

## 農薬専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたシアナジンに係る食品健康影響評価(平成 24 年 7 月 12 日付け 24 消安第 1741 号、平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 19 号及び平成 28 年 10 月 11 日付け厚生労働省発生食 1011 第 4 号)については、平成 27 年 6 月 19 日に開催された第 47 回農薬専門調査会評価第一部会、平成 28 年 11 月 18 日に開催された第 59 回農薬専門調査会評価第一部会及び平成 28 年 12 月 21 日に開催された第 143 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

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

### 2. シアナジンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

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

#### 1) 募集期間

平成 29 年 1 月 17 日(火)開催の食品安全委員会(第 635 回会合)の翌日の平成 29 年 1 月 18 日(水)から平成 29 年 2 月 16 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

シアナジン

2017年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット①.....	11
① 吸収.....	11
② 分布.....	12
③ 代謝.....	13
④ 排泄.....	14
(2) ラット②.....	15
① 代謝.....	15
② 排泄.....	15
(3) ラット③.....	16
① 尿及び糞中代謝物.....	16
② 胆汁中代謝物.....	16
③ <i>In vitro</i> 代謝試験 ([tri- <sup>14</sup> C]シアナジン及び[tri- <sup>14</sup> C]代謝物 J).....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) とうもろこし.....	17
(2) 小麦及びばれいしょ.....	18
(3) 春小麦.....	20
(4) ねぎ.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸着試験.....	22

4. 水中運命試験	23
(1) 加水分解試験	23
(2) 水中光分解試験	23
5. 土壌残留試験	24
6. 作物等残留試験	24
(1) 作物残留試験	24
(2) 畜産物残留試験	24
① ブタ及びニワトリ	24
② 泌乳牛	25
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
(1) モルモット (原体)	29
(2) ウサギ (製剤) <参考資料>	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	29
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③	30
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④<参考資料>	30
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①	31
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②	31
(7) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	32
(8) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M) <一部参考資料>	33
(10) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G) <一部参考資料>	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ①	34
(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ②	34
(3) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	37
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	37
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	37
(5) 発生毒性試験 (ラット) ③	38
(6) 発生毒性試験 (ラット) ④	38

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	40
13. 遺伝毒性試験 .....	40
14. その他の試験 .....	42
(1) エストロゲン作用に関する試験 .....	42
(2) エストロゲン及び抗エストロゲン作用に関する試験 .....	42
 III. 食品健康影響評価 .....	 44
・ 別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	50
・ 別紙2: 検査値等略称 .....	51
・ 別紙3: 作物残留試験成績 .....	52
・ 参照 .....	53

## <審議の経緯>

### ー清涼飲料水関係ー

- 1983年 3月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照 2）  
（シアナジンを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第 1 回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第 6 回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第 22 回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受（参照 3）
- 2013年 4月 15日 第 471 回食品安全委員会（取り下げについて説明）

### ーポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 4）
- 2012年 7月 12日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24 消安第 1741 号）
- 2012年 7月 18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 0718 第 19 号）、関係書類の接受（参照 5～9）
- 2012年 7月 23日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 6月 19日 第 47 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 12月 16日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ねぎ）
- 2016年 10月 5日 追加資料受理（参照 12）
- 2016年 10月 11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 1011 第 4 号）
- 2016年 10月 18日 関係書類の接受（参照 13～15）
- 2016年 10月 25日 第 627 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 11月 18日 第 59 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 12月 21日 第 143 回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 1月 17日 第 635 回食品安全委員会（報告）

**<食品安全委員会委員名簿>**

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

**<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

(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)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

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

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・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)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩

納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

**<第 59 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	藤本成明
------	------

**<第 143 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

## 要 約

トリアジン系の除草剤である「シアナジン」(CAS No. 21725-46-2)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(春小麦、ねぎ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シアナジン投与による影響は、主に体重(増加抑制)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で乳腺腺癌の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母毒性が認められる用量で胎児に外表奇形、内臓奇形及び骨格奇形が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシアナジン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.053 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0.00053 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、シアナジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量について、ラットを用いた発生毒性試験④において無毒性量が得られなかったが、より低用量で実施されたラットを用いた発生毒性試験①において無毒性量4.5 mg/kg 体重/日が得られていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数100で除した0.045 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：シアナジン

英名：cyanazine (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-(4-クロロ-6-エチルアミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)  
-2-メチルプロピオノニトリル

英名：2-(4-chloro-6-ethylamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)  
-2-methylpropionitrile

#### CAS (No.21725-46-2)

和名：2-[[4-クロロ-6-(エチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]  
アミノ]-2-メチルプロパンニトリル

英名：2-[[4-chloro-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]  
amino]-2-methylpropanenitrile

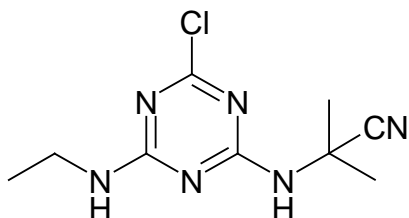
### 4. 分子式

$C_9H_{13}ClN_6$

### 5. 分子量

240.70

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シアナジンは Degussa 社及びシエルグループにより開発されたトリアジン系の除草剤であり、緑色植物の光合成を阻害することにより作用するものと考えられている。

国内では、1983年に初回農薬登録されており、海外では、豪州においてばれいし

よ、豆類等に基準値が設定されている。

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。また、飼料中の残留基準の設定が要請されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ねぎ）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物は表 1 に示されている。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）からシアナジンの濃度（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。

表 1 各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物

略称	標識位置
[tri- <sup>14</sup> C]シアナジン	シアナジンのトリアジン環の 2、4 及び 6 位の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの
[eth- <sup>14</sup> C]シアナジン	シアナジンのエチル基の炭素を標識したもの
[iso- <sup>14</sup> C]シアナジン	シアナジンのイソプロピル基の炭素を標識したもの
[nit- <sup>14</sup> C]シアナジン	シアナジンのニトリル基の炭素を標識したもの
[tri- <sup>14</sup> C- <sup>15</sup> N]シアナジン	[tri- <sup>14</sup> C]シアナジン及び 2-アミノイソプロピオニトリル基の 2-アミノ位の窒素を <sup>15</sup> N で標識したものを混合したもの
[tri- <sup>14</sup> C]代謝物 J	代謝物 J のトリアジン環の 2、4 及び 6 位の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各 5 匹）に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 30 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態パラメータは表 2 に示されている。

全血の T<sub>max</sub> は、高用量投与群で雌に比べて雄で長い傾向が認められた。また、いずれの投与群においても、血漿に比べ全血で T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> が長く、AUC が大きかった。（参照 7、14）

表 2 血中薬物動態パラメータ

投与量(mg/kg 体重)	5				30			
	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
試料								
T <sub>max</sub> (hr)	3.6	4.8	2.7	7.1	10.8	16	6.8	8.4
C <sub>max</sub> (µg/g)	1.11	1.19	1.34	1.48	5.46	6.39	6.52	7.14
T <sub>1/2</sub> (hr)	45.9	60.0	51.9	64.0	43.5	176	37.3	149
AUC <sub>0-72</sub> (hr・µg/mL)	20.4	37.7	24.6	58.9	135	305	134	305
AUC <sub>0-∞</sub> (hr・µg/mL)	26.7	108	35.5	105	181	1,210	168	978

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、尿及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、経口投与後 24 時間の吸収率は少なくとも雄で 95.7%、雌で 89.3% であると考えられた。

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジン<sup>1</sup>を低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に [tri-<sup>14</sup>C]シアナジン<sup>1</sup>を低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復経口投与」という。）し、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

単回経口投与群の T<sub>max</sub> 付近における残留放射能濃度は、いずれの投与群においても甲状腺で最も高く、次いで副腎で高かった。投与 96 時間後における放射能濃度は、単回経口投与群では甲状腺、副腎及び全血で高く、反復経口投与群では全血で最も高かった。（参照 7、14）

表 3 臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	96 時間後
単回経口	5	雄	甲状腺(25.9)、副腎(6.24)、肝臓(4.33)、脂肪(3.92)、肺(2.33)、腎臓(2.15)、脾臓(1.38)、心臓(1.16)、骨髄(1.14)、皮膚(1.11)、カーカス <sup>1</sup> (1.11)、血漿(1.04)、全血(0.993)	甲状腺(1.06)、全血(0.637)、副腎(0.584)、腎臓(0.507)、肝臓(0.467)、皮膚(0.394)、脾臓(0.285)、心臓(0.273)、脳(0.262)、肺(0.262)、精巣(0.166)、骨髄(0.125)、筋肉(0.105)、血漿(0.069)
		雌	甲状腺(13.3)、副腎(3.82)、脂肪(3.39)、肝臓(3.02)、腎臓(1.87)、卵巣(1.74)、子宮(1.63)、肺(1.58)、心臓(1.17)、脾臓(1.14)、カーカス(1.07)、皮膚(1.05)、骨髄(1.04)、全血(1.03)、血漿(1.02)	甲状腺(1.46)、副腎(0.853)、全血(0.751)、肝臓(0.63)、腎臓(0.597)、卵巣(0.398)、脾臓(0.374)、肺(0.361)、心臓(0.303)、脳(0.295)、子宮(0.172)、皮膚(0.144)、筋肉(0.126)、血漿(0.089)
	30	雄	甲状腺(15.1)、副腎(8.76)、腎臓(8.28)、肝臓(7.91)、全血(5.32)、肺(4.18)、脾臓(3.94)、心臓(3.88)、皮膚(3.73)、脂肪(3.50)、カーカス(3.25)、精巣(2.97)、脳(2.93)、筋肉(2.68)、血漿(2.57)	甲状腺(6.78)、全血(4.46)、副腎(3.35)、皮膚(2.63)、腎臓(2.61)、肝臓(1.93)、肺(1.91)、脾臓(1.54)、心臓(1.46)、脳(1.38)、精巣(0.964)、血漿(0.782)

