

令和 8 年 8 月 17 日

食品安全委員会

委員長 祖父江 友孝 殿

農薬第四専門調査会

座 長 小野 敦

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 7 年 7 月 30 日付け 7 消安第 2526 号及び令和 7 年 7 月 30 日付け消食基第 477 号をもって農林水産大臣及び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アナジン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。

農薬評価書

シアナジン (第2版)

令和8年（2026年）8月
食品安全委員会農薬第四専門調査会

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
○ 食品安全委員会農薬第四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. 開発の経緯.....	11
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 12
1. 土壌中動態試験.....	12
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	12
(2) 土壌吸着試験.....	12
2. 水中動態試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験.....	13
3. 土壌残留試験.....	13
(1) 土壌残留試験①.....	13
(2) 土壌残留試験②.....	14
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	14
(1) 植物代謝試験.....	14
(2) 作物残留試験.....	20
(3) 畜産物残留試験.....	20
5. 動物体内動態試験.....	21
(1) ラット①.....	21
(2) ラット②.....	25
(3) ラット③.....	25
6. 急性毒性試験等.....	26
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	26

(2) 一般薬理試験	28
7. 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<参考資料>	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. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ①	32
(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) ②	33
(3) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	33
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	33
(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)	34
9. 神経毒性試験	35
(1) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	35
10. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 3 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	38
(5) 発生毒性試験 (ラット) ③	39
(6) 発生毒性試験 (ラット) ④	39
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
11. 遺伝毒性試験	40
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	42
(1) 急性毒性試験 (経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露)	42
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	44
13. その他の試験	44
(1) エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用	44
(2) 公表文献における研究結果	45
14. ヒトにおける知見	46
(1) 疫学研究	46
III. 安全性に係る試験の概要 (代謝物)	49
1. 急性毒性試験	49
(1) 急性毒性試験 (代謝物 G、H 及び M)	49

2. 亜急性毒性試験.....	49
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 G) <一部参考資料>.....	49
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 M) <一部参考資料>.....	50
3. 遺伝毒性試験 (代謝物 H)	50
IV. 食品健康影響評価.....	51
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	59
・ 別紙 2 : 検査値等略称.....	60
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績.....	61
・ 参照.....	63

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

－清涼飲料水関係－

- 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）

－ポジティブリスト制度関連－

- 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農薬登録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（厚生労働省発生食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）
- 2017年 1月 18日 から2月16日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 2月 22日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2017年 2月 28日 第640回食品安全委員会（報告）

(同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知)(参照 16、17)

2018 年 2 月 28 日 残留農薬基準告示 (参照 18)

－第 2 版関係－

2021 年 4 月 7 日 再評価農薬に係る農林水産省告示 (参照 19)

2025 年 7 月 30 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 477 号)、農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請 (7 消安第 2526 号)、関係書類の接受 (参照 20～97、99～103)

2025 年 8 月 5 日 第 994 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2026 年 3 月 12 日 第 47 回農薬第四専門調査会

2026 年 4 月 24 日 第 49 回農薬第四専門調査会

2026 年 6 月 23 日 第 1029 回食品安全委員会 (報告)

2026 年 6 月 24 日 から 7 月 23 日まで 国民からの意見・情報の募集

2026 年 8 月 17 日 農薬第四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＞

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)
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

(2026 年 1 月 6 日まで)	(2026 年 1 月 7 日から)
山本茂貴 (委員長)	祖父江友孝 (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)
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)	頭金正博 (委員長代理 第二順位)
頭金正博 (委員長代理 第三順位)	春日文子 (委員長代理 第三順位)
小島登貴子	小島登貴子
杉山久仁子	杉山久仁子
松永和紀	松永和紀

＜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）	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
栗形麻樹子		
・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

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

（2026年3月31日まで）

佐藤 洋（座長）	駒田致和	藤島沙織
石井雄二（座長代理）	高木篤也	本多一郎
楠原洋之	永田 清	安井 学

小林健一*

藤井咲子

* : 2025 年 10 月 1 日から

(2026 年 4 月 1 日から)

小野 敦 (座長)

