000 ppm 以上	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・尾の汚れ ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・TG 減少 ・Lym 増加 ・肝絶対重量[§2]及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・精巣上体絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝海綿状変性 ・精巣びまん性間細胞過形成	・腹部膨満 ・Ret 増加 ・WBC、Mon、Neu 及び Lym 増加 ・AST 増加 ・甲状腺[§2]、心、肝及び腎比重量増加 ・子宮絶対及び比重量増加 ・胸腺萎縮 ・肺胞内マクロファージ集簇[§2] ・心筋細胞変性/壊死[§3] ・腺胃粘膜下水腫 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン及びリポフスチン沈着[d] ・小葉中心性肝細胞肥大及び壊死 ・肝オーバル細胞過形成[§4] ・子宮角内膜上皮過形成[§1] ・子宮角腺腔拡張[§3] ・副腎皮質出血[§4]

投与群	雄	雌
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 3～4 及び 104 週)[g] ・摂餌量減少(投与 6 週)[h] ・黄褐色又は褐色尿 ・心筋線維化[§5] ・心筋単核細胞浸潤 ・膵島細胞過形成[§1] ・腎尿細管腔リポフスチン沈着[f]	・体重増加抑制(投与 0～1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・触毛脱毛及び脱毛 ・黄褐色又は褐色尿 ・心筋細胞変性/壊死 ・心筋線維化[§5] ・肝細胞リポフスチン沈着[§5,e] ・腎尿細管腔リポフスチン沈着[f] ・子宮角内膜腺過形成[§6]
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：6,000 ppm 投与群でのみ統計学的有意差が認められた。
[§3]：6,000 ppm 投与群でのみ認められた。
[§4]：6,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§5]：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§6]：2,000 及び 6,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：体重増加抑制に起因するものと考えられた。
[b]：特殊染色を実施せず。
[c]：鉄染色でヘモジデリンが確認された。
[d]：鉄染色でヘモジデリン、シュモール染色でリポフスチンが確認された。
[e]：6,000 ppm 以上投与群において、シュモール染色でリポフスチンが確認された。
[f]：20,000 ppm 投与群において、シュモール染色でリポフスチンが確認された。
[g]：6,000 ppm 以上投与群では投与 1 週以降
[h]：6,000 ppm 投与群では投与 1 週、20,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 24-２　慢性毒性群で認められた毒性所見

（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・前肢握力低下[a] ・Ret 増加 ・尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加	・体重減少(投与 0～1 週) ・脱毛 ・Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少 ・無機リン及びカリウム増加 ・Glu 減少 ・尿 Bil 増加 ・肝絶対重量増加 ・子宮比重量増加 ・脾褐色色素沈着[b] ・前胃粘膜下水腫 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・肺胞内マクロファージ集簇[§1] ・肺マクロファージ褐色色素沈着[§1,b] ・肺間質炎[§1] ・肺血栓[§1] ・肺出血[§1]
6,000 ppm 以上	・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・TG 減少 ・精巣上体絶対重量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・Ret 増加 ・WBC、Mon、Neu 及び Lym 増加 ・AST 増加 ・甲状腺[§2]、心、肝及び腎比重量増加 ・心筋細胞変性/壊死[§3] ・腺胃粘膜下水腫 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管腔褐色色素沈着[§4,b]
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～1 週以降)[c] ・摂餌量減少(投与 6 週)[d] ・黄褐色又は褐色尿 ・腎尿細管腔褐色色素沈着[b]	・体重増加抑制(投与 2 週以降)[e] ・摂餌量減少(投与 1 週)[e] ・黄褐色又は褐色尿 ・心筋線維化[§5]
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：6,000 ppm 投与群でのみ統計学的有意差が認められた。
§3：6,000 ppm 投与群でのみ認められた。
§4：6,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§5：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：体重増加抑制に起因するものと考えられた。
b：特殊染色を実施せず。
c：6,000 ppm 投与群では投与 0～1 週、20,000 ppm 投与群では投与 0～1 週以降
d：6,000 ppm 投与群では投与 1 週、20,000 ppm 投与群では投与 1 週以降
e：6,000 ppm 以上投与群では投与 1 週以降

表 25　精巣、子宮及び膵臓における腫瘍性病変の発生頻度

所見		投与群				
		0 ppm	200 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000/ 10,000 ppm
精巣間細胞腫	雄	1/52	2/52	5/52§	8/52*	7/52*
子宮角腺癌	雌	0/51	1/52	3/52§	15/51**	12/52**
膵島細胞腺腫	雄	5/52	3/52	11/52§	7/52§	8/52§
膵島細胞腺癌	雄	3/52	3/52	5/52§	4/52§	5/52§

Fisher の直接確率計算法　*：$p<0.05$　**：$p<0.01$
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌投与（0、70、700、2,800 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 26　78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.74	81.1	324	799
	雌	7.39	76.6	314	808

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27 に、肝腫瘍の発生頻度は表 28 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として、7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度に有意な増加が認められた。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で腎尿細管腔リポフスチン沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 70 ppm（雄：7.74 mg/kg 体重/日、雌：7.39 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、26）

（肝薬物代謝酵素誘導試験については［12.（６）］参照）

表 27　78 週間発がん性試験（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	・被毛の汚れ ・体重増加抑制(投与 32 週以降) ・肝変異細胞巣(好酸性細胞)	・体重増加抑制(投与 16 週以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・心筋線維化 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン及びリポフスチン沈着 [a] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・単細胞性肝細胞壊死 ・閉塞性腎症
2,800 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン及びリポフスチン沈着 [a] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・単細胞性肝細胞壊死	・腎マクロファージリポフスチン沈着 [b]
700 ppm 以上	・腎尿細管腔リポフスチン沈着 [b] ・腎マクロファージリポフスチン沈着 [b] ・尿細管上皮リポフスチン沈着 [b] ・閉塞性腎症[§]	・脾絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・腎尿細管腔リポフスチン沈着 [b]
70 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：700 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：鉄染色でヘモジデリン、シュモール染色でリポフスチンが確認された。
b：シュモール染色でリポフスチンが確認された。