<sup>1</sup> 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。）。

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	96 時間後
		雌	甲状腺(44)、副腎(15.4)、子宮(13.9)、 卵巣(13.3)、腎臓(7.85)、肝臓(7.66)、 脾臓(6.53)、全血(6.02)、心臓(5.23)、 肺(5.09)、カーカス(3.95)、皮膚(3.92)、 骨髄(3.59)、脂肪(3.38)、脳(3.05)、血 漿(3.00)	甲状腺(6.19)、全血(3.65)、副腎(3.18)、 腎臓(2.52)、肝臓(1.81)、肺(1.64)、脾 臓(1.56)、卵巣(1.40)、心臓(1.36)、脳 (1.15)、皮膚(0.992)、血漿(0.832)
反復経口	5	雄	/	全血(0.910)、副腎(0.540)、腎臓 (0.521)、肝臓(0.496)、肺(0.356)、脾 臓(0.299)、心臓(0.27)、甲状腺(0.27)、 脳(0.181)、精巣(0.141)、皮膚(0.129)、 骨髄(0.114)、筋肉(0.103)、血漿 (0.093)
		雌	/	全血(0.799)、甲状腺(0.491)、肝臓 (0.446)、腎臓(0.436)、副腎(0.429)、 肺(0.362)、脾臓(0.304)、心臓(0.257)、 卵巣(0.228)、脳(0.163)、皮膚(0.137)、 脂肪(0.137)、子宮(0.114)、筋肉 (0.105)、血漿(0.103)

<sup>a</sup> : 5 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 3 時間後、30 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 10 時間後  
/ : 試料なし

### ③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても尿及び糞中には未変化のシアナジン認められなかった。尿及び糞中の主要成分は代謝物 G 及び O であり、ほかに代謝物 H、I、J、K 及び L が認められた。(参照 7、14)

表 4 各投与群における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 (採取時間)	シアナジン	代謝物
単回 経口	5	雄	尿 (0-48hr)	ND	O(18.5)、G(4.26)、I(3.17)、J(0.57)、 H(0.29)
			糞 (0-72hr)	ND	G(13.3)、O(2.53)、I(2.33)、K(1.47)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	O(18.3)、G(6.78)、I(3.82)、J(0.42)、 L(0.20)、H(0.19)
			糞 (0-72hr)	ND	G(20.2)、I(7.29)、O(3.81)、K(0.31)
	30	雄	尿 (0-48hr)	ND	O(19.6)、G(4.14)、I(2.17)、J(1.31)、 K(0.57)
			糞 (0-72hr)	ND	G(22.4)、I(2.91)、O(2.58)、K(0.71)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	O(14.4)、G(4.76)、I(2.82)
			糞 (0-72hr)	ND	G(21.5)、I(3.15)、O(2.76)、K(0.57)
反復 経口	5	雄	尿 (0-48hr)	ND	O(19.3)、G(2.61)、I(2.25)、J(0.56)、 L(0.37)
			糞 (0-72hr)	ND	G(14.4)、O(2.17)、I(2.12)、L(0.77)、 K(0.60)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	O(12.8)、K(5.66)、G(4.33)、I(4.26)、 H(0.46)
			糞 (0-72hr)	ND	G(14.1)、O(2.88)、I(2.81)、K(0.83)

ND：検出されず

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与し、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 5 に示されている。

投与後 96 時間の尿及び糞への排泄率は 92.1%TAR 以上であり、主に糞中に排泄された。排泄パターンに性差は認められなかった。（参照 7、14）

表 5 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	5		30		5	
投与量 (mg/kg 体重)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	31.2	33.4	32.7	26.6	31.4	34.3
糞	55.9	61.6	58.2	56.2	59.7	53.2
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>	4.98	9.13	7.59	9.45	5.36	8.63
合計	92.1	104	98.5	92.2	96.5	96.1

a : ケージ残部含む

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 4 匹) に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジン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 24 時間の排泄率は表 6 に示されている。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] の結果から、主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。

表 6 投与後 24 時間の排泄率 (%TAR)

性別	尿	糞	胆汁	ケージ洗浄液
雄	26.9	7.41	62.4	6.41
雌	28.9	6.98	56.3	4.11

## (2) ラット②

### ① 代謝

CFE ラット (雌 12 匹) に[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 12.5 mg/匹で隔日に計 4 回反復経口投与して得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中に少なくとも 5 種の代謝物が認められ、代謝物 O (約 20%TAR) 及び J (2%TAR) が同定された。(参照 7、14)

### ② 排泄

CFE ラット ([tri-<sup>14</sup>C]シアナジン投与群 : 雌雄各 1~3 匹、[eth-<sup>14</sup>C]シアナジン投与群 : 雄 1 匹) に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジン又は[eth-<sup>14</sup>C]シアナジンを 0.8 mg/匹又は 1.22 mg/匹で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

各投与群における投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 7 に示されている。

[tri-<sup>14</sup>C]シアナジン投与群において、雄では尿及び糞中に同程度、雌では主に糞中に排泄された。[eth-<sup>14</sup>C]シアナジン投与群においては、投与放射能は主に呼気中に排泄された。(参照 7、14)

表 7 各投与群における投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[tri- <sup>14</sup> C]シアナジン		[eth- <sup>14</sup> C]シアナジン
投与量	0.8 mg/匹		1.22 mg/匹
性別	雄	雌	雄
尿	41.2	40.1	17.1
糞	42.9	51.5	26.3
呼気	ND <sup>a</sup>	ND <sup>a</sup>	47.9
カーカス	2.0	2.1	5.3
皮膚	0.8	0.5	NA
消化管	5.0	0.5	NA

ND：検出限界未満

NA：分析せず

<sup>a</sup>：雌雄各 1 匹の結果

### (3) ラット③

#### ① 尿及び糞中代謝物

CFE ラット（一群雌雄各 1 匹）に [tri-<sup>14</sup>C]シアナジン又は[eth-<sup>14</sup>C]シアナジンを 2.01 又は 6.3 mg/匹で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞を採取して代謝物同定試験が実施された。

尿中において、代謝物 D、G、H、J 及び O が認められた。

糞中では主要代謝物として G が認められたほか、代謝物 E、F、J 及び M が認められた。（参照 7、14）

#### ② 胆汁中代謝物

胆管カニューレを挿入した CFE ラット（雌 1 匹）に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 5 mg/kg 体重で強制経口投与し、胆汁を採取して代謝物同定試験が実施された。

胆汁中代謝物は表 8 に示されている。

胆汁中の主要代謝物は N であった。（参照 7、14）

表 8 胆汁中代謝物 (%TRR)

採取時間	回収率(%TAR)	代謝物
0～3 (hr)	8	N(47)、J(15)、G(14)、C(4)
3～9 (hr)	7	N(70)、C(7)、J(7)、G(6)
9～20 (hr)	6	N(59)、J(13)、C(6)、G(5)

#### ③ *In vitro* 代謝試験 ([tri-<sup>14</sup>C]シアナジン及び[tri-<sup>14</sup>C]代謝物 J)

[tri-<sup>14</sup>C]シアナジン又は[tri-<sup>14</sup>C]代謝物 J をラット肝可溶性画分に添加し、インキュベートして *in vitro* 代謝試験が実施された。

[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを添加した反応液中では代謝物 C、[tri-<sup>14</sup>C]代謝物 J を添加した反応液中では代謝物 N がそれぞれ認められた。（参照 7、14）

シアナジンのラットにおける主な代謝経路は、①脱エチル化による代謝物 J の生成後のトリアジン環塩素基におけるグルタチオン抱合化による代謝物 N の生成、それに続く代謝物 O の生成、②トリアジン環塩素基におけるグルタチオン抱合化による代謝物 C の生成、それに続く代謝物 D の生成及び③シアノ基のアミド化による代謝物 H の生成及びカルボン酸化による代謝物 I の生成を経たトリアジン環からの塩素原子脱離による代謝物 G の生成が考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) とうもろこし

とうもろこし（品種：Dakalb, XL-45）を4種の土壌（砂壤土、壤土、埴壤土及びピート）を充填したポットにそれぞれ播種し、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 2,000 g ai/ha 相当の用量で土壌表面に散布処理し、処理 139 日後に葉、茎及び穂軸（外苞及び芯を含む。）を採取して、植物体内運命試験が実施された。土壌試料は処理 28 及び 114 日後に採取された。また、壤土に[eth-<sup>14</sup>C]シアナジン、[iso-<sup>14</sup>C]シアナジン又は[nit-<sup>14</sup>C]シアナジンを同様に処理し、処理 114 日後の土壌試料が採取された。

各採取部位における代謝物は表 9 に示されている。

植物体内においては葉への移行が比較的高く、シアナジンは葉において最大 5.7%TRR (0.02 mg/kg) 認められたが、茎及び穂軸においては最大 0.4%TRR (0.01 mg/kg) と僅かであった。とうもろこしの茎、葉及び穂軸における主要代謝物は G、H、K 及び M であり、それぞれ最大 11.3%TRR、10.3%TRR、21.3%TRR 及び 20%TRR 認められた。そのほか代謝物 J 及び極性物質がそれぞれ最大 0.5%TRR 及び 15.7%TRR 認められた。

