

農薬第一専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシクロキシジムに係る食品健康影響評価（平成 23 年 9 月 21 日付け厚生労働省発食安 0921 第 8 号）については、令和 8 年 3 月 11 日に開催された第 47 回農薬第一専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. シクロキシジムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

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

1) 募集期間

令和 8 年 5 月 19 日（火）開催の食品安全委員会（第 1025 回会合）の翌日の令和 8 年 5 月 20 日（水）から令和 8 年 6 月 18 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬第一専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書※

シクロキシジム

令和8年（2026年）5月

食品安全委員会農薬第一専門調査会

※ 本評価は評価書評価により実施した。

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	4
○ 食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿	7
○ 要 約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 物理的・化学的性状	11
8. 作用機序・海外登録状況等	11
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 植物、家畜等における代謝試験	12
(1) 植物代謝試験	12
(2) 家畜代謝試験	14
2. 動物体内動態試験	16
(1) ラット	16
3. 急性毒性試験（経口投与）	19
(1) 原体	19
(2) 代謝物	20
4. 各種毒性試験及び無毒性量	20
(1) 原体	20
(2) 代謝物	25
5. 遺伝毒性試験	27
(1) 原体	27
(2) 代謝物	28
III. 食品健康影響評価	31
・別紙1：代謝物略称	34
・別紙2：検査値等略称	35

· 参照 36

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	9月	21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0921第8号）、
2011年	9月	22日	関係書類の接受（参照2～4、6～9）
2011年	9月	29日	第401回食品安全委員会（要請事項説明）
2026年	3月	11日	第47回農薬第一専門調査会
2026年	5月	19日	第1025回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

(2024年6月30日まで)	(2026年1月6日まで)
山本茂貴（委員長）	山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）	祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）	頭金正博（委員長代理 第三順位）
香西みどり	小島登貴子
松永和紀	杉山久仁子
吉田 充	松永和紀

(2026年1月7日から)
祖父江友孝（委員長）

浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
 頭金正博 (委員長代理 第二順位)
 春日文子 (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専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
栗形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 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)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	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)	栗形麻樹子	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

(2016年3月31日まで)

・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
栞形麻樹子		
・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
		* : 2015年6月30日まで ** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

- ・幹事会
西川秋佳 (座長) 三枝順三 長野嘉介
納屋聖人 (座長代理) 代田眞理子 林 真
浅野 哲 清家伸康 本間正充*
小野 敦 中島美紀 與語靖洋
- ・評価第一部会
浅野 哲 (座長) 栗形麻樹子 平林容子
平塚 明 (座長代理) 佐藤 洋 本多一郎
堀本政夫 (座長代理) 清家伸康 森田 健
相磯成敏 豊田武士 山本雅子
小澤正吾 林 真 若栗 忍
- ・評価第二部会
三枝順三 (座長) 高木篤也 八田稔久
小野 敦 (座長代理) 中島美紀 福井義浩
納屋聖人 (座長代理) 中島裕司 本間正充*
腰岡政二 中山真義 美谷島克宏
杉原数美 根岸友恵 義澤克彦
- ・評価第三部会
西川秋佳 (座長) 加藤美紀 高橋祐次
長野嘉介 (座長代理) 川口博明 塚原伸治
與語靖洋 (座長代理) 久野壽也 中塚敏夫
石井雄二 篠原厚子 増村健一
太田敏博 代田眞理子 吉田 充

* : 2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

- ・幹事会
西川秋佳 (座長) 代田眞理子 本間正充
納屋聖人 (座長代理) 清家伸康 松本清司
赤池昭紀 中島美紀 森田 健
浅野 哲 永田 清 與語靖洋
小野 敦 長野嘉介
- ・評価第一部会
浅野 哲 (座長) 篠原厚子 福井義浩
平塚 明 (座長代理) 清家伸康 藤本成明
堀本政夫 (座長代理) 豊田武士 森田 健
赤池昭紀 中塚敏夫 吉田 充*
石井雄二
- ・評価第二部会
松本清司 (座長) 栗形麻樹子 山手丈至
平林容子 (座長代理) 中島美紀 山本雅子
義澤克彦 (座長代理) 本多一郎 若栗 忍

小澤正吾 久野壽也	増村健一	渡邊栄喜
・評価第三部会		
小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

浅野 哲* (座長)	小澤正吾	中島美紀
小野 敦 (座長代理**; 座長***)	栞形麻樹子	本間正充
美谷島克宏 (座長代理***)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀****		

* : 2021年6月30日まで
** : 2021年7月29日まで
*** : 2021年8月4日から
**** : 2021年8月4日から

(2024年3月31日まで)

小野 敦 (座長)	清家伸康
美谷島克宏 (座長代理 第一順位)	祖父江友孝
義澤克彦 (座長代理 第二順位)	平林容子
井上真奈美	堀本政夫
小澤正吾	本間正充
栞形麻樹子	與語靖洋
杉山圭一*	

* : 2023年9月30日まで

(2024年4月1日から)

義澤克彦 (座長)	佐藤 洋	本間正充
美谷島克宏 (座長代理)	杉山圭一*	與語靖洋
池原賢代	中島美紀	和田恵子
井上真奈美	平林容子	* : 2025年10月1日から
久米利明	堀本政夫	

<第 47 回農薬第一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）

小野 敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）

栗形麻樹子（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）

清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門
研究推進部研究推進室長）

要 約

シクロヘキサンジオン系の除草剤である「シクロキシジム」(CAS No. 101205-02-01)について、海外の評価機関(JMPR 及び EFSA)の作成した評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

シクロキシジム投与による、発がん性、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。最小毒性量で認められた主な影響は、体重(増加抑制)及び肝臓(TG 減少、重量増加等)に認められた。