表 28　肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	70	700	2,800	7,000	0	70	700	2,800	7,000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	8	6	7	9	17*	1	0	0	2	2
肝細胞癌	2	1	2	3	5	1	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法　*：$p<0.05$

９．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 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、125、250 及び 500 ppm[5]：平均検体摂取量は表 29 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

[5] 用量設定試験として実施された 1 世代繁殖試験において、1,000 ppm 以上投与群の親動物雌で出産率及び産児数の減少、妊娠期間の延長等、1,000 ppm 投与群の児動物で生存率の低下等が認められたことから、本試験における最高用量を 500 ppm と設定した。

表 29　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.36	15.0	29.4
		雌	8.9	17.4	35.1
	F_1 世代	雄	9.12	18.5	36.6
		雌	10.3	21.1	41.3

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、親動物ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、児動物では 500 ppm 投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物では雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（P 雄：29.4 mg/kg 体重/日、P 雌：35.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：36.6 mg/kg 体重/日、F_1 雌：41.3 mg/kg 体重/日）、児動物では雌雄とも 250 ppm（P 雄：15.0 mg/kg 体重/日、P 雌：17.4 mg/kg 体重/日、F_1 雄：18.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：21.1 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、27）

表 30　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	500 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	500 ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	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

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、3、6、15 及び 50 mg/kg 体重/日[6]、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、胎児では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 50 mg/kg 体重/日、胎児で 6 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、28）

（胚子への影響に関するメカニズム試験は［12.（７）］を参照。）

[6] 用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少、胎児で生存胎児数の減少、胚・胎児死亡率の増加等が認められたことから、本試験における最高用量を 50 mg/kg 体重/日と設定した。

（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 日に強制経口投与（原体：0、12、60 及び 300 mg/kg 体重/日[7]、溶媒：0.5%CMC 水溶液）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 31 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群で形態異常胎児を有する母動物数に有意な増加が認められたが、これは母動物毒性が顕著に認められる用量でのみ観察され、胎児単位では、発現頻度に有意な増加は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で骨格変異（過剰肋骨）が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 12 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、29）

表 31　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
300 mg/kg 体重/日	・流産(4 例、妊娠 14、20、20 及び 22 日) ・体重減少(妊娠 6～9 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～9 日)	・形態異常胎児の頻度増加[§] ・内臓変異(肺副葉欠損)
60 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6～9 日及び 6～12 日)[a]	・骨格変異(過剰肋骨)
12 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：母動物数において有意な増加が認められた。
a：300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6 日以降

１０．遺伝毒性試験

シクロピラニル（原体）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細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及びラットを用いたコメット試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。

全て陰性であったことから、シクロピラニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、30～34）

[7] 用量設定試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産、体重増加抑制等、胎児で死亡胎児数及び着床後胚死亡率の増加等が認められたことから、本試験における最高用量を 300 mg/kg 体重/日と設定した。

表 32　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 30)	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	11.7～375 μg/プレート(-S9) 46.9～1,500 μg/プレート(+S9) (いずれもプレインキュベーション法)	陰性
	染色体異常試験 (参照 31)	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①15～60 μg/mL(-S9) (6 時間処理) 30～120 μg/mL(+S9) (6 時間処理) ②10～30 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③2.5～10 μg/mL(-S9) (48 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 32)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24 時間後に採取、2,000 mg/kg 体重投与群では投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性
	コメット試験 (参照 33、34)	Wistar Hannover ラット (肝臓及び子宮) (一群雌 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に採取)	陰性
		Wistar Hannover ラット (肝臓及び膵臓) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 3 時間後に採取)	陰性

１１．経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

シクロピラニル（原体）を用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 33 に示されている。（参照 2、35、36）

表 33　急性毒性試験結果概要（経皮投与び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	LD_{50}(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
経皮[a]	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 35)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入[b]	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 36)	LC_{50}(mg/L) >2.05	>2.05	症状及び死亡例なし

[a]：24 時間閉塞貼付
[b]：4 時間ばく露（ダスト）

（２）眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

シクロピラニル（原体）の 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、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、37～39）

１２．その他の試験

（１）脳病理組織学的変化に関する検討試験（イヌ）

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験［７.（３）］において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で大脳神経網及び白質空胞化が認められたことから、ビーグル犬（主群：雄 4 匹、衛星群：雄 2 匹）にシクロピラニルを 13 週間（主群）又は 18 週間（衛星群）混餌投与（原体：0、8,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）して、脳病理組織学的変化に関する検討試験が実施された。

表 34　脳病理組織学的変化に関する検討試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	8,000 ppm	
	主群	衛星群
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	252	248

シクロピラニルを投与した全てのイヌに、大脳神経網及び白質空胞化が左右両側の大脳半球に認められ、神経網空胞化は視床及び海馬に、白質空胞化は皮質下白質に認められた。空胞化の程度は、主群及び衛星群の動物ともに軽度であり、5 週間で明らかな進行は認められなかった。神経網空胞の縁は CNPase 免疫染色で陽性に染色され、空胞化細胞の細胞質及び核は CNPase 及び Olig2 免疫染色で陽性であった。白質空胞についても、神経網空胞と同様の CNPase 免疫反応性が観察された。視床及び皮質下白質の電子顕微鏡観察により、神経網及び白質の空胞は希突起膠細胞の髄鞘がほぐれることにより形成された大小の空隙で構成されていることが確認され、軸索に明らかな異常は認められなかった。神経細胞の変性及び壊死は観察されなかった。