[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを処理し、処理 28 日後に採取された各種土壌において、シアナジンが最大 18.0%TRR、分解物 B、G、H、I 及び J がそれぞれ最大 2.2%TRR、14.7%TRR、17.7%TRR、45.9%TRR 及び 0.4%TRR 認められた。処理 114 日後に採取された土壌からは、ほかに分解物 K、L、P 及び Q が認められた。[eth-<sup>14</sup>C]シアナジン、[iso-<sup>14</sup>C]シアナジン又は[nit-<sup>14</sup>C]シアナジンを散布処理した壤土において、シアナジン及び分解物 B、G、H、I 及び J が認められたほか、分解物 K 及び L が認められた。（参照 7、14）

表 9 各採取部位における代謝物

土壌	試料部位	総残留放射能 (mg/kg)	シアナジン		代謝物(%TRR)
			mg/kg	%TRR	
埴壤土	茎	0.12	<0.01	<0.6	G+K+M+極性物質(6.5)
	葉	1.41	0.03	1.9	K(21.3)、M(16.8)、H(10.3)、G(7.1)
	穂軸	0.02	<0.01	<0.6	G+M+極性物質(1.3)
壤土	茎	0.16	<0.01	<0.5	G+K+M+極性物質(6.6)
	葉	1.80	0.08	4.0	M(16.7)、極性物質(15.7)、G(8.6)、H(7.1)、K(5.1)、J(0.5)
	穂軸	0.02	<0.01	<0.5	G+M+極性物質(1.0)
砂壤土	茎	0.21	0.01	0.4	G+K+M+極性物質(7.8)
	葉	2.07	0.06	2.6	M(17.0)、極性物質(12.6)、G(11.3)、K(8.3)、H(6.5)、J(0.4)
	穂軸	0.02	<0.01	<0.4	G+M+極性物質(0.9)
PEAT	茎	0.02	<0.01	<2.9	G+K+M+極性物質(5.7)
	葉	0.31	0.02	5.7	M(20)、K(11.4)、G(8.6)、極性物質(8.6)、H(5.7)
	穂軸	<0.02	<0.01	<2.9	—

—：定量された代謝物なし。

## (2) 小麦及びばれいしょ

春小麦（品種：Opel）、冬小麦（品種：Maris Widgeon）又はばれいしょ（品種：Majestic）を播種又は種いも植付け後、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを散布処理し、植物体内運命試験が実施された。また土壌試料が各作物収穫後に採取された。

試験の概要は表 10 に示されている。

表 10 春小麦、冬小麦及びばれいしょを用いた植物体内運命試験の概要

植物	処理量 (処理方法)	試料採取時期	試料採取部位
春小麦	250 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)	処理 110 日後	茎葉、穀粒及び穀皮
	500 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)		
	1,000 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)		
冬小麦	250 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)	処理 120 日後	茎、葉及び穂
	500 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)		
	1,000 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)		
ばれいしょ	1,500 g ai/ha 相当 (土壌表面処理)	処理 156 日後	茎葉及び塊茎
	1,500 g ai/ha 相当 (土壌表面処理後、覆土)		

各採取部位における代謝物は表 11 に示されている。

春小麦の茎葉及び穀皮において、未変化のシアナジンは 0.8%TRR (0.03 mg/kg) 以下と僅かであり、穀粒において未変化のシアナジンは認められなかった。主要代謝物は M であり、最大 12.9%TRR 認められた。そのほか代謝物 J 及び K がそれぞれ最大 0.8%TRR 及び 1.4 %TRR 認められた。また、主要成分として混合成分 (代謝物 G、I、L、M 及び酸加水分解後に代謝物 G/M となる極性物質から成る) が最大 41.7%TRR 認められた。

冬小麦の葉、茎及び穂において、未変化のシアナジンはほとんど認められなかった。主要代謝物として L 及び酸加水分解後に M となる極性物質がそれぞれ最大 17.2%TRR 及び 21.1%TRR 認められた。そのほか代謝物 H、I、J、K 及び酸加水分解後に G となる極性物質がそれぞれ最大 3.9%TRR、5.7%TRR、0.2%TRR、0.8%TRR 及び 9.0%TRR 認められた。また、混合成分 (代謝物 G、I、L、M 及び酸加水分解後に代謝物 G/M となる極性成分から成る) 及び極性物質が最大 19.0%TRR 及び 11.5%TRR 認められた。

ばれいしょの茎葉において、未変化のシアナジンは 2.5%TRR～7.2%TRR (0.07～0.90 mg/kg) 認められた。主要代謝物は H 及び M であり、最大 19.9%TRR 及び 17.0%TRR 認められた。そのほか代謝物として I、J 及び K がそれぞれ最大 0.8%TRR、4.8%TRR 及び 7.2%TRR 認められた。また、極性物質が最大 45.8%TRR 認められた。ばれいしょの塊茎において、未変化のシアナジンは認められず、代謝物は少量であるため分離されなかった。

土壌において、未変化のシアナジンが 1.1%TRR～5.9%TRR 認められ、分解物 G、H、I、J、K、L 及び M がそれぞれ最大 28.6%TRR、8.6%TRR、48.3%TRR、3.7%TRR、3.7%TRR、17.6%TRR 及び 12.9%TRR 認められた。(参照 7、14)

表 11 各採取部位における代謝物

植物	処理量 (g ai/ha)	試料 採取 部位	総残留 放射能 (mg/kg)	シアナジン		代謝物 (%TRR)
				mg/kg	%TRR	
春 小 麦	250	茎葉	0.70	0.01	0.7	M(11.8)、G(8.3)、L(6.9)、 G/M bound <sup>a</sup> (6.9)、I(4.9)、H(4.2)、 K(1.4)、J(0.7)
		穀皮	0.70	0.01	0.7	G+I+L+M+G/M bound(41.7)、 H (1.4)、J(0.7)、K(0.7)
		穀粒	0.04	<0.01	<0.7	G+M+G/M bound(1.4)
	500	茎葉	1.50	0.02	0.7	M(12.9)、G(9.6)、L(8.2)、 I(5.4)、 G/M bound(5.0)、 H(4.6)、K(1.1)、 J(0.7)
		穀皮	1.20	0.02	0.7	G+I+L+M+G/M bound(31.4) 、 H(3.6)、K(1.1)、J(0.7)
		穀粒	0.10	<0.01	<0.4	G+M+G/M bound(2.5)
	1,000	茎葉	1.60	0.03	0.8	M(10.6)、G(7.8)、L(6.9)、I(4.4)、

						H(4.2)、G/M bound(3.9)、K(1.1)、J(0.8)
		穀皮	1.90	0.02	0.6	G+I+L+M+G/M bound(38.9)、H(5.3)、K(1.1)、J(0.6)
		穀粒	0.10	<0.01	<0.3	G+M+G/M bound(1.7)
冬小麦	250	葉	1.80	<0.01	<0.4	L(17.2)、M bound <sup>b</sup> (14.9)、極性物質(11.5)、G bound <sup>c</sup> (7.3)、I(5.7)、H(3.8)、K(0.8)
		茎	0.50	<0.01	<0.4	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(16.4)、H(0.8)
		穂	0.32	<0.01	<0.4	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(10.3)、H(0.4)
	500	葉	2.30	<0.01	<0.3	L(16.3)、M bound(13.6)、極性物質(10.9)、G bound(6.3)、I(5.4)、H(2.7)、K(0.5)
		茎	0.82	<0.01	<0.3	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(18.5)
		穂	0.55	<0.01	<0.3	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(12.3)、H(0.5)
	1,000	葉	3.60	0.01	0.2	M bound(21.1)、L(16.5)、G bound(9.0)、H(3.9)、I(3.5)、極性物質(2.7)、K(0.4)、J(0.2)
		茎	1.29	<0.01	<0.2	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(19.0)、H(0.9)、K(0.4)
		穂	0.75	<0.01	<0.2	G+I+L+M+G/M bound+極性物質(11.3)、H(0.4)
ばれいしよ	1,500 (土壤表面処理)	茎葉	12.5	0.90	7.2	極性物質(38.3)、H(19.9)、K(7.2)、M(6.0)、G(5.6)、J(4.8)、I(0.8)
		塊茎	0.07	<0.01	<0.08	G+M+極性物質(0.4)
	1,500 (土壤表面処理後、覆土)	茎葉	2.70	0.07	2.5	極性物質(45.8)、M(17.0)、H(9.0)、K(7.2)、G(5.4)、J(0.4)
		塊茎	0.07	<0.01	<0.4	G+M+極性物質(1.8)

a: 酸加水分解により G 及び M の混合物を生じる極性物質 (以下同じ。)

b: 酸加水分解により M となる極性物質 (以下同じ。)

c: 酸加水分解により G となる極性物質 (以下同じ。)

### (3) 春小麦

分げつ開始期の春小麦 (品種: Roblin) に、[tri-<sup>14</sup>C-<sup>15</sup>N]シアナジンを 710 g ai/ha の用量で散布し、処理 2 時間後の植物体、処理 10 日後の青刈り、処理 53 日後の乾燥植物体、処理 81 日後の茎部及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総放射能及び主要代謝物は表 12 に示されている。

未変化のシアナジンは、処理 2 時間後の植物体中で 83.3%TRR 認められたが、処理 81 日後には茎部で 6.0%TRR、穀粒中で 2.5%TRR となった。主要代謝物と

して L が最大 31.2%TRR 認められた。ほかに代謝物 G、H、I、K 及び M が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 7、14)