各種評価結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をシクロキシジム、代謝物 J 及び K(酸化により代謝物 J 及び K に変換される代謝物を含む。)と設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、ラットを用いた 18 か月間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験の 7 mg/kg 体重/日と判断された。JMPR 及び EFSA のいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.07 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、シクロキシジム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等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 200 mg/kg 体重/日と判断された。JMPR では、当該無毒性量は妊婦又は妊娠している可能性のある女性が対象とされ、一般の集団に対しては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)の設定は必要ないと判断された。JMPR 及び EFSA のいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、JMPR における評価を妥当と判断し、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対する ARfD を 2 mg/kg 体重と設定し、一般の集団に対する ARfD は設定する必要がないと判断した。

なお、当該評価結果は、海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

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：シクロキシジム

英名：cycloxydim (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(5*RS*)-2-[(*EZ*)-1-(エトキシイミノ)ブチル]-3-ヒドロキシ-
5-[(3*RS*)-チアン-3-イル]シクロヘキサ-2-エン-1-オン

英名：(5*RS*)-2-[(*EZ*)-1-(ethoxyimino)butyl]-3-hydroxy-
5-[(3*RS*)-thian-3-yl] cyclohex-2-en-1-one

CAS (No.101205-02-1)

和名：2-[1-(エトキシイミノ)ブチル]-3-ヒドロキシ-

5-(テトラヒドロ-2*H*-チオピラン-3-イル)-2-シクロヘキセン-1-オン

英名：2-[1-(ethoxyimino)butyl]-3-hydroxy-

5-(tetrahydro-2*H*-thiopyran-3-yl)-2-cyclohexen-1-one

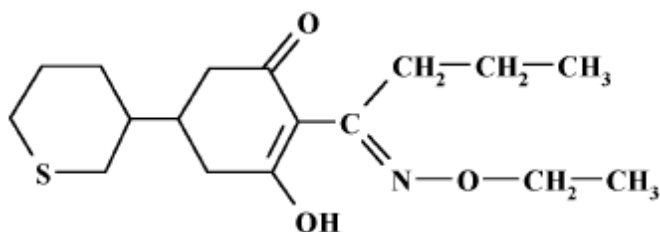
4. 分子式

$C_{17}H_{27}NO_3S$

5. 分子量

325.5

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 37.1~41.2°C
沸点	: 測定不能
密度	: 1.17 g/cm ³
蒸気圧	: 1.0×10 ⁻⁵ Pa (20°C) 2.2×10 ⁻⁵ Pa (25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 白色結晶、無臭
水溶解度	: 0.05 g/L (pH 4、20°C) 0.9 g/L (pH 7、20°C) 8 g/L (pH 9、20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 3.09 (pH 5、25°C) = 1.36 (pH 7、25°C) = -0.42 (pH 9、25°C)
解離定数	: 4.17 (20°C) 4.04 (25°C)

(参照 4、5)

8. 作用機序・海外登録状況等

シクロキシジムは、イネ科雑草防除に使用されるシクロヘキサジオン系除草剤であり、アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害し、脂肪酸の生合成を抑制することにより作用すると考えられている。シクロキシジムは、同等の除草活性を持つ光学異性体 (*R*体及び*S*体) の混合物 (ラセミ体) である。また、幾何異性体である(*E*)及び(*Z*)-シクロキシジムの混合物であり、原体には(*E*)-シクロキシジムが 99%以上含有されている (*E:Z*比=99.2:0.8)。

国内では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。海外では、EU (フランス等) で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 及び EFSA の評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3～9)

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）からシクロキシジムの濃度（mg/kg 又は µg/g）に換算した値として示した。

代謝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。

なお、基準値はシクロキシジム（遊離酸）として設定されているが、各種試験はシクロキシジム（遊離酸）及びシクロキシジム（Na 塩）を用いて実施されている。

1. 植物、家畜等における代謝試験

(1) 植物代謝試験

① 一次作物

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

表 1 植物代謝試験の概要及び結果（一次作物）（%TRR）

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
てんさい	生育期処理 (3 葉期) 0.2 kg ai/ha 処理 0、7、22、 46、77 ^a 及び 119 ^a 日(地上部) 又は 22、46、77 及び 119 日(根 部)後採取	地上部	0.13～ 8.48	シクロキシジム(～3.8)、A(～ 72.4)、B(～20.0)、D(～2.2)、 E(～2.0)、G(～10.8)、H(～ 5.5)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		根部	0.015～ 0.31	—	
	生育期処理 (7～8 葉期) 0.65 kg ai/ha 処理 1 及び 94 日 後採取	地上部	2.24～ 24.0	A(2.1～31.6)、B(0.7～16.1)、 D(13.9～18.9)、E(5.2～ 11.4 ^b)、F(11.4 ^b ～13.7)、J(5.7 ～7.1)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		根部	0.116～ 3.98	A(7.3～60.1)、B(1.8～17.8)、 D(0.7～14.5)、E(4.7～9.8 ^b)、 F(1.0～9.8 ^b)、J(0.8～8.8)	
だいず	生育期処理 (莢形成期) 0.2 kg ai/ha 処理 0 及び 7 日 (植物体)、45 日 (茎葉部及び種実) 後採取	植物体	8.47～ 11.1	シクロキシジム(～12.6)、 A(48.7～72.3)、B(～3.8)、 E(0.8～3.2)、G(0.5～3.5)、 H(～1.7)、I(3.5) ^c 、J(2.1) ^c	JMPR (2012) EFSA (2010)
		茎葉部	12.5	A(10.4)、D(1.8)、E(2.0)、 G(7.7)、H(2.6)、I(13.0)、 J(7.7)、M(2.1)	