イヌの脳の神経網及び白質の空胞は希突起膠細胞の髄鞘がほぐれることにより形成された髄鞘内水腫と考えられた。なお、神経細胞の変性及び壊死は伴っていなかった。（参照 2、40）

（２）甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験［７.（１）］において、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生頻度が増加した。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８.（２）］において、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌が認められた。これら

の発生機序を解明するために、Wistar Hannover ラット（一群雄 10 匹及び雌 16 匹）にシクロピラニルを 13 週間混餌投与（原体：0、300、2,500 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照）して、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、臓器重量測定［下垂体、甲状腺（上皮小体を含む。）、肝臓、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮］、血清中ホルモン（エストラジオール、プロゲステロン、プロラクチン、LH、テストステロン、T_3、T_4 及び TSH）濃度測定及び病理組織学的検査（肝臓、甲状腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮及び膣）が実施された。

表 35　甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	2,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.2	147	1,210
	雌	22.7	173	1,320

各投与群で認められた影響は表 36 に、臓器重量は表 37 に、血清中ホルモン濃度は表 38 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で子宮の絶対重量の減少が認められたが、発情前期にある動物の値を用いて実施した再分析の結果、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験［7.(1)］において認められた甲状腺のろ胞上皮細胞肥大の発生頻度の増加は、検体投与による T_4 の代謝が促進され、血中 T_4 が減少し、ネガティブフィードバックにより増加した TSH の甲状腺への慢性的な作用による二次的な影響と考えられた。（参照 2、41）

表 36　甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験（ラット）で認められた影響

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・肝絶対重量増加 ・精巣上体絶対重量減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大§1 ・LH 及びテストステロン増加§1 ・TSH 増加§1 ・T_4 減少§1	・甲状腺比重量増加 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・卵巣間質細胞空胞化§1 ・エストラジオール減少 ・TSH 増加 ・T_4 減少§1
2,500 ppm 以上	・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§2	・脱毛§2 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・卵巣比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§2 ・子宮角内膜腺過形成§1
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、増加傾向を示した。
§2：2,500 ppm 投与群において統計学的有意差はないが、増加傾向を示した。

表 37　臓器重量（対照群に対する%）

臓器		投与群(ppm)					
		雄			雌		
		300	2,500	20,000	300	2,500	20,000
最終体重		98	102	96	101	93**	89**
甲状腺	比重量	102	104	123**	96	109	119**
肝臓	絶対重量	101	112	116*	103	105	124**
	比重量	102	110*	120**	102	114**	139**
精巣上体	絶対重量	98	97	89*	－	－	－
卵巣	比重量	－	－	－	102	120**	120*
子宮	絶対重量	－	－	－	96	105	79*
	絶対重量 a	－	－	－	86	101	78

Dunnett 多重比較検定法/Dunnett ノンパラメトリック多重比較検定法　*：p<0.05、**：p<0.01
－：該当なし
a：発情前期にある動物の値を用いて実施した再分析

表 38　血清ホルモン濃度

検査項目	投与期間(週)	投与群(ppm)							
		雄				雌			
		0	300	2,500	20,000	0	300	2,500	20,000
エストラジオール	4	－	－	－	－	0.102	0.105	0.103	0.077**
		－	－	－	－	－	103	101	75
	13	－	－	－	－	0.080	0.070	0.084	0.068
		－	－	－	－	－	88	105	85
プロゲステロン	4	－	－	－	－	6.05	6.22	4.71	6.41
		－	－	－	－	－	103	78	106
	13	－	－	－	－	19.9	10.0	11.2	31.8
		－	－	－	－	－	50	56	160
プロラクチン	4	5.42	4.17	3.80	3.12	5.09	3.76	3.24	1.70
		－	77	70	58	－	74	64	33
	13	3.73	1.92	2.33	2.41	4.04	2.79	2.39	1.97
		－	51	62	65	－	69	59	49
LH	4	2.11	2.63	2.21	3.08	1.11	1.11	1.03	0.91
		－	125	105	146	－	100	93	82
	13	1.54	1.31	1.53	1.49	0.90	1.06	0.94	0.98
		－	85	99	97	－	118	104	109
テストステロン	4	1.64	2.15	1.81	2.68	－	－	－	－
		－	131	110	163	－	－	－	－
	13	4.05	2.90	3.54	7.06	－	－	－	－
		－	72	87	174	－	－	－	－
T_3	13	0.55	0.52	0.53	0.64	0.75	0.74	0.74	0.73
		－	95	96	116	－	99	99	97
T_4	13	46.8	42.7	44.9	41.0	36.7	35.3	40.6	30.6
		－	91	96	88	－	96	111	83
TSH	13	1.52	1.75	1.57	1.89	0.91	0.93	1.08	1.64**
		－	115	103	124	－	102	119	180

上段：濃度(ng/mL)、下段：対照群に対する%、
Dunnett 多重比較検定法/Dunnett ノンパラメトリック多重比較検定法　**：$p<0.01$
－：該当なし

（３）子宮肥大試験（エストロゲン作用）

シクロピラニルのエストロゲン作用を確認するため、卵巣を摘出した 8 週齢の SD ラット（一群雌 6 匹）にシクロピラニルを 3 日間、強制経口投与（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）し、最終投与翌日にと殺して、子宮重量の測定、病理検査等が実施された。陽性対照として 17α-エチニルエストラジオール皮下投与群（0.5 μg/kg 体重/日）が設定された。

いずれのシクロピラニル投与群においても、子宮の内容物を含む重量及び内容物を除去した重量並びに肉眼的病理検査における検体投与の影響は認められなかった。17α-エチニルエストラジオール投与群においては、子宮の内容物を含む重量及び内容物を除去した重量が有意に増加し、肉眼的病理検査では検体投与に