表 12 試料中の総放射能及び主要代謝物 (%TRR)

試料採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	有機溶媒抽出画分		酸抽出画分	糖抱合体	抽出残渣	
			シアナジン	代謝物				
処理 2 時間後	植物体	76.0	95.4	83.3	K(5.3)、I(0.8)、L(0.7)、H(0.6)、G(0.4)、M(0.3)	0.33	0.06	0.05
処理 10 日後	青刈り	0.60	70.6	42.1	H(7.5)、L(6.3)、I(3.2)、K(2.3)、G(1.1)、M(0.5)	10.6	1.8	3.8
処理 53 日後	乾燥植物体	1.56	84.4	7.9	L(30.4)、H(9.7)、I(5.5)、M(5.3)、G(5.0)、K(2.7)	5.9	1.0	4.2
処理 81 日後	茎	1.67	85.1	6.0	L(31.2)、I(7.6)、H(6.1)、M(5.3)、G(3.3)、K(1.9)	10.6	1.3	5.8
	穀粒	0.06	70.8	2.5	L(14.4)、G(4.5)、H(4.5)、I(3.6)、K(2.1)、M(1.2)	17.9	0.61	3.7

#### (4) ねぎ

ねぎ (品種 : Southport White) に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 500 g ai/ha 相当の用量で散布処理し、処理 22 日後 (収穫可能な初期の生育段階) 及び処理 48 日後 (成熟期) に採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総放射能及び主要代謝物は表 13 に示されている。

ねぎにおける残留放射能の主要成分は代謝物 H であり、表面洗浄液及び抽出液中に合計 58.9%TRR~59.3%TRR 認められた。そのほか未変化のシアナジンが 0.3%TRR~6.1%TRR、代謝物 J が最大 6.8%TRR 認められた。(参照 7、14)

表 13 試料中の総放射能及び主要代謝物 (mg/kg)

収穫時期	処理 22 日後	処理 48 日後	
総残留放射能	0.456	0.399	
表面洗浄液	0.046 (10.1)	0.053 (13.3)	
	シアナジン	0.006 (1.3)	0.000 (0.0)
	H	0.029 (6.4)	0.039 (9.8)
抽出液	0.376 (82.4)	0.312 (78.2)	
	シアナジン	0.022 (4.8)	0.001 (0.3)
	H	0.241 (52.9)	0.196 (49.1)
	J	0.027 (5.9)	0.027 (6.8)
抽出残渣	0.034 (7.5)	0.034 (8.5)	

( ) : %TRR

シアナジンの植物体における主要代謝経路として、シアノ基のアミド化による代謝物 H 及びカルボン酸化による代謝物 I の生成と代謝物 I のトリアジン環からの塩素原子脱離による代謝物 G の生成が考えられた。そのほか N-脱エチル化反応による代謝物 J の生成、シアノ基の脱エチルアミド化による代謝物 K 及びカルボン酸化による代謝物 L の生成を経たトリアジン環からの塩素原子の脱離による代謝物 M の生成が考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土（米国）の土壤水分を容水量の 75%に調整し、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを 20 mg/kg 乾土となるように処理し、25±1°Cの暗所条件下で CO<sub>2</sub> を除去した空気を連続通気し最大 180 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤中の放射能分布及び分解物は表 14 に示されている。

処理 0 日後の土壤中にシアナジンは 99.1%TAR 認められたが、経時的に減少し、処理 180 日後には 0.9%TAR となった。好氣的土壤におけるシアナジンの推定半減期は約 17 日と算出された。

分解物は G、H、I 及び L がそれぞれ最大 33.7%TAR、31.3%TAR、37.5%TAR 及び 7.5%TAR 認められた。CO<sub>2</sub> は期間を通じて 0.2%TAR 以下と僅かであった。

シアナジンの好氣的土壤中における主要分解経路は、シアノ基のアミド化による分解物 H 及びカルボン酸化による分解物 I の生成と分解物 I のトリアジン環からの塩素原子脱離による分解物 G の生成と考えられた。（参照 7、14）

表 14 土壤中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)	0	7	14	21	30	60	90	120	180
抽出液	99.8	96.1	93.9	91.5	90.0	86.7	84.6	84.1	84.5
シアナジン	99.1	77.8	57.5	44.9	29.4	7.3	2.5	1.4	0.9
G	ND	3.6	6.7	9.2	12.0	20.7	22.9	27.7	33.7
H	ND	11.4	21.2	27.3	31.3	23.1	12.3	6.1	1.6
I	ND	1.0	3.1	6.4	12.2	28.9	37.5	37.0	33.1
L	ND	ND	ND	ND	ND	3.0	4.9	6.2	7.5
抽出残渣	0.2	3.5	4.9	7.8	9.5	11.0	13.9	15.1	16.2
CO <sub>2</sub>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.1	0.0

#### (2) 土壤吸着試験

4 種の土壤 [埴壤土（北海道）、軽埴土（石川）、軽埴土（和歌山）及び砂質埴

壤土（岡山）] にシアナジンを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 0.78~2.37、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{F^{ads}_{oc}}$  は 52~232 であった。（参照 7、14）

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液中に[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを約 10 mg/L となるように添加し、25℃で 30 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5 条件下において、シアナジンは処理 30 日後に 86.7%TAR となり、推定半減期は 148 日と算出された。pH 7 及び pH 9 条件下では、シアナジンの分解はほとんど認められず、推定半減期は算出できなかった。

pH 5 条件下において、処理 30 日後に分解物 G が 13.5%TAR 認められた。（参照 7、14）

##### (2) 水中光分解試験

自然水（米国、pH 7.1）及び滅菌蒸留水（pH 5.32）に、[tri-<sup>14</sup>C]シアナジンを約 2 mg/L となるように添加し、25±2℃で 98 時間キセノン光（54.4 W/m<sup>2</sup>、波長範囲：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射し、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

水中光分解における推定半減期は表 15 に示されている。

光照射区において、シアナジンは穏やかに分解され、照射 98 時間後に蒸留水及び自然水中において 87.3%TAR~88.2%TAR 認められた。主要分解物は F であり、6.0%TAR~8.0%TAR 認められた。

暗所対照区において、シアナジンはほとんど分解されず、照射 98 時間後に蒸留水で 96.4%TAR、自然水で 95.9%TAR 認められた。

シアナジンの水中光分解における主要分解経路は、シアノ基のアミド化及びトリアジン環からの塩素原子脱離による分解物 F の生成が考えられた。（参照 7、14）

表 15 水中光分解における推定半減期

供試水	光照射区		暗所対照区	
	キセノン光 (時間)	太陽光 (北緯 35 度、春季) (日)	キセノン光 (時間)	太陽光 (北緯 35 度、春季) (日)
蒸留水	770	225		
自然水	770	225	8,660	361

/: 分析されず。

## 5. 土壤残留試験

洪積火山灰土・壤土（栃木）、火山灰土・壤土（長野及び北海道）、沖積土・壤土（香川）、沖積土・埴壤土（埼玉）、火山灰土・埴壤土（茨城）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び軽埴土（岡山）を用いて、シアナジン及び分解物 I を分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 7、14）

表 16 土壤残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）	
				シアナジン	シアナジン +分解物 I
容器内試験	畑地状態	2 mg/kg <sup>a</sup>	火山灰土・壤土(長野)	5	/
			沖積土・埴壤土	11	/
			火山灰土・軽埴土	13	/
			沖積土・壤土	24	/
		20 mg/kg <sup>b</sup>	火山灰土・埴壤土	約 16	約 27
			軽埴土	約 12	約 22
ほ場試験	畑地	1,000 g ai/ ha <sup>WP</sup>	洪積火山灰土・壤土	15~30	/
			火山灰土・壤土(長野)	0~15	/
		2,000 g ai/ha <sup>WP</sup>	火山灰土・壤土(北海道)	13	/
			沖積土・壤土	34	/
		20,000 g ai/ha <sup>G</sup>	火山灰土・埴壤土	約 19	約 21
			軽埴土	約 12	約 12

a：原体を使用 b：純品を使用

WP：水和剤 G：粒剤

/：データなし。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜を用い、シアナジン並びに代謝物 H 及び K 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。シアナジンの最大残留値は、散布 30 日後に収穫したねぎ(茎葉)の 0.334 mg/kg であった。代謝物 H 及び K は全て定量限界(0.005 mg/kg) 未満であった。（参照 7、14、15）

### (2) 畜産物残留試験

#### ① ブタ及びニワトリ

LWD ブタ（一群雌 3 頭）、肉用鶏（一群 3 羽）及びハイラインローラ産卵鶏（一群 10 羽）に、シアナジンを 0、0.1、0.5、2 及び 10 mg/kg 飼料の濃度で、ブタ及び産卵鶏には 4 週間、肉用鶏には 7 週間混餌投与し、試験終了時に試料を採取し

て、シアナジンを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

可食部におけるシアナジンの平均残留値は表 17 に示されている。

ブタにおいて、2 mg/kg 飼料投与群の肝臓で 3 試料中 2 試料に 0.01 µg/g、10 mg/kg 飼料投与群の肝臓で 3 試料全てに 0.02~0.03 µg/g、10 mg/kg 飼料投与群の脂肪で 3 試料全てに 0.02 µg/g のシアナジンが検出されたほかは、いずれの試料中にもシアナジンは検出されなかった。（参照 8）

表 17 可食部におけるシアナジンの平均残留値 (µg/g)

飼料中濃度 (mg/kg)	ブタ			肉用鶏			産卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
10	0.02~0.03	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注)検出限界：0.01 µg/g