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照		
	生育期処理 (3葉期) 0.2 kg ai/ha 処理 0 及び 35 日 (植物体)、71 日 (茎葉部及び種実) 後採取	種実	20.0	A(11.9)、B(1.2)、D(3.2)、 E(0.9)、G(18.5)、H(4.7)、 M(6.4)、N(4.5)、P(4.4)、 Q(4.5)			
		植物体	3.27~ 43.7	シクロキシジム(~0.2)、A(21.4 ~80.4)、B(~4.9)、D(0.9~ 1.8)、E(~1.2)、G(2.0~2.2)、 M(~3.4)			
		茎葉部	0.76	—			
		種実	2.30	A(18.3)、B(3.0)、D(0.9)、 G(4.8)、M(8.7)、N(11.3)			
	生育期処理 (2葉期) 0.2 kg ai/ha 処理 0、7、14、 21 及び 40 日(植 物体)、82 日(葉 部、茎部、さや 及び種実)後採取	植物体	0.72~ 16.6	シクロキシジム(~0.7)、A(1.5 ~87.9)、B(~2.4)、D(~5.1)、 E(~0.9)、G(~1.8)			
		葉部	5.63	A(4.8)、D(2.1)、E(1.1)、 G(5.2)			
		茎部	0.31	—			
		さや	0.53	—			
		種実	0.46	A(17.0)、B(2.6)、E(0.7)、 G(6.3)、M(8.9)、N(12.0)			
	生育期処理 (開花期) 1 kg ai/ha 処理 69 日後採取	茎葉部	91.0	A(10.6)、B(3.5)、D(1.8)、 E(1.8)、G(3.6)、I(19.0)、 J(9.1)			
		種実	38.4	A(26.8)、B(7.2)、D(0.2)、 E(0.1)、G(1.7)、H(0.8)、 M(21.8)、N(15.1)、P(0.1)、 Q(0.7)			
	とうもろ こし	生育期処理 (4~5葉期) 0.4 kg ai/ha 処理 72 日(飼 料)、96 日(穀 粒、わら、外皮 及び穂軸)後採取	飼料	31.4		A(4.3)、B(3.6)、D(11.5)、 E(7.4)、G(4.1)、I(7.5)、J(4.1)	JMPR (2012) EFSA (2010)
			穀粒	0.123		A(0.6)、B(0.4)、D(0.5)、 E+O(1.0)、G(0.3)、H(0.2)、 P/Q(0.8)	
わら			0.168	D(1.8)、E(2.5)、G(1.3)、 I+J(8.7)			
外皮			0.118	ND			
穂軸			0.060	—			
生育期処理 (開花期) 0.8 kg ai/ha 処理 54 日後採取		穀粒	4.93	A(10.6)、B(7.0)、D+H(14.2)、 E(5.2)、G(4.8)、O(7.7)、 P/Q(4.8)			
		わら	13.0	A(1.6)、D(7.3)、E(9.8)、 G(4.8)、I(6.9)、J(6.0)			
		外皮	9.48	A(1.1)、B(0.8)、D(7.9)、 E(5.3)、G(13.5)、I(3.5)、 J(3.7)、P/Q(9.4)			

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
		穂軸	4.30	A(0.6)、B(0.5)、D(5.3)、E(3.8)、G(5.0)、I(4.7)、J(3.6)、P/Q(7.6)	

・被験物質が遊離酸であるか Na 塩であるかは、参照した資料に記載がなかった。

－：記載なし、ND：検出されず

a：残留放射能の測定のみ

b：処理 1 日後に採取した試料について、ピークの重複による代謝物 E 及び F の合計値。

c：処理 7 日後に採取した試料の値

② 後作物

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。

表 2 植物代謝試験の概要及び結果（後作物）（%TRR）

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分	参照
だいこん	土壌処理 0.65 kg ai/ha 処理 30、120 又は 365 日後には種、 成熟後採取	根部	0.003～ 0.032	A(～6.3)、B(～2.9)、 J(～9.8)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		葉部	0.003～ 0.050	A(～12.5)、B(～1.9)、 J(10.0)	
レタス	土壌処理 0.65 kg ai/ha 処理 30、120 又は 365 日後に植付け、 成熟後採取	茎葉部	0.003～ 0.051	A(～16.1)、B(～13.1)	JMPR (2012) EFSA (2010)
小麦	土壌処理 0.65 kg ai/ha 処理後 80、120 又は 365 日後には種、 成熟後 ^a 採取	飼料	0.008～ 0.031	A(2.4)、J(4.8～26.5)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		わら	0.059～ 0.139	D(16.1)、G(20.2)、 J(5.9～10.6)	
		もみ殻	0.044～ 0.143	G(5.8)、J(12.1)	
		穀粒	0.014～ 0.098	ND	

・被験物質が遊離酸であるか Na 塩であるかは、参照した資料に記載がなかった。

ND：検出されず

a：飼料は、は種 53～70 日後の未成熟状態で採取された。

(2) 家畜代謝試験

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。

表3 家畜代謝試験の概要及び結果 (%TRR)