駒田致和

藤島沙織

高木篤也 (座長代理)

杉原数美

本多一郎

楠原洋之

中山真義

安井 学

小林健一

藤井咲子

<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

<第 47 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

小野 敦 (岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授)

池原賢代 (農薬第一専門調査会専門委員)

井上真奈美 (農薬第一専門調査会専門委員)

杉原数美 (広島国際大学薬学部客員教授)

中山真義 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員)

<第 49 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

池原賢代 (農薬第一専門調査会専門委員)

石井雄二 (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室長)

井上真奈美 (農薬第一専門調査会専門委員)

佐藤 洋 (岩手大学獣医学部共同獣医学科教授)

清水万紀子 (昭和薬科大学薬学部教授)

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。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、作物残留試験(ばれいしょ)、2世代繁殖試験(ラット)、遺伝毒性試験等の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(春小麦、ねぎ等)、作物残留、畜産物残留、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(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)、亜急性神経毒性(ラット)、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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/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①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。

疫学研究について、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

各種試験結果から、農産物中のばく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及び最小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無毒性量 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/日を許容一日摂取量(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①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③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、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-メチルプロパンニトリル

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

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

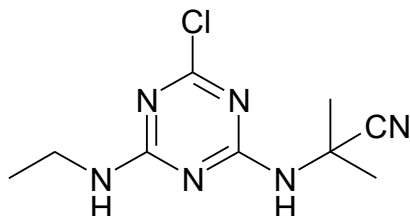
4. 分子式

$C_9H_{13}ClN_6$

5. 分子量

240.70

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 164～167℃
沸点	: 209℃で分解のため測定不能
密度	: 1.28 g/cm ³ (20℃)
蒸気圧	: 1.50×10 ⁻⁶ Pa (20℃) 3.32×10 ⁻⁶ Pa (25℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色、細粒状の柔らかい固体 石膏様のかすかな臭い
水溶解度	: 0.163 g/L (20℃)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 2.61 (25℃)
解離定数	: 測定不能 (紫外吸収スペクトルが一定にならないため)

8. 開発の経緯

シアナジンは Degussa 社及びシェ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いる。米国で登録されていたが 2002 年に失効し、2024 年 3 月現在、海外における登録はない。

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〕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 各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕で用いた標識化合物

略称	標識位置
[tri- ¹⁴ 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 ¹⁴ C で均一に標識したもの
¹⁴ C-シアナジン	シアナジンのトリアジン環をランダムに ¹⁴ C 標識したもの
[eth- ¹⁴ C]シアナジン	シアナジンのエチル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[iso- ¹⁴ C]シアナジン	シアナジンのイソプロピル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[nit- ¹⁴ C]シアナジン	シアナジンのニトリル基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[tri- ¹⁴ C- ¹⁵ N]シアナジン	[tri- ¹⁴ 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 ¹⁵ N で標識したものを混合したもの
[tri- ¹⁴ 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 ¹⁴ C で均一に標識したもの

1. 土壤中動態試験

（1）好氣的土壤中動態試験

[tri-¹⁴C]シアナジンを用いて、好氣的土壤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。

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、22、23）

表 2 好氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
20 mg/kg 乾土、土壌水分量：最大容水量の 75%、25±1℃、暗所、最長 180 日間インキュベート	砂壤土（米国）	G、H、I、L、 ¹⁴ CO ₂	約 17 日

（2）土壌吸着試験

非標識のシアナジンを用いて、土壌吸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 7、14、22、24）

表 3 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率により 補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$
埴埴土(北海道)、埴埴土(石川)、 埴埴土(和歌山)、砂質埴埴土(岡山)	0.78~2.37	52~232

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[tri-¹⁴C]シアナジンを用いて、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 7、14、22、25)

表 4 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
約 10 mg/L、25℃、暗所、 最長 30 日間インキュベート	pH 5(フタル酸緩衝液)	G	148 日
	pH 7(リン酸緩衝液)	ND	—
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	ND	—

ND：検出されず

—：算出されず

(2) 水中光分解試験

[tri-¹⁴C]シアナジンを用いて、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。

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、22、26)