## ② 泌乳牛

ホルスタイン種泌乳牛（雌 3 頭）に、シアナジンを 0.5 mg/kg 飼料の濃度で 4 週間混餌投与し、投与開始前、投与 1、3、5、7、14、21 及び 28 日後に乳汁を搾取して、乳汁移行試験が実施された。

いずれの時点においてもシアナジンは乳汁中において検出限界（0.005 µg/g）未満であった。（参照 9）

## 7. 一般薬理試験

シアナジンのマウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 7、14）

表 18-1 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	100、200 (腹腔内 累積投与 <sup>a)</sup> )	200	—	影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸、 血圧、 心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	10、40、50 (静脈内 累積投与 <sup>b)</sup> )	10	40	40 mg/kg 体重以上 投与群で血圧低下
	心電図			40 (静脈内投与 <sup>b)</sup> )	—	40	40 mg/kg 体重投与 群で S-T の低下、T 及び P の増高
				100、200 (腹腔内 累積投与 <sup>a)</sup> )	200	—	影響なし
自律 神経系	摘出 回腸	Hartley モルモッ ト	雄 3	$5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>c)</sup> )	$5 \times 10^{-6}$ g/mL	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	直接作用： 影響な し ACh、His 収縮： $1 \times 10^{-5}$ g/mL 以上で 抑制
	前脛骨筋	日本 白色種 ウサギ	雄 3	25、50 (静脈内 累積投与 <sup>b)</sup> )	50	—	前脛骨筋の収縮に 対して影響なし 50 mg/kg 体重投与 で死亡例
消化 器系	小腸炭末 輸送能	ddY マウス	雄 6	250、500、 1,000、2,000 (皮下 <sup>a)</sup> )	2,000	—	影響なし
血液 系	溶血 作用	日本 白色種 ウサギ	雄 (匹数 不明)	$1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>c)</sup> )	$10^{-3}$ g/mL	—	影響なし

a：検体を PEG400 に溶解又は懸濁した。

b：検体を DEMSO に溶解した。

c：検体を 1%CMC に懸濁した。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

表 18-2 一般薬理試験概要<参考資料<sup>2</sup>>

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	結果の概要
循環器系及び自律神経系	血圧 (血管平滑筋)、 心拍数、心電図	CFE ラット	雄 4  100 (経口)	シアナジン単独投与で安静時に徐々に血圧低下 シアナジン投与前後に Adr、メビンホス、ニコチン及びピトシン投与：Adr 及びピトシン反応抑制
	血圧 (血管平滑筋)	ラット 系統不明	雄 2  0、100、800 ppm (4 週間混餌)	シアナジン単独投与で安静時に変化なし 4 週後に Adr 及びメビンホス投与：Adr 反応抑制
	血圧 (血管平滑筋)	ネコ	雌 1  100 (経口)	シアナジン投与後 Adr 及びイソプレナリン投与：Adr 及びイソプレナリン反応抑制

## 8. 急性毒性試験

シアナジン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 7、14）

表 19 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	367	306	雄：300、360、430、520 mg/kg 体重 雌：208、250、300、360、430 mg/kg 体重 雄：死亡例で静居、運動緩慢、眼瞼出血、血涙、鼻孔及び口腔出血、横臥位姿勢 雄：360 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：250 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット <sup>a</sup> 雌 3 匹		300～ 2,000	雌：300、2,000 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重以上投与群で軟便、自発運動低下、呼吸促迫、被毛の汚れ（眼周囲、口周囲、外尿道口周囲等）、呼吸困難、横臥及び体重減少 2,000 mg/kg 体重投与群で投与後 1 日全例死亡 300 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddys マウス 雌雄各 10 匹	1,100	1,030	雄：830、1,000、1,200、1,450、1,700 mg/kg 体重 雌：830、1,000、1,200、1,450 mg/kg 体重 雌雄：静居、閉眼、反応鋭敏、痙攣、前肢歩行

<sup>2</sup> 詳細が不明であるため、参考資料とした。

				失調、横転、腹部膨満、眼脂（雌のみ） 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,740	2,200	雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,080 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddys マウス 雌雄各 10 匹	4,000	3,720	雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雄 10 匹	5,440		運動性減少、音反応過敏、呼吸促進 4,560 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	>6,590		運動性減少、音反応過敏、呼吸促進 死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	112	186	雄：110 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：145 mg/kg 体重以上で死亡例
	ddys マウス 雌雄各 10 匹	174	365	雄：170 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：380 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット <sup>b</sup> 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：血涙症、透明及び赤色鼻汁、流涎、 難呼吸、ラッセル音 雄：死亡例なし 雌：4.35 mg/L で死亡例
		>4.35	>4.35	
	Fischer ラット <sup>c</sup> 雌雄各 6 匹	>0.809	>0.809	雌雄：流涎、黄色分泌物(眼周囲)、被毛の汚 れ、異常行動、0.273 mg/L 以上投与 群で体重減少 雌雄：死亡例なし
dd マウス <sup>d</sup> 雄各 10 匹	2.47		運動性がやや減少、高濃度投与群では軽度 の全身痙攣 1.8 mg/L 以上で死亡例	

/: 該当なし。

a: 毒性等級法で評価

b: 鼻部暴露

c: 全身暴露

d: 頭部暴露

代謝物 G 又は M を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 7、14）

表 20 急性経口毒性試験概要（代謝物）＜参考資料<sup>3</sup>＞

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
G	CFE ラット 性別、匹数不明	789	症状なし
M	CFE ラット 性別、匹数不明	>2,000	症状及び死亡例なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

### (1) モルモット（原体）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 7、14）

### (2) ウサギ（製剤）＜参考資料<sup>4</sup>＞

日本白色種ウサギを用いた 50%水和剤の眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対してごく軽度の刺激性を示した。（参照 7、14）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、3、15 及び 75 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	15 ppm	75 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.264	1.34	6.40
	雌	0.319	1.60	7.62

本試験において、75 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 4 日以降）、摂餌量減少（投与開始以降）、被毛失沢及び立毛が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：1.34 mg/kg 体重/日、雌：1.60 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、14）

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

CFE ラット（対照群：雌雄各 36 匹、検体投与群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1.5、3、6、12、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 詳細が不明であるため、参考資料とした。

<sup>4</sup> 製剤を用いた試験であるため、参考資料とした。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1.5 ppm	3 ppm	6 ppm	12 ppm	25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.11	0.22	0.45	0.87	1.79	3.63	7.58
	雌	0.13	0.26	0.49	1.00	2.11	4.38	8.75

50 ppm 以上投与群の雄及び 25 ppm 以上投与群の雌で BUN 増加が認められたが、用量相関性が不明瞭であるとともに、ラットを用いた他の反復投与毒性試験で同様な所見が認められていないことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において 50 ppm 以上投与群の雄、100 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 8 週以降、雌：投与 4 週以降）及び摂餌量減少（投与 13 週）が認められたので、無毒性量は雄で 25 ppm (1.79 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 7、14）

### （3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、200 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	200 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.531	2.55	11.0	21.6
	雌	0.777	4.03	16.0	31.1

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 7 週）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (2.55 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 7、14）

### （4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）④<参考資料<sup>5</sup>>

CFE ラット（対照群：雌雄各 40 匹、検体投与群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、1 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>5</sup> 腎機能への影響検討のため実施された試験であり、病理学的検査が実施されていないため、参考資料とした。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）④の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	1 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.09	8.97
	雌	0.01	0.10	11.4

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 2 週以降）及び雄で摂餌量減少（投与 0～2 週以降）が認められた。いずれの投与群においても腎臓に対する影響は認められなかった。（参照 7、14）

#### （5）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.46	44.1	271
	雌	8.92	55.1	328

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm（44.1 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（8.92 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、14）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(投与 1 週)、体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・AST 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・AST 及び ALT 増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 0～13 週)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> </ul>
50 ppm 以下		毒性所見なし

#### （6）90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（対照群：雌雄各 24 匹、検体投与群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、500、1,000 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	500 ppm	1,000 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.55	7.80	79.6	167	277
	雌	1.95	10.0	103	219	338

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：7.80 mg/kg 体重/日、雌：10.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、14）

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・ TP 及び ALP 増加 ・ BUN 増加	・ AST 増加 ・ MCV 減少
1,000 ppm 以上	・ MCHC 増加	・ MCHC 増加
500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ Ht、Hb 及び RBC 減少
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (7) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、5 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において 15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐（投与 1～5 日の投与 1 時間以内）、同投与群の雄で体重増加抑制（投与 8 週）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7、14）

#### (8) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.86	2.50	8.73
	雌	0.95	2.69	8.79

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 15 日、雌：投与 4 日以降）及び摂餌量減少（雄：投与 4～8 日以降、雌：投与 1～4 日以降）が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm（雄：2.50

mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (雌: 0.95 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 7、14)

**(9) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M) <一部参考資料<sup>6</sup>>**

CFE ラット (対照群: 雌雄各 18 匹、検体投与群: 一群雌雄各 12 匹、3,000/10,000 ppm 投与群: 雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (代謝物 M: 0、300、1,000、3,000 及び 3,000/10,000 ppm<sup>7</sup>: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	3,000 /10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.6	71.2	212	241/531
	雌	28.9	77.8	228	240/665

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm (雄: 212 mg/kg 体重/日、雌: 228 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、14)