家畜名	投与条件	部位	総残留放射能 (µg/g)	認められた成分	参照
泌乳ヤギ	シクロキシジム a、 15 mg/kg 飼料、7日間経口投与、1日2回採取(乳汁)、最終投与24時間後採取(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)	乳汁	0.023	A(14.8)、D(16.4)、H(0.5)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		肝臓	0.076	シクロキシジム(10.8)、A(8.1)、B(0.6)、C(0.5)、D(1.8)、H(2.0)	
		腎臓	0.062	A(12.4)、D(4.1)	
		筋肉	0.006	—	
		脂肪	0.005	—	
	代謝物 A、 4 mg/kg 体重/日相当、5日間カプセル経口投与、1日2回採取(乳汁)、最終投与24時間後採取(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)	乳汁	0.09~0.12	A(23.1)、B(2.7)、D(22.8)、E(5.0)、G(7.8)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		肝臓	0.46	A(21.7)、D(9.9)	
		腎臓	0.52	—	
		筋肉	0.04	—	
		大網脂肪	0.04	—	
		背部脂肪	0.04	—	
	代謝物 M、 12 mg/kg 飼料、9日間経口投与、1日2回採取(乳汁)、最終投与23時間後採取(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)	乳汁	0.020	L(3.8)、M(33.9)、O(8.4)、P(6.1)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		肝臓	0.203	L(17.4)、M(10.6)、P(2.1)	
		腎臓	0.259	L(25.3)、M(37.8)、P(3.1)	
		筋肉	0.025	L(4.3)、M(35.1)、O(3.7)、P(12.7)	
脂肪		0.024	L(10.7)、M(30.9)、O(3.8)		
産卵鶏	シクロキシジム a、 12 mg/kg 飼料、10日間経口投与、1日2回採取(卵)、最終投与後23時間以内採取(肝臓、筋肉及び脂肪)	卵 ^b	0.121	シクロキシジム(3.4)、A(30.9)、B(6.4)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		肝臓	0.281	シクロキシジム(1.7)、A(7.4)、B(0.6)、F(1.0)	
		筋肉	0.053	シクロキシジム(0.5)、A(3.0)、B(0.9)	
		脂肪	0.051	A(18.0)、B(0.4)、F(0.7)	
	代謝物 A、 50 mg/kg 飼料相当、7日間カプセル経口投与、投与5日後採取(卵)、最終投与6時間後採取(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪+皮膚)	卵	0.08 ^c	A(41.4)、B(8.8)、G(5.5)	JMPR (2012) EFSA (2010)
		肝臓	0.57	A(32.7)、B(5.3)、D(16.6)、G(24.3)	
		腎臓	0.99	—	
		筋肉	0.10	—	
		脂肪+皮膚	0.15	—	

家畜名	投与条件	部位	総残留放射能 (µg/g)	認められた成分	参照
	代謝物 M、 12 mg/kg 飼料、11 日間 強制経口投与、1 日 2 回 採取(卵)、最終投与 23 時 間後採取(肝臓、筋肉及び 脂肪)	卵	0.066	L(50.7)、M(14.7)	JMPR (2012) EFSA (2010)
肝臓		0.110	L(19.4)、M(24.4)		
筋肉		0.028	L(21.9)、M(23.7)		
脂肪		0.017	L(21.0)、M(29.0)		

- : 記載なし

a : 遊離酸であるか Na 塩であるかは、参照した資料に記載がなかった。

b : 投与 6~10 日のプール試料

c : 投与 2~7 日の投与 48 時間後に採取した試料の平均値

2. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に標識されたシクロキシジム（遊離酸）を 10 mg/kg 体重（以下、[2.(1)]において「低用量」という。）若しくは 300 mg/kg 体重（以下、[2.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与若しくは 7 日間反復経口投与又は標識されたシクロキシジム（Na 塩）を低用量で単回経口投与若しくは静脈内投与して、血中濃度推移試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。（参照 3、5、6）

表 4 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口		単回静脈内		反復経口		単回経口		反復経口	
投与量		10 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重/日		300 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	遊離酸	5	5	/	/	2	5	7	5	2	7
	Na 塩	0.5	1.0	0.08	0.08	/	/	/	/	/	/
C _{max} (µg/g)	遊離酸	5.03	6.82	/	/	5.5	6.8	276	297	239	263
	Na 塩	8.35	9.26	33.5	39.5	/	/	/	/	/	/
AUC (hr·µg/mL)	遊離酸	69.8	111	/	/	130	202	4,730	5,720	6,370	7,200
	Na 塩	68.1	108	63.3	97.0	/	/	/	/	/	/

/ : 未実施

高用量群の AUC は低用量群に比べ、投与量比を超えて高かった。

また、シクロキシジム経口投与後の吸収は速やかで、投与後 48 時間以内に 95%を超えて吸収された。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に標識されたシクロキシジム（遊離酸）を低用量で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

体内に広く分布することが認められ、残留放射能は肝臓及び腎臓で血漿より高く認められたが、最終投与 72 時間後の、ほぼ全ての臓器及び組織中の残留放射能濃度は 1 µg/g 以下であった。生体での蓄積性は認められなかった。

（参照 3、5、6）

③ 代謝

血漿中濃度推移試験 [2.(1)①] で得られた肝臓及び腎臓並びに排泄試験 [2.(1)④] で得られた投与後 24 時間の尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓及び腎臓中の代謝物は表 5、尿及び胆汁中の代謝物は表 6 に示されている。

未変化のシクロキシジムは肝臓及び胆汁中に多く認められた。主要代謝物として、臓器及び尿中では代謝物 A 及び D が、胆汁中では代謝物 A (E を含む) 及び F が認められ、これらのほかに代謝物 B 及び G が認められた。

ラットにおける主要代謝経路は、①硫黄の酸化による代謝物 A の生成、それに続く代謝物 B 又は N-脱エトキシル化による代謝物 D の生成、代謝物 B 及び D のスルホン化による代謝物 E の生成、②N-脱エトキシル化による代謝物 C の生成、それに続くスルホン化による代謝物 D の生成、③N-脱エトキシル化及びベックマン転位による代謝物 F の生成、それに続くスルホン化による代謝物 G の生成であると考えられた。（参照 3、5、6）

表 5 肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	試料	性別	シクロキシジム	代謝物
反復経口	10 mg/kg 体重/日 (遊離酸)	肝臓	雄	18.6	A(30.2)、D(3.6)
			雌	16.0	A(26.6)、D(5.1)
		腎臓	— ^a	3.4	A+E(44.3)、D(6.1)、G(8.8)