よる影響は認められなかった。本試験条件下でシクロピラニルは、卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン作用を示さなかった。（参照 2、42）

（４）Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用）

シクロピラニルの抗アンドロゲン作用を確認するため、去勢した SD ラット（一群雄 6 匹）にシクロピラニルを 10 日間、強制経口投与（原体：10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）するとともに、テストステロンプロピオネートを皮下投与（0.2 mg/kg 体重/日）し、アンドロゲン依存性組織（腹側前立腺、精嚢等）の重量の測定等が実施された。陽性対照としてフルタミド投与群（3 mg/kg 体重/日）が設定された。

臓器重量は表 39 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、腹側前立腺及び精嚢の絶対重量減少並びに肛門挙筋・球海綿体筋、カウパー腺及び陰茎亀頭の絶対重量減少傾向が認められたことから、シクロピラニルは弱いながら抗アンドロゲン作用を有すると考えられた。（参照 2、43）

表 39　臓器重量（mg）

投与群(mg/kg 体重/日)	シクロピラニル				フルタミド
	0	10	100	1,000	3
腹側前立腺	171	160	155	116**	52.7##
精嚢 [a]	899	723*	768	671**	259##
肛門挙筋・球海綿体筋	620	623	573	531§	332##
カウパー腺	45.4	40.3	41.5	39.4§	17.7##
陰茎亀頭	104	101	100	93.3§	74.1##

Dunnett 多重比較検定法/Dunnett ノンパラメトリック多重比較検定法　*：p<0.05、**：p<0.01
Student の t 検定、Aspin-Welch 検定　##：p<0.05
§：統計学的有意差はないが、減少傾向を示した。
a：内容液及び凝固腺を含む。

（５）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における雌ラットの血清中ホルモン測定

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８.（２）］において生じた子宮角腺癌発生に関するメカニズムを検討するため、当該試験の 104 週間投与した最終計画と殺動物の対照群（10 匹）、6,000 ppm 投与群（28 匹）及び 20,000/10,000 ppm 投与群（10 匹）の雌の血清を用い、LH、プロラクチン、プロゲステロン及びエストラジオール濃度を測定した。

ラット血清中ホルモン濃度は表 40、対照群と被験物質投与群における子宮角の内膜上皮/腺過形成及び/又は腺癌の認められた雌ラットの血清中ホルモン濃度の比較は表 41 に示されている。

血清中ホルモン濃度測定の結果、6,000 ppm 及び 20,000/10,000 ppm 投与群

において、エストラジオールのみ減少が認められた。また、被験物質投与群で子宮角の内膜上皮/腺過形成及び/又は腺癌の認められた雌ラットにおいても、エストラジオールのみ減少が認められた。（参照 2、44）

表 40　ラット血清中ホルモン濃度(ng/mL)

投与群	0 ppm	6,000 ppm	20,000/10,000 ppm[a]
使用動物数	10 匹	28 匹	10 匹
LH	4.59	4.16	4.35
プロラクチン	69.7	62.0	73.9
エストラジオール	0.869	0.046**	0.050*
プロゲステロン	65.5	88.2	56.4

Steel 検定　* : $p<0.05$、** : $p<0.01$
a : 投与 63 週に投与量を 20,000 ppm から 10,000 ppm に変更。

表 41　対照群と被験物質投与群における子宮角の内膜上皮/腺過形成及び/又は腺癌の認められた雌ラットの血清中ホルモン濃度の比較(ng/mL)

群	対照群	被験物質投与群	
		子宮角の内膜上皮/腺過形成及び/又は腺癌の認められた雌ラット	子宮角腺癌の認められた雌ラット
使用動物数	10 匹	15 匹	11 匹
LH	4.59	4.38	4.05
プロラクチン	69.7	63.1	73.1
エストラジオール	0.869	0.051*	0.050*
プロゲステロン	65.5	70.7	79.0

Steel 検定　* : $p<0.05$

＜精巣間細胞腫の発生頻度増加について＞

甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験［12.（２）］では、20,000 ppm 投与群の雄で LH ホルモン及びテストステロン増加傾向が認められた。Hershberger 試験（抗アンドロゲン作用）［12.（４）］において弱い抗アンドロゲン作用が示されたことから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［８.（２）］における精巣間細胞腫は、視床下部－下垂体－性腺軸において視床下部レベルでのアンドロゲンの受容体結合が妨げられることで負のフィードバックが抑制され、誘発されたと考えられた。

＜子宮角腺癌の発生頻度増加について＞

甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験［12.（２）］では、20,000 ppm 投与群の雌でエストラジオール減少、卵巣間質細胞空胞化、2,500 ppm 以上投与群で卵巣の比重量増加、発情期の雌における子宮角内膜腺過形成が認められた。子宮肥大試験（エストロゲン作用）［12.（３）］で

は卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン作用は認められず、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における雌ラットの血清中ホルモン測定[12.（５）]において子宮の腫瘍性病変の有無に関係なくエストラジオール減少が認められた。以上のことから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[８.（２）]における子宮角腺癌の発生機序は不明のままである。

（６）肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

マウスを用いた 78 週間発がん性試験［８.（３）］において、7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことから、ICR マウス（一群雄 6 匹）にシクロピラニルを 3、7、14 及び 28 日間混餌投与（原体：0、2,800 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。また、陽性対照として PB 500 ppm 投与群が設定された。

表 42　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	シクロピラニル		PB
	2,800 ppm	7,000 ppm	500 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	347	859	66.2

結果は表 43 に示されている。

本試験において、シクロピラニル投与群は陽性対照である PB 投与群と類似した所見が認められたことから、シクロピラニルは肝薬物代謝酵素誘導剤であると考えられた。CAR 活性化物質である PB は最もよく知られた肝腫瘍プロモーターであり、CAR を媒介した肝細胞の増殖により、肝腫瘍が誘発される可能性が報告されている。マウスを用いた 78 週間発がん性試験［８.（３）］における肝細胞腺腫の発生頻度増加は、シクロピラニル原体の PB 様作用が関連している可能性が考えられた。（参照 2、45）