**(10) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G) <一部参考資料<sup>8</sup>>**

CFE ラット (対照群: 雌雄各 18 匹、検体投与群: 一群雌雄各 12 匹、3,000/10,000 ppm 投与群: 雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (代謝物 G: 0、400、1,000、3,000 及び 3,000/10,000 ppm<sup>9</sup>: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G) の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	3,000 /10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.9	77.4	230	273/576
	雌	31.9	81.2	244	284/631

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm (雄: 230 mg/kg 体重/日、雌: 244 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、14)

<sup>6</sup> 3,000/10,000 ppm 投与群は検査動物数がガイドラインを充足していないため、参考とした。

<sup>7</sup> 3,000 ppm 投与群において一般状態及び体重に変化が認められなかったため、投与開始 8 週に 10,000 ppm に増量して投与された。

<sup>8</sup> 3,000/10,000 ppm 投与群は検査動物数がガイドラインを充足していないため、参考とした。

<sup>9</sup> 3,000 ppm 投与群において一般状態及び体重に変化が認められなかったため、投与開始 8 週に 10,000 ppm に増量して投与された。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性試験（ラット）①

CFE ラット（対照群：雌雄各 66 匹、検体投与群：一群雌雄各 33 匹、うち 44 週に対照群：雌雄各 18 匹、検体投与群：雌雄各 9 匹、78 週に一群雌雄各 1～5 匹を中間と殺）を用いた混餌（原体：0、6、12、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		6 ppm	12 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.32	0.65	1.31	2.69
	雌	0.38	0.77	1.62	3.24

本試験において、25 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 投与群の雌で摂餌量減少（投与 1 週）、12 ppm 以上投与群の雄及び 25 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雄で 6 ppm（0.32 mg/kg 体重/日）、雌で 12 ppm（0.77 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、14）

### (2) 2年間慢性毒性試験（ラット）②

CFE ラット（対照群：雌雄各 48 匹、検体投与群：一群雌雄各 24 匹、26 及び 52 週中間と殺群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌〔原体：0、1、3 及び 25 ppm：検体摂取量（計算値）<sup>10</sup>：0.05、0.15、1.25 mg/kg 体重/日〕投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、25 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 4 週以降、雌：投与 12 週）及び摂餌量減少（雄：投与 8 週、雌：投与 1 週）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雌雄：0.15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、14）

### (3) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（対照群：雌雄各 6 匹、検体投与群：一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.625、1.25 及び 5.0 mg/kg 体重）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、5.0 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐（投与 1 時間以内）及び体重増加抑制（投与 4 週）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7、14）

<sup>10</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量。（参照 11）

#### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 52 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 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		1 ppm	5 ppm	25 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.040	0.198	0.985	2.06
	雌	0.053	0.259	1.37	2.81

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、雌における乳腺腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

5 ppm 以上投与群の雌において、乳腺腺癌の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、5 ppm 以上投与群の雌で乳腺腺癌の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm (0.198 mg/kg 体重/日)、雌で 1 ppm (0.053 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、12、14)

表 34 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
50 ppm		
25 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 0～7 日以降)及び摂餌量減少#(投与 0～7 日以降)	・体重増加抑制(投与 21～28 日以降 <sup>a</sup> )及び摂餌量減少#(投与 0～7 日以降 <sup>a</sup> )
5 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：統計学的検定は実施されていないが投与の影響と判断した。

a：50 ppm 投与群は投与 7～14 日以降に有意差が認められた。

表 35 雌における乳腺腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)	0	1	5	25	50
検査動物数	51 (52)	44 (52)	35 (52)	45 (52)	52 (52)
腺腫	2	5	3	4	2
線維腺腫	22	20	20	17	24
線維腫	1	0	1	0	0
腺癌	5	6	12*	17**	15*
癌肉腫	0	0	0	1	0
線維肉腫	0	0	1	0	2
腺腫+線維腺腫+ 腺癌+癌肉腫	26	31	29**	30	34
全乳腺腫瘍	27	31	31**	30	36

Fisher の直接確率計算法 \*：p<0.05 \*\*：p<0.01

( )は肉眼的病理検査で異常が認められなかった動物を検査動物に含めた場合。検査動物数を 52 とした場合は 5 ppm 投与群における腺癌、腺腫+線維腺腫+腺癌+癌肉腫及び全乳腺腫瘍には統計学的有意差は認められなかった。

## (5) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (対照群: 雌雄各 100 匹、検体投与群: 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、25、250 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	25 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.98	2.28	24.1	114
	雌	1.18	2.67	29.9	147

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm 未満 (雄: 0.98 mg/kg 体重/日未満、雌: 1.18 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。発がん性は認められなかった。

(参照 7、14)

表 37 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ Glu 及び Alb 減少</li> </ul>
250 ppm 以上		
25 ppm 以上		
10 ppm 以上	・ 体重増加抑制 <sup>a</sup> 及び摂餌量減少 <sup>b</sup>	・ 体重増加抑制 <sup>c</sup> 及び摂餌量減少 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: 10 ppm 投与群は投与 24 週以降、25 ppm 投与群は投与 11 週以降、250 ppm 以上投与群は投与 1 週以降に有意差が認められた。

<sup>b</sup>: いずれの投与群においても投与 1 週以降に有意差が認められた。

<sup>c</sup>: 10 ppm 投与群は投与 10 週以降、25 ppm 以上投与群は投与 1 週以降に有意差が認められた。

<sup>d</sup>: 10 ppm 投与群は投与 5 週以降、25 ppm 以上投与群は投与 1 週以降に有意差が認められた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雄: 10 匹、雌: 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、9、27 及び 81 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 38 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	3 ppm	9 ppm	27 ppm	81 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.15	0.45	1.35	4.05

本試験において、親動物では 81 ppm 投与群の P 雌、F<sub>1b</sub> 雌雄及び F<sub>2b</sub> 雄に体重増加抑制が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は、親動物で 27 ppm (1.35 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 81 ppm (4.05 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 7、10、14)

### (2) 2 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料<sup>11)</sup>＞

SD ラット（匹数不明）を用いた混餌（原体：0、25、75、150 及び 250 ppm：平均検体摂取量は親動物（雌）で 0、1.8、5.3、11.1 及び 18.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では P 及び F<sub>1</sub> 世代における全投与群の雌雄において試験期間を通じて体重増加抑制が認められ、児動物では 75 ppm 投与群において生存率減少及び体重減少が認められた。(参照 10)

### (3) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、4.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7 日以降）、同投与群の胎児で骨化遅延（第 6 胸骨分節未骨化）が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 1.5 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 7、14)

### (4) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1.0、3.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2% MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 30.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～15 日）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30.0 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

<sup>11)</sup> 詳細が不明であるため、参考資料とした。

照 7、14)

#### (5) 発生毒性試験 (ラット) ③

Fischer ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、1、2.5、10 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.2 % MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (妊娠 12 日以降)、胎児では 25 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異 (腰椎突起) が認められたので、無毒性量は母動物で 2.5 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 7、14)

#### (6) 発生毒性試験 (ラット) ④

Fischer ラット (帝王切開群 : 雌 21~25 匹、自然分娩群 : 雌 20~37 匹)<sup>12</sup> の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.25 % MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

75 mg/kg 体重/日投与群の胎児において外表奇形 (眼部陥没、口蓋裂、口蓋裂及び小舌を伴う小顎症並びに外脳症)、内臓奇形 (小眼症、口蓋裂、口蓋裂及び小舌を伴う小顎症)、内臓変異 (側脳室/第 3 脳室拡張)、骨格奇形 (頭蓋骨の奇形及び鼻骨の短縮) 及び骨化遅延 (蝶形骨の穴、胸骨柄の片側性骨化、胸骨柄分離、胸骨柄不整骨化、胸骨分節骨化不全/未骨化及び椎体異常) が認められた。

本試験において、母動物では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では 75 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日未満、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。重篤な母毒性が認められる用量で胎児に外表奇形、内臓奇形及び骨格奇形が認められた。なお、自然分娩群の出生児では 25 mg/kg 体重/日以上投与群において肝発達異常等が認められた。(参照 7、14)

---

<sup>12</sup> 交配が確認された雌を各群に 70 匹ずつ割り当て、妊娠 20 日での生存ラットのうち、各群約半数を帝王切開し、残りを自然分娩させた。

表 39 発生毒性試験（ラット）④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児	出生児 ＜参考資料 <sup>13)</sup> ＞
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>脱毛</li> <li>死亡（13 例、妊娠 8 日以降）</li> <li>眼瞼下垂(妊娠 6 日以降)、褐色口内分泌物(妊娠 6 日以降)、血様流涙(妊娠 6 日以降)、尿で汚れた腹部の毛(妊娠 6 日以降)、削瘦/脱水様外観(妊娠 7 日以降)、正向反射不全(妊娠 6 日以降)、赤色膣分泌物(妊娠 6 日以降)、被毛の汚れ(妊娠 7 日以降)、つま先立ち歩行(妊娠 7 日以降)、円背位(妊娠 9 日以降)、局部脱毛(妊娠 9 日以降)、自発運動低下(妊娠 6 日以降)、透明な直腸分泌物(妊娠 6 日以降)、接触に対する感受性増加(妊娠 8 日以降)、有色鼻汁(妊娠 6 日以降)、呼吸促進(妊娠 6 日以降)</li> <li>生存胎児数減少</li> <li>吸収胎児数増加</li> <li>妊娠期間の延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重</li> <li>体長減少</li> <li>外表奇形(眼部陥没<sup>a)</sup>、口蓋裂、口蓋裂及び小舌を伴う小顎症、外脳症<sup>b)</sup>)</li> <li>内臓奇形(小眼症、口蓋裂、口蓋裂及び小舌を伴う小顎症)</li> <li>内臓変異(側脳室/第 3 脳室拡張)</li> <li>骨格奇形(頭蓋骨の奇形及び鼻骨の短縮)</li> <li>骨化遅延(蝶形骨の穴、胸骨柄の片側性骨化、胸骨柄分離、胸骨柄不整骨化、胸骨分節骨化不全/未骨化、椎体異常)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>新生児数減少</li> <li>哺育 21 日生存率低下</li> <li>分泌物で覆われた眼</li> <li>眼球陥没</li> <li>無瞳症</li> <li>小眼症</li> <li>横隔膜ヘルニア</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涙(妊娠 7 日以降)及び流涎(妊娠 6 日以降)</li> <li>軟便(妊娠 6 日以降)</li> </ul>	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>血様流涙</li> <li>肝発達異常</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重減少(妊娠 7 日)<sup>#</sup>、体重増加抑制(妊娠 8 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6～7 日以降)</li> </ul>		毒性所見なし