^a : 雌雄のプール試料

表6 尿及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	試料	性別	シクロキシジム	代謝物
単回経口	10 mg/kg 体重 (遊離酸)	尿	雄	0.8 ^a	A+E(29.9)、D(12.9)、 G(7.4)
			雌	1.1 ^a	A+E(23.6)、D(9.9)、G(5.5)
		胆汁 ^b	雄	0.6	A+E(5.4)、D(1.7)、F(2.7)、 G+未同定成分(20.3)
				17.3	A+E(6.9)、D(1.0)、F(7.7)、 G+未同定成分(50.2)
			雌	0.8	A+E(3.5)、D(1.3)、F(3.0)、 G+未同定成分(14.2)
				19.6	A+E(11.5)、D(1.4)、 F(9.3)、G+未同定成分(39.2)
	10 mg/kg 体重 (Na 塩)	尿	雄	0.1	A+E(33.7)、B(0.7)、 D(10.5)、G(6.9)
			雌	1.6 ^a	A+E(21.4)、D(9.8)、G(4.5)
		胆汁 ^b	雄	2.0	A+E(14.5)、D(1.4)、 F(3.0)、G(7.0)
				18.8	A+E(34.3)、D(0.9)、 F(10.8)、G(13.7)
			雌	0.8	A+E(7.5)、D(1.8)、F(4.0)、 G(4.6)
				28.1	A+E(22.9)、D(0.7)、 F(18.2)、G(11.4)
300 mg/kg 体重 (遊離酸)	尿	雄	1.3 ^a	A+E(46.7)、D(6.5)、G(4.5)	
		雌	0.5	A+E(40.5)、B(0.4)、 D(5.5)、G(4.5)	
反復経口	10 mg/kg 体重/ 日 (遊離酸)	尿	雄	0.7	A+E(43.8)、B(1.2)、 D(5.2)、G(3.6)
			雌	2.0 ^a	A+E(24.1)、D(7.7)、G(3.8)
静脈内	10 mg/kg 体重 (Na 塩)	尿	雄	0.3	A+E(28.9)、B(0.5)、 D(8.4)、G(4.5)
			雌	0.9 ^a	A+E(18.4)、D(8.1)、G(5.2)

a : シクロキシジム、代謝物 B 及び未同定成分の合算値

b : 酵素処理 (β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ) 前後の分析値を示す。上段は処理前、下段は処理後。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に標識されたシクロキシジム (遊離酸) を低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは低用量で反復経口投与 (非標識シクロキシジムを 14 日間投与後、標識されたシクロキシジムを単回投与)、又は標識されたシクロキシジム (Na 塩) を低用量で単回経口投与若しくは静脈内投与して、排泄試験が実施された。

遊離酸及び Na 塩いずれにおいても、性別及び投与量に関わらず主に尿中に排泄され、投与後 120 時間以内に、73%TAR～86%TAR が尿中に、12%TAR～26%TAR が糞中に排泄された。（参照 3、5、6）

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、標識されたシクロキシジム（遊離酸）を低用量若しくは高用量で単回経口投与又は標識されたシクロキシジム（Na 塩）を低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 時間以内に、55%TAR～66%TAR が胆汁中に排泄された。胆汁中排泄より糞中排泄の割合が低い傾向にあり、胆汁中に排泄された投与放射能の一部は腸肝循環したのち、主に尿中へ排出されることが示唆された。（参照 3、5、6）

3. 急性毒性試験（経口投与）

（1）原体（遊離酸）

シクロキシジム（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

試験の結果については表 8 に示されている。

表 8 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	4,420	3,830	投与量：1,210、2,150、3,830 及び 5,000 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重以上投与群： 呼吸困難、無気力、異常姿勢、よろめ き歩行、筋弛緩、筋麻痺、振戦、痙 攣、痙性歩行、立毛、脱水症状、流 涎、流涙及び全身状態悪化(投与 30 分～ 5 時間後)	JMPR (2009) EFSA (2010)
	3,940		雌雄：3,830 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 3～7 日後)	

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
NMRI マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：1,470、2,150、3,160、3,900 及び 5,000 mg/kg 体重 1,470 mg/kg 体重以上投与群： 呼吸困難、無気力、異常姿勢、よろめ き歩行、筋麻痺、疼痛反射消失、麻薬 様状態、痙攣、立毛、不安定、及び全 身状態悪化(投与 30 分～1 日後)	JMPR (2009) EFSA (2010)
	>5,000		雄：5,000 mg/kg 体重で死亡(投与 1 日 以内)	

(2) 代謝物

試験の結果については表 9 に示されている。

表 9 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物 M）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状等	参照
代謝物 M	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	JMPR (2009) EFSA (2010)

4. 各種毒性試験及び無毒性量

(1) 原体

① ラット

試験の概要及び無毒性量等については表 10 に示されている。

表 10 各種毒性試験の概要及び無毒性量（ラット）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
			JMPR (2009)	EFSA (2010)
28日間亜急性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、300、1,000、3,000、9,000 ppm 雄：0、32、102、272、683 雌：0、35.3、106、252、678	雄：272 雌：106 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少	雄：272 雌：106 雌雄：肝比重量増加、体重増加抑制、摂餌量減少
90日間亜急性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、30、100、300、900、2,700 ppm 雄：0、2.2、7.3、22、72、178 雌：0、3.2、10、28、74、201	雄：22 雌：28 雌雄：ALT 増加 雌：Cre 増加	雄：22 雌：28 雌雄：ALT 増加 雌：Cre 増加
18か月間慢性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 20 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、100、400、1,600、2,700 ppm 0、7、28、103、171	7 <u>ADI</u> 雌雄：体重減少、体重増加抑制 雌：TG 減少	7 <u>ADI</u> 雌雄：体重減少、体重増加抑制、Cre 増加 雌：TG 減少
2年間発がん性試験	Wistar ラット 雌雄各 50 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、100、400、1,600 ppm 0、6.4、26.4、99.2	7 <u>ADI</u> 雌：体重減少、TG 減少 (発がん性は認められない)	7 <u>ADI</u> 雌：体重減少、TG 減少 (発がん性は認められない)