表 43　肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）で認められた影響

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">投与日数</th></tr>
<tr><th>3 日</th><th>7 日</th><th>14 日</th><th>28 日</th></tr>
<tr><td rowspan="2">シクロピラニル</td><td>7,000 ppm</td><td>・肝絶対重量増加*
・肝 PCNA 標識率増加**
・Cyp1a2 及び Cyp3a11 mRNA 増加**</td><td>・肝絶対*及び比**重量増加
・小葉中心性肝細胞肥大§1
・Cyp4a14 mRNA 増加**</td><td>・肝 PCNA 標識率増加*
・Cyp3a11 mRNA 増加**</td><td>・Cyp3a11 mRNA 増加**</td></tr>
<tr><td>2,800 ppm 以上</td><td>・肝比重量増加**
・Cyp2b10 mRNA 増加§2</td><td>・肝 PCNA 標識率増加*
・Cyp1a2**、Cyp2b10§2 及び Cyp3a11* mRNA 増加</td><td>・肝絶対及び比重量増加*
・小葉中心性肝細胞肥大§2
・Cyp1a2**及び Cyp2b10§2 mRNA 増加</td><td>・肝絶対及び比重量増加**
・小葉中心性肝細胞肥大§2
・Cyp1a2 **及び Cyp2b10§2 mRNA 増加</td></tr>
<tr><td>PB</td><td>500 ppm</td><td>・肝比重量増加##
・肝絶対重量増加#
・肝 PCNA 標識率増加##
・Cyp1a2#、Cyp2b10##及び Cyp3a11## mRNA 増加</td><td>・肝比重量増加##
・肝絶対重量増加#
・小葉中心性肝細胞肥大 a
・肝 PCNA 標識率増加##
・Cyp1a2、Cyp2b10 及び Cyp3a11 mRNA 増加##</td><td>・肝絶対及び比重量増加##
・小葉中心性肝細胞肥大⇑
・肝 PCNA 標識率増加##
・Cyp1a2、Cyp2b10 及び Cyp3a11 mRNA 増加##</td><td>・肝絶対及び比重量増加##
・小葉中心性肝細胞肥大⇑
・Cyp1a2、Cyp2b10 及び Cyp3a11 mRNA 増加##</td></tr>
</table>

Dunnett 多重比較検定法/Dunnett ノンパラメトリック多重比較検定法　*：p<0.05、**：p<0.01
Student の t 検定/Aspin-Welch 検定　#：p<0.05、##：p<0.01
Fisher の直接確率計算法　⇑：p<0.01
§1：統計学的有意差はないものの増加傾向を示した。
§2：2,800 ppm 投与群では統計学的有意差はないものの、増加傾向を示した。

（７）胚子への影響試験（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験［９.（２)］の用量設定試験において認められた生存胎児数の減少及び胚・胎児死亡率の増加について、胎児の死亡時期及び死亡メカニズムの解明を目的として、胚子への影響試験が実施された。Wistar-Imamichi ラット（対照群：一群雌 1～3 匹、シクロピラニル投与群：一群雌 2～4 匹、分解物 M7 投与群：一群雌 2 匹）の妊娠 6 日から最長で妊娠 13 日に強制経口投与（シクロピラニル投与群：原体：300 mg/kg 体重/日、分解物 M7 投与群：2.67 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）し、妊娠 11、12 及び 13 日に帝王切開し、胚子の外観等を観察して、シクロピラニル及び分解物 M7 のラット胚子への影響が検討された。また、*in vitro* で、ヘム生合成に関与する PPO に対する影響について検討がなされた。

シクロピラニル投与群において、妊娠 11 日に検体投与による影響は認められなかったが、妊娠 12 日に卵黄嚢及び胚子の血液循環の減少傾向、妊娠 13 日に卵

黄嚢及び胚子の血液循環の減少による白色化、胚子の頂殿長の減少及び胚子血液中の鉄染色陽性赤芽球の増加が認められた。分解物 M7 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。ラット肝ミトコンドリアをシクロピラニル存在下で 30 分間インキュベートする *in vitro* 試験が実施された。シクロピラニルに、10^{-9} mol/L（1 nmol/L）以上の濃度で用量依存的な活性阻害作用（IC_{50} 値：13.9 nmol/L）が認められた。

シクロピラニル原体は、ラット胎齢 11 日以降にラット胚子の PPO 活性を阻害し、造血機能を低下させることにより胚子の血液循環の低下及び貧血を誘発し、発育遅延及び死亡を惹起させることが示唆された。一方、分解物 M7 については、胚子死亡への関与はないものと考えられた。（参照 46）

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物及び分解物）

１．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（経口投与、代謝物 M1 及び分解物 M7）

代謝物 M1 及び分解物 M7 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 44 に示されている。（参照 2、47、48）

表 44　急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 M1 及び分解物 M7）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M1 (参照 47)	SD ラット[a] 雌 12 匹	／	>2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重:全例に軽度の体重減少及び自発運動低下 300 mg/kg 体重 : 2/6 例に僅かな体重増加抑制 2,000 mg/kg 体重で死亡例
分解物 M7 (参照 48)	SD ラット[b] 雌 9 匹	／	300～ 2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重:全例に自発運動低下 2,000 mg/kg 体重で全例死亡

／：実施されず
a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。
b：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

２．遺伝毒性試験（代謝物 M1 及び分解物 M7）

代謝物 M1（動物、植物及び土壌由来）及び分解物 M7（土壌及び水中由来）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 45 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、49、50）