a : 外表奇形（眼部陥没）は小眼症に由来し、脳の発育遅延（側脳室又は第 3 脳室の軽度又は中程度の拡大）を伴っていた。

b : 頭蓋骨の奇形と鼻骨の短縮を伴っていた。

# : 5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

<sup>13)</sup> 出生児の所見であり、母動物数が少ないことから、参考資料とした。

### (7) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (対照群: 一群雌 22 匹、検体投与群: 一群雌 20~22 匹) の妊娠 6~18 日にカプセル経口 (原体: 0、1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、母動物では 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等、胎児では 4.0 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡数増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 1.0 mg/kg 体重/日、胎児で 2.0 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 7、14)

表 40 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
4.0 mg/kg 体重/日	・流産(2 例、妊娠 26 日以降) ・子宮内胎児の死亡(全例)又は吸収(3 例)	・死亡胎児数増加 ・着床後胚死亡数増加 ・骨格変異(過剰肋骨)
2.0 mg/kg 体重/日以上	・流産(1 例、妊娠 22 日)#、死亡(1 例、妊娠 16 日)# ・体重増加抑制(妊娠 9 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6~12 日)	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1.0 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

# : 2.0 mg/kg 体重/日投与群で認められた所見

### 13. 遺伝毒性試験

シアナジン (原体) の微生物を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び体細胞組み換え試験 (酵母)、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y *Tk<sup>+/+</sup>*) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路体細胞組み換え試験 (酵母)、ラット肝細胞及び精母細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。

ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びマウスリンパ腫細胞 (L5178Y *Tk<sup>+/+</sup>*) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験で陽性であったが、*in vivo/in vitro* UDS 試験を含む他の試験の結果が全て陰性であったことから、シアナジンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 7、14)

表 41 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 10～3,000 µg/プレート(-S9) ② 10～1,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (-/+S9)	陰性
	体細胞組み換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4 株)	①、② 100、200 µg/mL ③ 2,000、4,000 µg/mL	陰性
	UDS 試験	初代培養肝細胞 (雄 SD ラット由来)	① 1、5、10、50、100、500、1,000 µmol/L ② 1、5、10、50、100、500、1,000 µmol/L	陽性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> )	① 0.05～500 µg/mL(-/+S9) ② 22～470 µg/mL(-S9)、 22～220 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	35～350 µg/mL(-/+S9)	陰性
	宿主 経路	体細胞組み換え試験	マウス (雄、系統不明) <i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	160 及び 320 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)
in vivo/ in vitro	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄各 3 匹)	100、200 及び 400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 2～4 及び 12～16 時間後にと殺)	陰性

	UDS 試験	SD ラット (精母細胞) (一群雄各 3~5 匹)	125、185、250、500 mg/kg 体重/ 日 (5 日間強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	CF1 マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 4 匹)	50、100 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与、最終投与 8 及び 24 時間後にと殺)	陰性
	優性致死試験	CF1 マウス (対照群：雄 24 匹、 一群雌 12 匹)	80、160、320 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与後 8 週間、 毎週異なる雌と交配)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 14. その他の試験

### (1) エストロゲン作用に関する試験

卵巣摘出 SD ラット (一群雌：6 匹) に 0、30、50、75 及び 100 mg/kg 体重/日 (原体、溶媒：0.5% CMC 水溶液) の用量で 4 日間又は 100 mg/kg 体重/日の用量で 8 日間強制経口投与して、膣垢塗抹標本検査 (投与後毎日)、子宮重量測定並びに子宮、子宮頸部及び膣の病理検査が実施され、シアナジンのエストロゲン様作用について検討された。また、陽性対照群 (雌 6 匹) として、2 µg/匹の用量で 17β エストラジオールを 4 日間皮下投与した。

100 mg/kg 体重/日投与群において尿量増加、75 mg/kg 体重/日以上投与群において下痢等、50 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制、30 mg/kg 体重/日以上投与群において摂餌量減少が認められた。

膣垢塗抹標本検査、子宮重量測定並びに子宮、子宮頸部及び膣の病理学的検査の結果、検体投与の影響は認められなかった。

陽性対照群において、子宮重量は溶媒対照群及び検体投与群に比べて約 2.5 倍増加し、膣垢中に角化上皮細胞、子宮、子宮頸部及び膣に間質細胞の過形成/上皮細胞の角化等が観察された。(参照 7、14)

### (2) エストロゲン及び抗エストロゲン作用に関する試験

卵巣摘出 SD ラット (一群雌：6 匹) に 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日 (原体、溶媒：0.5% CMC 水溶液) の用量で 4 日間強制経口投与して、同用量投与群の一方の投与群に 2 µg/匹の用量で 17β エストラジオール (溶媒：コーン油)、もう一方の投与群にコーン油のみを検体投与 1~3 日後に 3 回皮下投与し、膣垢塗抹標本検査 (投与後毎日)、子宮重量測定並びに子宮、子宮頸部及び膣の病理検査が実施され、シアナジンのエストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用について検討された。

25 mg/kg 体重/日以上検体投与群において、17β エストラジオール投与の有無に

かかわらず体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

膣垢塗抹標本検査で、検体単独投与の影響はなかった。17βエストラジオール投与群では、全例で膣垢塗抹に角化細胞を認めたが、17βエストラジオール+検体100 mg/kg 体重投与群でのみ6例中1例で角化細胞を認めなかった。

子宮重量、子宮組織及び子宮頸部組織への検体単独投与の影響はなかった。一方、17βエストラジオール投与で、子宮重量は約2.5倍になり、子宮及び子宮頸部の上皮組織の肥厚等が顕著であったが、17βエストラジオール+検体投与群においても同様であり、検体同時投与による影響はみられなかった。

膣上皮の角化の程度は表42に示されている。

シアナジン投与群に角化上皮細胞は認められなかった。17βエストラジオール投与群では上皮の角化が顕著であったが、検体100 mg/kg 体重+17βエストラジオール投与群では角化の程度が軽減した。(参照7、14)

表42 膣上皮の角化の程度

投与群	角化上皮細胞			
	軽 微	軽 度	中等度	重 度
溶媒	0	0	0	0
25 mg/kg 体重/日 シアナジン	0	0	0	0
50 mg/kg 体重/日 シアナジン	0	0	0	0
100 mg/kg 体重/日 シアナジン	0	0	0	0
2 μg/匹 17βエストラジオール	0	1	4	1
2 μg/匹 17βエストラジオール +25 mg/kg 体重/日 シアナジン	0	0	6	0
2 μg/匹 17βエストラジオール +50 mg/kg 体重/日 シアナジン	0	3	3	0
2 μg/匹 17βエストラジオール +100 mg/kg 体重/日 シアナジン	4	1	1	0

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シアナジン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したシアナジンのラットにおける動物体内運命試験の結果、経口投与後 24 時間の吸収率は雄で 95.7%、雌で 89.3%であった。シアナジンは投与後速やかに排泄され、投与後 96 時間の尿及び糞への排泄率は 92.1%以上であり、主に糞中に排泄された。尿及び糞中の主要成分は代謝物 G 及び O であり、ほかに代謝物 H、I、J、K、L 等が認められた。

<sup>14</sup>C で標識した植物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は G、H、K、L 及び M であった。

シアナジン並びに代謝物 H 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シアナジンの最大残留値はねぎ（茎葉）の 0.334 mg/kg であった。代謝物 H 及び K は全て定量限界未満であった。

シアナジンを分析対象化合物とした畜産物残留試験（ブタ、ニワトリ及びウシ）の結果、最大残留値はブタの肝臓における 0.03 µg/g であった。乳汁では、いずれの試料においても検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、シアナジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で乳腺腺癌の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母毒性が認められる用量で胎児に外表奇形、内臓奇形及び骨格奇形が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として G、H、K、L 及び M が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であることから、農産物中の暴露評価対象物質をシアナジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 44 にそれぞれ示されている。

マウスを用いた 2 年間発がん性試験において無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られている。