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
			JMPR (2009)	EFSA (2010)
2世代繁殖試験	Wistar ラット 雌雄各 24 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、100、400、 1,600 ppm	親動物：9.7 児動物：38	親動物：9.7 児動物：38
		0、9.7、38、129	親動物：体重減少、 体重増加抑制、摂餌 量減少 児動物：生存児数減 少、低体重、発育遅 延(耳道開通及び眼瞼 開裂遅延)(F ₁ 世代の み)、握り反射低下(F ₁ 世代のみ) (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物：体重減少、 体重増加抑制、摂餌 量減少 児動物：生存児数減 少、低体重、発育遅 延(耳介開展、耳道開 通及び眼瞼開裂遅 延)(F ₁ 世代のみ)、握 り反射低下(F ₁ 世代の み) (繁殖能に対する影響 は認められない)
発生毒性試験 ①	Wistar ラット 雌 25 匹	強制経口投与 (Na 塩) 0、100、200、 400 (妊娠 6～15 日)	母動物：200 胎児：200 ARfD 母動物：体重減少、 体重増加抑制、摂餌 量減少 胎児：低体重、骨化 遅延(椎骨、胸骨分 節)、胸椎椎体：ダン ベル状又は二分 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 ARfD 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 胎児：低体重、骨化 遅延(胸椎、胸骨分 節)、胸椎椎体：ダン ベル状又は二分 (催奇形性は認めら れない)
発生毒性試験 ② ^a	Wistar ラット 雌 25 匹	強制経口投与 (Na 塩) 0、200、400、 600、800 (妊娠 6～15 日)	母動物：200 母動物：無機リン、 RBC、Hb 及び Ht 減 少	母動物：200 母動物：摂餌量減 少、体重減少、体重 増加抑制、無機リ ン、RBC、Hb 及び Ht 減少

a：母動物に毒性を示す用量を決定するため、発生毒性試験①の補足試験として実施されており、胎児の詳細な観察は行われていない。

② マウス

試験の概要及び無毒性量については表 11 に示されている。

表 11 各種毒性試験の概要及び無毒性量（マウス）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
			JMPR (2009)	EFSA (2010)
28 日間亜急性毒性試験①	B6C3F1 マウス 雌雄各 10 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、300、1,000、3,000、9,000 ppm	雄：189 ^a 雌：218 ^a 雌雄：Chol 減少 雄：肝比重量 ¹ 増加	雄：189 雌：218 雌雄：Chol 減少 雄：肝比重量増加
		雄：0、59、189、462、1,008 雌：0、63、218、591、1,177		
28 日間亜急性毒性試験②	B6C3F1 マウス 雌雄各 10 匹	飲水投与 (Na 塩) 0、30、100、300、900 ppm	雄：0、7.3、22.5、68.3、204 雌：0、8.8、28.3、82.3、242	雄：22.5 雌：82.3 雌雄：肝絶対(雄)及び比重量増加 雄：LDH 減少
		雄：0、7.3、22.5、68.3、204 雌：0、8.8、28.3、82.3、242		
2 年間発がん性試験	B6C3F1 マウス 雌雄各 50 匹	飲水投与 (Na 塩) 10、20、60、240 ppm 1.3、3.0、8.4、32	32 毒性所見なし ^b	32 毒性所見なし

^a：28 日間亜急性毒性試験①及び②において、評価に使用可能な生化学的パラメータの結果が限られていたことから、両試験を総合して評価された。

^b：本試験における投与量は用量設定試験における NOAEL (1,000 ppm) よりもはるかに低いことから、本試験は発がん性を評価するに当たり不十分であるとされた。

③ イヌ

試験の概要及び無毒性量については表 12 に示されている。

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 12 各種毒性試験の概要及び無毒性量（イヌ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
			JMPR (2009)	EFSA (2010)
90 日間亜急性毒性試験	ビーグル犬 雌雄各 4 匹	混餌投与 (Na 塩) 0、60、300、1,500、7,500 ppm	50 雌雄：RBC 及び Alb 減少、血小板、ハインツ小体及び ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 雄：Ret、顆粒球、MCH 及び MCV 増加、カリウム減少 雌：Glob 増加	雄：10 雌：50 雌雄：ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 雌：RBC 及び Alb 減少、ハインツ小体、MCH、MCV 及び Glob 増加、血小板増加
		0、2、10、50、250		
1 年間慢性毒性試験	ビーグル犬 雌雄各 6 匹	混餌投与 (Na 塩) 0、400、1,600、6,400 ppm	12 雌雄：ハインツ小体増加 雄：肝絶対及び比重量増加、ALP 増加、Alb 減少	12 雌雄：血小板及びハインツ小体増加 雄：肝絶対及び比重量増加、ALP 増加、Alb 減少
		0、12、49、206		

④ ウサギ

試験の概要及び無毒性量については表 13 に示されている。

表 13 各種毒性試験の概要及び無毒性量（ウサギ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
			JMPR (1992、2009)	EFSA (2010)
発生毒性試験	ヒマラヤウサギ 雌 15 匹	強制経口投与 (Na 塩) 0、100、200、400 (妊娠 6～18 日)	母動物：100 胎児：200 ARfD 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制 胎児：着床数減少、生存胎児数減少、胸骨分節非対称及び癒合 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：200 ARfD 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制 胎児：着床数減少、生存胎児数減少、屈曲肢、胸骨分節非対称及び癒合 (催奇形性は認められない)

(2) 代謝物

① ラット

試験の概要及び無毒性量については表 14 に示されている。

表 14 各種毒性試験の概要及び無毒性量（ラット）

被験物質	試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等	
				JMPR (2009)	EFSA (2010)
代謝物 J	28 日間 亜急性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	飲水投与 0、1,000、 3,000、6,000 ppm 雄：81.6、 240、441 雌：88.7、 293、561	雄：441 雌：561 毒性所見なし	雄：440 雌：560 毒性所見なし
代謝物 M	90 日間 亜急性毒性試験	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	混餌投与 0、50	50 毒性所見なし	50 毒性所見なし