表 45　遺伝毒性試験概要（代謝物 M1 及び分解物 M7）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M1 (参照 49)	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*urvA* 株)	46.9～1,500 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
分解物 M7 (参照 50)	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E.coli* (WP2*urvA* 株)	①②TA100、TA1537 株： 156～5,000 μg/プレート(-S9) 313～5,000 μg/プレート(+S9) TA98、TA1535、WP2*uvrA* 株： 313～5,000 μg/プレート(+/-S9) (いずれもプレインキュベーション法)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

３．情報調査及び定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価

代謝物 M1、M3、M4、M6、M8、M9、M10、M13、M14、M15 及び M18 について、国際機関等の評価文書、ファクトシート及びデータベースを情報源として、発がん性又は変異原性に関する既存情報の調査が実施された。その結果、いずれの代謝物についても情報は得られなかった。次に、Derek Nexus 6.1.0、Nexus 2.3.0[8] 又は CASE Ultra 1.8.0.1[9]による変異原性の QSAR 予測が実施された。その結果、いずれの代謝物についても、食品健康影響評価の観点において、シクロピラニルと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 2、51）

[8] 予測モデル：Derek KB 2020 1.0（変異原性）
[9] 予測モデル：GT1_BMUT 1.7.0.3.13514.500（変異原性）

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シクロピラニル」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ラニルを用いた植物代謝試験の結果、可食部における残留は微量であり、飼料として利用される部位において、主要成分として未変化のシクロピラニルのほか、10%TRR を超える代謝物として M2 が認められた。

シクロピラニル及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シクロピラニル及び代謝物 M1 はいずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

魚介類におけるシクロピラニルの最大推定残留値は 0.014 mg/kg であった。

^{14}C で標識したシクロピラニルを用いたラットにおける動物体内動態試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で 89.4%～93.1%、高用量投与群で 21.9%～33.8%であった。投与放射能は低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。胆汁中排泄率は、投与後 48 時間で、低用量投与群では 24.9%TAR～34.9%TAR、高用量投与群では 7.24%TAR～11.8%TAR であった。残留放射能濃度は、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱に比較的高く認められた。糞中には未変化のシクロピラニルが認められたが、尿及び胆汁中には認められず、主な代謝物として尿中に M13、M15、M16、M17 及び M18 が認められた。そのほかに、尿、糞及び胆汁中に、M6、M8、M9 及び M14 が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。肝臓及び白色脂肪において、未変化のシクロピラニルが認められた。肝臓、腎臓、骨格筋、白色脂肪及び血漿中で比較的高い残留放射能成分として、代謝物 M8 及び M9 が認められ、そのほかに代謝物 M1、M3、M4、M6、M10、M14、M15、M16、M17 及び M18 が認められた。

各種毒性試験結果から、シクロピラニル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、腎臓（尿細管腔リポフスチン沈着等）及び脳（大脳神経網及び白質空胞化等：イヌ）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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加並びに膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度の増加傾向、雌で子宮角腺癌の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、それぞれの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。

植物代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 M2 が認められた。代謝物 M2 は M1 の配糖体であり、M1 はラットにおいても検出されていることから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をシクロピラニル（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 46 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある

毒性影響等は表 47 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 6 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 0.06 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、シクロピラニル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、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量の 60 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 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～27 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	60 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

表 46　各試験における無毒性量等及び最小毒性量

<table>
<tr><th>動物種</th><th>試験</th><th>投与量
(mg/kg 体重/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg 体重/日)</th><th>最小毒性量
(mg/kg 体重/日)</th><th>備考 1)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">ラット</td><td>90 日間亜急性毒性試験</td><td>0、200、1,300、8,500、20,000 ppm
雄:0、12.0、76.4、509、1,160
雌:0、14.5、88.9、560、1,320</td><td>雄：76.4
雌：88.9</td><td>雄：509
雌：560</td><td>雌雄：体重増加抑制等</td></tr>
<tr><td>2 年間慢性毒性/発がん性併合試験</td><td>0、200、2,000、6,000、20,000/10,000 ppm
発がん性試験群：
雄:0、8.22、81.8、246、842
雌:0、10.1、103、326、878
慢性毒性試験群：
雄：9.20、94.9、278、939
雌：11.9、118、364、1,160</td><td>雄：8.22
雌：10.1</td><td>雄：81.8
雌：103</td><td>雌雄：体重増加抑制、腎尿細管腔リポフスチン沈着等

(雄:精巣間細胞腫並びに膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度増加、雌：子宮角腺癌の発生頻度増加)</td></tr>
<tr><td>2 世代繁殖試験</td><td>0、125、250、500 ppm
P 雄：0、7.36、15.0、29.4
P 雌：0、8.9、17.4、35.1
F1 雄：0、9.12、18.5、36.6
F1 雌：0、10.3、21.1、41.3</td><td>親動物
P 雄：29.4
P 雌：35.1
F1 雄：36.6
F1 雌：41.3

児動物
P 雄：15.0
P 雌：17.4
F1 雄：18.5
F1 雌：21.1</td><td>親動物
P 雄：－
P 雌：－
F1 雄：－
F1 雌：－

児動物
P 雄：29.4
P 雌：35.1
F1 雄：36.6
F1 雌：41.3</td><td>親動物：毒性所見なし

児動物：低体重

(繁殖能に対する影響は認められない)</td></tr>
<tr><td>発生毒性試験</td><td>0、3、6、15、50</td><td>母動物：50
胎児：6</td><td>母動物：－
胎児：15</td><td>母動物：毒性所見なし
胎児：低体重