ラットを用いた発生毒性試験④において母動物の無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施されたラットを用いた発生毒性試験①～③において無毒性量が得られている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.053 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 0.00053 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、シアナジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量について、ラットを用いた発生毒性試験④において無毒性量が得られなかったが、より低用量で実施されたラットを用いた発生毒性試験①において無毒性量 4.5 mg/kg 体重/日が得られていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.045 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.00053 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.053 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.045 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(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)	4.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 43 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、3、15、75 ppm	雄：1.34 雌：1.60	雄：1.34 雌：1.60
		雄：0、0.264、1.34、 6.40 雌：0、0.319、1.60、 7.62	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少等	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、1.5、3、6、12、25、 50、100 ppm	雄：1.79 雌：4.38	雄：1.79 雌：4.38
		雄：0、0.11、0.22、 0.45、0.87、1.79、3.63、 7.58 雌：0、0.13、0.26、 0.49、1.00、2.11、4.38、 8.75	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	90 日間 亜急性 毒性試験③	0、10、50、200、400 ppm	雄：2.55 雌：16.0	雄：— 雌：0.777
		雄：0、0.531、2.55、 11.0、21.6 雌：0、0.777、4.03、 16.0、31.1	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	28 日間 亜急性 神経毒性試験	0、10、30、100 ppm	雄：2.50 雌：0.95	雄：0.86 雌：0.95
		雄：0、0.86、2.50、 8.73 雌：0、0.95、2.69、 8.79	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少  (亜急性神経毒性は認 められない)	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少  (亜急性神経毒性は認 められない)
2 年間 慢性毒性試験 ①	0、6、12、25、50 ppm	雄：0.32 雌：0.77	雄：1.31 雌：0.77	
	雄：0、0.32、0.65、 1.31、2.69 雌：0、0.38、0.77、 1.62、3.24	雌雄：体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制	
2 年間 慢性毒性試験 ②	0、1、3、25 ppm	雌雄：0.15	雌雄：0.15	
	雌雄：0、0.05、0.15、 1.25	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：体重増加抑制	
2 年間 慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0、1、5、25、50 ppm	雄：0.198 雌：0.053	雄：0.198 雌：0.259	
	雄：0、0.040、0.198、 0.985、2.06 雌：0、0.053、0.259、 1.37、2.81	雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：乳腺腫瘍の発生頻 度の増加 (雌で乳腺腺癌の発生	雌雄：体重増加抑制 雌：乳腺腫瘍の増加  (雌で乳腺腫瘍の増加)	

		頻度の増加)	
3世代 繁殖試験	0、3、9、27、81 ppm 雌雄：0、0.15、0.45、 1.35、4.05	親動物 雌雄：1.35 児動物：4.05  親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 雌雄：27 ppm 児動物：27 ppm  親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌：腎比重量増加等  (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験①	0、0.5、1.5、4.5	母動物及び胎児：1.5  母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延(第6 胸骨分節未骨化)  (催奇形性は認められ ない)
発生毒性 試験②	0、1.0、3.0、30.0	母動物：3.0 胎児：30.0  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	母動物：3 胎児：30.0  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
発生毒性 試験③	0、1、2.5、10、25	母動物：2.5 胎児：10  母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異(腰椎 突起)  (催奇形性は認められ ない)	母動物：2.5 胎児：10  母動物：体重増加抑制 胎児：骨格変異の増加  (催奇形性は認められ ない)
発生毒性 試験④	0、5、25、75	母動物：－ 胎児：25  母動物：体重減少、体 重増加抑制及び摂餌 量減少 胎児：低体重等 (外表奇形、内臓奇形 及び骨格奇形が認め られた)	母動物：－ 胎児：25  母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少等 胎児：小眼等  (催奇形性は認められ ない)

マウス	90日間 亜急性 毒性試験①	0、50、300、1,800 ppm 雄：0、7.46、44.1、 271 雌：0、8.92、55.1、 328	雄：44.1 雌：8.92 雌雄：体重増加抑制等	雄：44.1 雌：8.92 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、10、50、500、1,000、 1,500 ppm 雄：0、1.55、7.80、 79.6、167、277 雌：0、1.95、10.0、 103、219、338	雄：7.80 雌：10.0 雌雄：体重増加抑制等	雄：7.80 雌：10.0 雌雄：体重増加抑制等
	2年間 発がん性 試験	0、10、25、250、1,000 ppm 雄：0、0.98、2.28、 24.1、114 雌：0、1.18、2.67、 29.9、147	雌雄：－ 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 (発がん性は認められ ない)	雌雄：－ 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1.0、2.0、4.0	母動物：1.0 胎児：2.0 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少等 胎児：着床後胚死亡数 増加等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：1.0 胎児：2.0 母動物： 体重増加抑制及び摂 餌量減少等 胎児：吸収胚増加等 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1.5、5、15	雌雄：5 雌雄：嘔吐等	雌雄：5 雌雄：嘔吐等
	2年間 慢性毒性試験	0、0.625、1.25、5.0	雌雄：1.25 雌雄：嘔吐及び体重増 加抑制	雌雄：1.25 雌雄：嘔吐、体重増加 抑制等
ADI			NOAEL：0.053 SF：100 ADI：0.00053	NOAEL：0.15 SF：100 ADI：0.0015
ADI 設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性試験②

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量  
－：無毒性量は設定できなかった。

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	300、2,000	雌：－ 雌：軟便、自発運動低下等
	発生毒性試験①	0、0.5、1.5、4.5	母動物：4.5 母動物：検体投与による影響なし
	発生毒性試験④	0、5、25、75	母動物：－ 母動物：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：4.5 SF：100 ARfD：0.045
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：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	化学名
B	2-amino-4-chloro-6-ethylamino- <i>s</i> -triazine
C	[4-(2-cyanopropan-2-ylamino)-6-ethylamino- <i>s</i> -triazin-2-yl]glutathione
D	<i>S</i> [4-(2-cyanopropan-2-ylamino)-6-ethylamino- <i>s</i> -triazin-2-yl]- <i>N</i> -acetylcysteine
E	2-(6-ethylamino-2-hydroxy- <i>s</i> -triazine-4-ylamino)-2-methylpropionitrile
F	2-(6-ethylamino-2-hydroxy- <i>s</i> -triazine-4-ylamino)-2-methylpropanamide
G	2-(6-ethylamino-2-hydroxy- <i>s</i> -triazine-4-ylamino)-2-methylpropionic acid
H	2-(4-chloro-6-ethylamino- <i>s</i> -triazine-2-ylamino)-2-methylpropanamide
I	2-(4-chloro-6-ethylamino- <i>s</i> -triazine-2-ylamino)-2-methylpropionic acid
J	2-(4-amino-6-chloro- <i>s</i> -triazine-2-ylamino)-2-methylpropionitrile
K	2-(4-amino-6-chloro- <i>s</i> -triazine-2-ylamino)-2-methylpropanamide
L	2-(4-amino-6-chloro- <i>s</i> -triazine-2-ylamino)-2-methylpropionic acid
M	2-(6-amino-2-hydroxy- <i>s</i> -triazine-4-ylamino)-2-methylpropionic acid
N	[4-amino-6-(2-cyanopropan-2-ylamino)- <i>s</i> -triazine-2-yl]glutathione
O	<i>S</i> [4-amino-6-(2-cyanopropan-2-ylamino)- <i>s</i> -triazine-2-yl]- <i>N</i> -acetylcysteine
P	2-amino-4-chloro-6-(isopropylamino)- <i>s</i> -triazine
Q	2-chloro-4,6-diamino- <i>s</i> -triazine

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
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
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

シアナジン

作物名 [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ [可食部] 昭和 47 年度	2,000 <sup>WP, a</sup>	1	1	116	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
		1	1	102	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
たまねぎ [可食部] 昭和 51~52 年度	1,000 <sup>WP</sup>	1	1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	2 <sup>a</sup>	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ [茎葉] 平成 19 年度	750 <sup>WP</sup>	1	1	30	0.046	0.046	0.053	0.050
				40	0.024	0.024	0.029	0.028
				50	0.024	0.024	0.019	0.018
ねぎ [茎葉] 平成 19 年度	750 <sup>WP</sup>	1	1	30	0.334	0.334	0.263	0.262
				40	0.136	0.134	0.115	0.112
				50	0.159	0.158	0.114	0.110
アスパラガス [可食部] 昭和 57 年度	1,500 <sup>WP, a</sup>	1	1	67	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	1	18~ 23	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

WP : 水和剤

・農薬の使用量又は使用回数が、登録された使用方法から逸脱している場合は、使用量又は回数に a を付した。

シアナジン、代謝物 H 及び代謝物 K

作物名 [分析部位] 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ 場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					シアナジン		H		K	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス [可食部] 平成 5 年度	1,000 <sup>WP</sup>	1	1	23	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	1	26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

WP : 水和剤

<参照>

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
4. 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
5. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 19 号）
6. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 12 日付け 24 消安第 1741 号）
7. 農薬抄録 シアナジン（除草剤）（平成 23 年 12 月 26 日改定）：アグロ カネシヨウ株式会社、一部公表
8. 平成 13 年度、飼料安全性・環境改善対策事業（安全性対策事業）報告書、飼料中の農薬等有害物質の畜産物における残留調査（平成 14 年 3 月）：社団法人 日本科学飼料協会、未公表
9. 飼料中有害物質の牛乳への移行調査報告書（平成 17 年 3 月）：社団法人、日本科学飼料協会、未公表
10. WHO/SDE/WSH/03.04/60, Cyanazine in Drinking-water, Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*
11. IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
12. 食品健康影響評価に係る追加資料提出依頼（平成 27 年 9 月 16 日付け 27 消安第 3017 号）への回答書：アグロ カネシヨウ株式会社（平成 28 年）、未公表
13. 食品健康影響評価について（平成 28 年 10 月 11 日付け厚生労働省発生食 1011 第 4 号）
14. 農薬抄録 シアナジン（除草剤）（平成 28 年 10 月 12 日改定）：アグロ カネシヨウ株式会社、一部公表
15. 作物残留分析結果報告書(ねぎ)：株式会社化学分析コンサルタント(平成 20 年)、未公表