JMPR 及び EFSA では、各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、ラットを用いた 18 か月間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験で得られた 7 mg/kg 体重/日と判断された。

シクロキシジム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、JMPR 及び EFSA では、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験で得られた 200 mg/kg 体重/日と判断された。JMPR 及び EFSA のいずれにおいても、シクロキシジムの急性毒性は低く、急性神経毒性を示す根拠は認められないと判断されていることを確認した。JMPR では、無毒性量は妊婦又は妊娠の可能性のある女性が対象とされ、一般の集団に対しては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) の設定は必要ないと判断された。

(参考)

・ ADI 及び ARfD の比較

	JMPR(2009)	EFSA(2010)
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL : 7 18 か月間慢性毒性試験(ラット)、 2 年間発がん性試験(ラット) SF : 100 ADI : 0.07	NOAEL : 7 18 か月間慢性毒性試験(ラット)、 2 年間発がん性試験(ラット) SF : 100 ADI : 0.07
ARfD (mg/kg 体重)	※妊婦又は妊娠している可能性のある女性 NOAEL : 200 発生毒性試験(ラット及びウサギ)	NOAEL : 200 発生毒性試験(ラット及びウサギ)
	SF : 100 ARfD : 2	SF : 100 ARfD : 2
	※一般の集団 設定の必要なし	

SF : 安全係数

5. 遺伝毒性試験

(1) 原体

試験の結果については表 15 に示されている。

表 15 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	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、A1537 株)	(Na 塩) ①20～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法) ②60～15,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	(遊離酸) 20～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	(Na 塩) ①1,750～20,000 µg/mL(+/-S9) ②5,000～12,500 µg/mL (+S9)	弱陽性 ^a	JMPR (2009) EFSA (2010)
	遺伝子突然変異試験①	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	(Na 塩) 5,000～40,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
	遺伝子突然変異試験②	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	(Na 塩) ①215～2,150 µg/mL ②100～4,640 µg/mL ③215～4,640 µg/mL	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	(Na 塩) 2,000～5,000 µg/mL	弱陽性 ^b	JMPR (2009) EFSA (2010)
	染色体異常試験②	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	(遊離酸) ①500～5,000 µg/mL ②16.6～1,670 µg/mL	弱陽性 ^b	JMPR (2009) EFSA (2010)
	UDS 試験①	ラット初代培養肝細胞	(Na 塩) 0.906～90.6 µg/mL	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
	UDS 試験②	ラット初代培養肝細胞	(遊離酸) 100~2,000 µg/mL	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	(Na 塩) 0、225、450、900 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 24 時間後採取。900 mg/kg 体重のみ投与 16 及び 48 時間後にも採取)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	(Na 塩) 0、500、1,700、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 6、24 及び 48 時間後採取)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 代謝活性化系存在下において、細胞毒性が認められる用量で弱陽性の結果が認められた。

b : 代謝活性化系非存在下において、細胞毒性が認められる用量で弱陽性の結果が認められた。

JMPR 及び EFSA では、マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる用量で弱い陽性が認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから、シクロキシジムに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断された。

(2) 代謝物

試験の結果については表 16 に示されている。

表 16 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果	参照
代謝物 A	<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	22.5~5,500 µg/プレート (+/-S9)(プレート法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果	参照
代謝物 I		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①21.2～5,300 µg/プレート(+/-S9)(プレート法) ②331～5,300 µg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
代謝物 J		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.4～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレート法) ②0.4～2,500 µg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	169 ～ 3,300 µg/mL(+/-S9)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞肺由来細胞 (V79)	～3,300 µg/mL(+/-S9)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
代謝物 M	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①22.2～5,550 µg/プレート(+/-S9)(プレート法) ②20～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	225～3,600 µg/mL	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞肺由来細胞 (V79)	①900～3,600 µg/mL(+/-S9) (4時間処理、18時間後標本作製) ②900～3,600 µg/mL(-S9) (18時間処理及び18時間後採取) 3,600 µg/mL(-S9) (18時間処理及び28時間後採取) 900～3,600 µg/mL(+S9) (4時間処理、28時間後採取)	陰性	JMPR (2009) EFSA (2010)

JMPR 及び EFSA では、代謝物 A、I、J 及び M について、実施した試験では全て陰性であった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

海外の評価機関（JMPR 及び EFSA）の作成した評価書等を用いて、農薬「シクロキシジム」の食品健康影響評価を実施した。

植物代謝試験の結果、主要代謝物として A、B、D、F、G、I、J、M 及び N が認められた。

家畜代謝試験の結果、主要代謝物として A 及び D が認められた。

ラットを用いた動物体内動態試験の結果、シクロキシジムの吸収は速やかであり、体内に広く分布することが認められた。主に尿中に排泄され、主要代謝物として、臓器及び尿中では代謝物 A 及び D が、胆汁中では代謝物 A（E を含む）及び F が認められた。

シクロキシジム投与による、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。最小毒性量で認められた主な影響は、体重（増加抑制）及び肝臓（TG 減少、重量増加等）に認められた。