(催奇形性は認められない)</td></tr>
</table>

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
マウス	90 日間 亜急性毒性 試験	0、100、1,000、7,000 ppm 雄:0、13.0、131、881 雌:0、15.5、152、1,130	雄:13.0 雌:152	雄:131 雌:1,130	雄:腎尿細管好塩基性化 雌:Ret 増加等
	78 週間 発がん性 試験	0、70、700、2,800、7,000 ppm 雄:0、7.74、81.1、324、799 雌:0、7.39、76.6、314、808	雄:7.74 雌:7.39	雄:81.1 雌:76.6	雌雄:腎尿細管腔リポフスチン沈着等 (雄:肝細胞腺腫の発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、12、60、300	母動物:12 胎児:12	母動物:60 胎児:60	母動物:体重増加抑制 胎児:骨格変異(過剰肋骨) (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	0、400、4,000、40,000/20,000/8,000 ppm 雄:0、12.1、118、306 雌:0、13.6、133、345	雄:12.1 雌:13.6	雄:118 雌:133	雌雄:大脳神経網及び白質空胞化等
	1 年間慢性 毒性試験	0、70、240、850、3,000 ppm 雄:0、1.96、6.90、23.8、84.5 雌:0、2.10、7.34、25.4、87.9	雄:6.90 雌:25.4	雄:23.8 雌:87.9	雄:T.Chol 増加 雌:大脳神経網及び白質空胞化等
ADI			NOAEL:6 SF:100 ADI:0.06		
ADI 設定根拠資料			ラット発生毒性試験		

ADI:許容一日摂取量　NOAEL:無毒性量　SF:安全係数
－: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。

表 47　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	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/日)
ウサギ	発生毒性試験	0、12、60、300	母動物：60 母動物：体重減少及び摂餌量減少
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、400、4,000、40,000/20,000/8,000 ppm 雄：0、12.1、118、306 雌：0、13.6、133、345	雄：118 雌：133 雌雄：嘔吐
ARfD			NOAEL：60 SF：100 ARfD：0.6
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数
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/分解物略称＞

記号	略称	化　学　名
M1	4-OH Cyclopyranil (4-Hydroxy cyclopyranil)	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M2	Glucose conjugate of 4-OH Cyclopyranil	1-[3-chloro-4-(glucopyranosyl-2-oxy)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-*a*]pyridin-2-yl]-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M3	5-OH Cyclopyranil	1-(3-chloro-5-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M4	6-OH Cyclopyranil	1-(3-chloro-6-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M5	Cyclopyranil amide (シクロピラニルアミド)	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide
M6	Cyclopyranil BA	4-(4-chloro-3-{[5-(cyclopropylmethyl)amino-4-cyano]pyrazol-1-yl}-1*H*-pyrazol-5-yl)butanoic acid
M7	Amine (アミン)	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M8	4-OH Amine	5-amino-1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5- *a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M9	5-OH Amine	5-amino-1-(3-chloro-5-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5- *a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M10	6-OH Amine	5-amino-1-(3-chloro-6-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5- *a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M11	Amide (アミド)	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide
M12	Carboxylic acid	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid
M13	4-OH Amine BA	4-{4-chloro-3-[(5-amino-4-cyano)-1*H*-pyrazol-1-yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}-4-hydroxy)butanoic acid
M14	*cis*-4,5-diOH Cyclopyranil	*cis*-1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*] pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M15	*cis*-4,5-diOH Amine	*cis*-5-amino-1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M16	*trans*-4,5-diOH Cyclopyranil	*trans*-1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-*a*]pyridin-2-yl)-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M17	*trans*-4,5-diOH Amine	*trans*-5-amino-1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile
M18	*cis*-4,6-diOH Amine	*cis*-5-amino-1-(3-chloro-4,6-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
BBCH	**B**iologische **B**undesanstalt Bundessortenamt and **CH**emical industry ：植物成長の段階を表す
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CAR	Constitutively Active Receptor / Constitutive Androstane Receptor
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CNPase	2',3'-Cyclic Nucleotide 3'-Phosphodiesterase
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
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
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
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
Mon	単球数
Neu	好中球数
Olig2	Oligodendrocyte transcription factor 2

略称	名称
PB	フェノバルビタールナトリウム
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PPO	プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ
PT	プロトロンビン時間
QSAR	定量的構造活性相関
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	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
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
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 [栽培形態] 実施年度	分析 部位	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
						シクロピラニル		代謝物 M1[1)]		合量[2)]
						最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稲 [露地] 2019 年度	玄米	1	100[GR]	2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 [露地] 2019 年度	玄米	1	100[GR]	2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
					90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 [露地] 2020 年度	玄米	1	100[GR]	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 [露地] 2020 年度	玄米	1	100[GR]	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 [露地] 2020 年度	玄米	1	100[GR]	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 [露地] 2021 年度	玄米	1	100[GR]	2	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	籾米				89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	稲わら				89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

<table>
<tr><th rowspan="3">作物名
[栽培形態]
実施年度</th><th rowspan="3">分析
部位</th><th rowspan="3">試験
ほ場
数</th><th rowspan="3">使用量
(g
ai/ha)</th><th rowspan="3">回
数
(回)</th><th rowspan="3">PHI
(日)</th><th colspan="5">残留値(mg/kg)</th></tr>
<tr><th colspan="2">シクロピラニル</th><th colspan="2">代謝物 M1 1)</th><th>合量 2)</th></tr>
<tr><th>最高値</th><th>平均値</th><th>最高値</th><th>平均値</th><th>平均値</th></tr>
<tr><td rowspan="9">水稲
[露地]
2019 年度</td><td rowspan="3">玄米</td><td rowspan="9">1</td><td rowspan="9">100SC</td><td rowspan="9">2</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>75</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">籾米</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>75</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">稲わら</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>75</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="9">水稲
[露地]
2019 年度</td><td rowspan="3">玄米</td><td rowspan="9">1</td><td rowspan="9">100SC</td><td rowspan="9">2</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>74</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">籾米</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>74</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">稲わら</td><td>60</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>74</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">水稲
[露地]
2020 年度</td><td>玄米</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">100SC</td><td rowspan="3">2</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>籾米</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>稲わら</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">水稲
[露地]
2020 年度</td><td>玄米</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">100SC</td><td rowspan="3">2</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>籾米</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>稲わら</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">水稲
[露地]
2020 年度</td><td>玄米</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">100SC</td><td rowspan="3">2</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>籾米</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>稲わら</td><td>90</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td rowspan="3">水稲
[露地]
2021 年度</td><td>玄米</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">100SC</td><td rowspan="3">2</td><td>89</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>籾米</td><td>89</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
<tr><td>稲わら</td><td>89</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td><0.02</td></tr>
</table>

注) ・SC：フロアブル　GR：粒剤
・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。
1)：シクロピラニル換算値
2)：シクロピラニルの残留値（平均値）及び代謝物 M1 の残留値（平均値：シクロピラニル換算値）の合量

＜参照＞
1 食品健康影響評価について（2024 年 6 月 12 日付け消食基第 72 号）
2 シクロピラニルの試験成績の概要及び考察：協友アグリ株式会社、2024 年、一部公表
3 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Aerobic Flooded Soil（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
4 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Aerobic Soil（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
5 [14C]Cyclopyranil：Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
6 [14C]Cyclopyranil：Hydrolysis（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
7 [14C]Cyclopyranil：Photolytic Behavior in Water（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
8 シクロピラニル粒剤の土壌残留試験：株式会社エスコ、2021 年、未公表
9 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Rice（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
10 シクロピラニル（粒剤）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2021 年、未公表
11 シクロピラニル（フロアブル）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2021 年、未公表
12 シクロピラニル（粒剤）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2022 年、未公表
13 シクロピラニル（フロアブル）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2022 年、未公表
14 シクロピラニル（粒剤）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2022 年、未公表
15 シクロピラニル（フロアブル）の水稲への作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会（ほ場試験）、株式会社エスコ（残留分析）、2022 年、未公表
16 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Rats -Pharmacokinetics Experiment-（GLP 対応）：LSIM Safety Institute Corporation、2022 年、未公表
17 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Rats -Biliary excretion experiment-（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
18 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Rats -Tissue distribution experiment-（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
19 [14C]Cyclopyranil：Metabolism Study in Rats -Excretion experiment-（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
20 Cyclopyranil TG：Acute Oral Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute

of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
21 Cyclopyranil TG: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rat（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表
22 Cyclopyranil TG: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表
23 Cyclopyranil TG: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
24 Cyclopyranil TG: Chronic Toxicity Study in Dogs（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
25 Cyclopyranil TG: Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
26 Cyclopyranil TG: Carcinogenicity Study in Mice（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
27 Cyclopyranil TG: Reproduction Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表
28 Cyclopyranil TG: Teratogenicity Study in Rat（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
29 Cyclopyranil TG: Teratogenicity Study in Rabbits（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
30 Cyclopyranil TG: Bacterial Reverse Mutation Test（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2018 年、未公表
31 Cyclopyranil TG: Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2018 年、未公表
32 Cyclopyranil TG: Micronucleus Test in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
33 Cyclopyranil TG: Comet Assay in Rat（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
34 Cyclopyranil TG: Comet Assay in Rat Pancrea（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
35 Cyclopyranil TG：Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
36 Cyclopyranil TG：Acute Inhalation Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
37 Cyclopyranil TG：Skin Irritation Study in Rabbits（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
38 Cyclopyranil TG：Eye Irritation Study in Rabbits（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表

39 Cyclopyranil TG : Skin Sentitization Study in Guinea Pigs -Maximization Test-（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
40 シクロピラニル原体 : イヌ脳の病理組織学的変化に関する検討試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2021 年、未公表
41 Cyclopyranil TG: Study on the Mechanism of Toxicity in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
42 Cyclopyranil TG: Uterotrophic Bioassay in Ovariectomized Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
43 Cyclopyranil TG: Hershberger Bioassay in Rats（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
44 Cyclopyranil TG: Study on Hormone Analysis in Female Rats Subjected to the Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
45 Cyclopyranil TG: Study on Induction of Hepatic Enzyme in Mice（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2022 年、未公表
46 シクロピラニルのラット胚子への影響検討試験：鎌倉女子大学 家政学部 管理栄養学科、島根大学 研究・学術情報本部 総合科学研究支援センター 実験動物部門等、2022 年、未公表
47 代謝物 M1: Acute Oral Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：BoZo Research Center Inc.、2020 年、未公表
48 分解物 M7 のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
49 代謝物 M1: Bacterial Reverse Mutation Test（GLP 対応）：The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表
50 分解物 M7 の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：株式会社ビー・エム・エル、2004 年、未公表
51 Cyclopyranil 代謝物 11 種の情報調査及び *in silico* 評価 : 一般財団法人化学物質評価研究機構、2021 年、未公表

参　考

シクロピラニル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　令和７年１月 29 日～令和７年２月 27 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第三専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答
発がん性が認められても、「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」としていますが、「腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く」とした根拠・基準はあるのでしょうか？	本剤の評価においては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の有意な増加並びに膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度の増加傾向、雌で子宮角腺癌の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められましたが、本評価書 33 頁等に記載のとおり、原体等を用いた遺伝毒性試験については全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられ、腫瘍の発生機序はいずれも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ます。

※頂いたものをそのまま掲載しています。

農薬「シクロピラニル」評価書の変更点

修正箇所	第 978 回食品安全委員会資料 （変更後）	意見・情報の募集時の資料 （変更前）
8 ページ 表 3	K^{des}_{oc} 325～4<u>,</u>320	K^{des}_{oc} 325～4<u>.</u>320

※　修正箇所は、第 970 回会合資料におけるページ数、行数等
※　下線：修正部分