農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質について、EFSA では、植物代謝試験の結果並びに分析法においてシクロキシジム及び生成された代謝物が代謝物 J 及び K 又はそのメチルエステルに変換されること、また、植物体内での広範な代謝により、動物体内動態試験では認められていない代謝物に家畜がばく露する可能性があることを考慮し、農産物及び畜産物でシクロキシジム（代謝物 J 及び K 又は代謝物 J 及び K のメチルエステルとして分析される代謝物を含む。）と設定された。JMPR においても、植物及び家畜代謝試験の結果並びに分析法においてシクロキシジム及び生成された代謝物が代謝物 J 及び K に酸化され、代謝物 J 及び K 又はそのメチルエステルとして分析されることを踏まえ、農産物及び畜産物でシクロキシジム並びに酸化により代謝物 J 及び K に変換される代謝物と設定された。これらの評価結果を総合的に検討した結果、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をシクロキシジム、代謝物 J 及び K（酸化により代謝物 J 及び K に変換される代謝物を含む。）と設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、ラットを用いた 18 か月間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験の 7 mg/kg 体重/日と判断された。JMPR 及び EFSA のいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、JMPR 及び EFSA における評価を妥当と判断し、0.07 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、シクロキシジム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等のうち最小値は、JMPR 及び EFSA では、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 200 mg/kg 体重/日と判断された。JMPR では、当該無毒性量は妊婦又は妊娠している可能性のある女性が対象とされ、一般の集団

に対しては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断された。JMPR 及び EFSA のいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、JMPR における評価を妥当と判断し、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対する ARfD を 2 mg/kg 体重と設定し、一般の集団に対する ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.07 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	18 か月間
(投与方法)	飲水

(ADI 設定根拠資料②)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	飲水

(無毒性量)	7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
※一般の集団	

ARfD	2 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口

(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	200 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ばく露量については、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。

当該評価結果は、海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

(参考)

・ ADI 及び ARfD の比較

	JMPR(2009)	EFSA(2010)
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL : 7 18 か月間慢性毒性試験(ラット)、 2 年間発がん性試験(ラット) SF : 100 ADI : 0.07	NOAEL : 7 18 か月間慢性毒性試験(ラット)、 2 年間発がん性試験(ラット) SF : 100 ADI : 0.07
ARfD (mg/kg 体重)	※妊婦又は妊娠している可能性のある女性 NOAEL : 200 発生毒性試験(ラット及びウサギ) SF : 100 ARfD : 2 ----- ※一般の集団 設定の必要なし	NOAEL : 200 発生毒性試験(ラット及びウサギ) SF : 100 ARfD : 2

SF : 安全係数

・ ばく露評価対象物質の比較

	JMPR(2012)	EFSA(2010)
農産物	シクロキシジム 酸化により代謝物 J 及び K に変換される代謝物	シクロキシジム 代謝物 J 及び K 又は代謝物 J 及び K のメチルエステルとして分析される代謝物
畜産物	シクロキシジム 酸化により代謝物 J 及び K に変換される代謝物	シクロキシジム 代謝物 J 及び K 又は代謝物 J 及び K のメチルエステルとして分析される代謝物

<別紙1：代謝物略称>

記号	略称	化学名
A	シクロキシジム-TSO	2-[1-(ethoxyimino)butyl]-3-hydroxy-5-(3-thianyl)-2-cyclohexen-1-one S-oxide
B	シクロキシジム-TSO ₂	2-[1-(ethylimino) butyl]-3-hydroxy-5-(tetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-2-cyclohexen-1-one S-dioxide
C	シクロキシジム-T1S	2-(1-iminobutyl)-3-hydroxy-5-(3-thianyl)-cyclohex-2-en-1-one
D	シクロキシジム-T1SO	2-(1-iminobutyl)-3-hydroxy-5-(3-thianyl)-cyclohex-2-en-1-one S-oxide
E	シクロキシジム-T1SO ₂	2-(1-iminobutyl)-3-hydroxy-5-(3-thianyl)-cyclohex-2-en-1-one S-dioxide
F	シクロキシジム-T2S	2-propyl-6-(3-thianyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-one
G	シクロキシジム-T2SO	2-propyl-6-(3-thianyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-one-S-oxide
H	シクロキシジム-T2SO ₂	2-propyl-6-(3-thianyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-one-S-dioxide
I	シクロキシジム-TGSO	3-(3-thianyl)-glutaric acid S-oxide
J	シクロキシジム-TGSO ₂	3-(3-thianyl)-glutaric acid S-dioxide
K	シクロキシジム-OH-TGSO ₂	3-(3-thianyl)-glutaric acid S-dioxide
L	シクロキシジム-5-OH-TS	2-[1-(ethoxyimino)butyl]-3,5-dihydroxy-5-(3-thianyl)-2-cyclohexen-1-one
M	シクロキシジム-5-OH-TSO	2-[1-(ethoxyimino)butyl]-3,5-dihydroxy-5-(3-thianyl)-2-cyclohexen-1-one S-oxide
N	シクロキシジム-5-OH-TSO ₂	2-[1-(ethoxyimino)butyl]-3,5-dihydroxy-5-(3-thianyl)-2-cyclohexen-1-one S-dioxide
O	シクロキシジム-5-OH-T1SO	2-(1-iminobutyl)-3,5-dihydroxy-5-(3-thianyl)-2-cyclohexen-1-one S-oxide
P	シクロキシジム-6-OH-T2SO	2-propyl-6-hydroxy-6-(3-thianyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-one S-oxide
Q	シクロキシジム-6-OH-T2SO ₂	2-propyl-6-hydroxy- (3-thianyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-4-one S-dioxide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
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
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)]
AUC	血中濃度・時間曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
EU	欧州連合
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 9 月 21 日付け厚生労働省発食安 0921 第 8 号）
3. JMPR ② : Pesticide residues in food – 2009 evaluations Part II Toxicological. (2009)
4. JMPR③ : Pesticide residues in food – 2012 Residue Evaluation. (2012)
5. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cycloxydim (2010)
6. Draft Assessment Report (DAR) “Cycloxydim” Volume 3 Annex B, B.7 (2006)
7. Draft Assessment Report (DAR) “Cycloxydim” Volume 3 Annex B, B.6 (2006)
8. Final addendum to the Draft Assessment Report (DAR) and Additional Report “Cycloxydim” Revised AR Volume 3 Annex B, B.6 (2010)