表 5 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた 分解物	推定 半減期 ^a
2.15 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：54.4 W/m ²)、最長 98 時間照射	滅菌蒸留水	F	770 時間 (225 日)
1.99 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：54.4 W/m ²)、最長 98 時間照射	自然水 (米国、湖水)		

・暗所対照区では、シアナジンの分解はほとんど認められなかった。

・自然水の暗所対照区において、推定半減期は 8,660 時間であった。

^a：括弧内は東京における春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験①

シアナジン並びに分解物 G、H、I 及び L 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については表 6 に示されている。(参照 22、27)

表 6 土壌残留試験①の概要及び結果

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			シアナジン	シアナジン+分解物 G、H、I 及び L
ほ場 試験	畑地 40,000 g ai/ha ^{WP}	火山灰土・軽埴土 (茨城)	0～10 cm	18.0 日
			0～20 cm	18.3 日
		沖積土・軽埴土 (千葉)	0～10 cm	22.7 日
			0～20 cm	26.3 日
				54.3 日

WP：水和剤

(2) 土壌残留試験②

シアナジン及び分解物 I 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については表 7 に示されている。(参照 7、14、22、28～30)

表 7 土壌残留試験②の概要及び結果

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			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 ^a	火山灰土・軽埴土(茨城)	13 日
			沖積土・壤土(香川)	24 日
ほ場 試験	畑地	1,000 g ai/ ha ^{WP}	洪積火山灰土・壤土(栃木)	15～30 日
			火山灰土・壤土(長野)	0～15 日
		2,000 g ai/ha ^{WP}	火山灰土・壤土(北海道)	13 日
			沖積土・壤土(香川)	34 日
		20,000 g ai/ha ^G	洪積火山灰土・埴土(茨城)	約 19 日
			軽埴土(岡山)	約 12 日

WP：水和剤 G：粒剤

/：データなし

a：原体を使用

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 とうもろこし

とうもろこし(品種：Dakalb、XL-45)を4種の土壌(砂壌土、壤土、埴土及びピート)を充填したポットにそれぞれ播種し、¹⁴C-シアナジンを 2,000 g ai/ha 相当の用量で土壌表面に散布し、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、植物代謝について検討された。土壌試料は処理 168 日後に採取された。また、壤土に ¹⁴C-シアナジン、[eth-¹⁴C]シアナジン、[iso-¹⁴C]シアナジン又は[nit-¹⁴C]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。

とうもろこし試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は葉で最も高く、穂軸では僅かであった。とうもろこしの茎、

葉及び穂軸において未変化のシアナジンが認められ、主要代謝物として G、H、K 及び M がいずれも 10%TRR 以上認められた。そのほかに、代謝物 J が最大で 0.6%TRR、極性物質が 17.2%TRR 認められた。

各種土壌において、未変化のシアナジン並びに分解物 B、G、H、I、J、K 及び L が認められた。（参照 7、14、22、31）

表 8 とうもろこし試料中の残留放射能分布及び代謝物

土壌	試料部位	総残留放射能 (mg/kg)	シアナジン		代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			mg/kg	%TRR		
埴壌土	茎	0.12	<0.01	—	G+K+M+極性物質(83.3)	16.7
	葉	1.41	0.03	2.1	K(23.4)、M(18.4)、H(11.4)、G(7.8)	36.9
	穂軸	0.02	<0.01	—	G+M+極性物質(100)	—
壤土	茎	0.16	<0.01	—	G+K+M+極性物質(81.3)	18.8
	葉	1.80	0.08	4.4	M(18.3)、極性物質(17.2)、G(9.4)、H(7.8)、K(5.6)、J(0.6)	36.7
	穂軸	0.02	<0.01	—	G+M+極性物質(100)	—
砂壌土	茎	0.21	0.01	4.8	G+K+M+極性物質(85.7)	9.5
	葉	2.07	0.06	2.9	M(18.8)、極性物質(14.0)、G(12.6)、K(9.2)、H(7.3)、J(0.5)	34.8
	穂軸	0.02	<0.01	—	G+M+極性物質(100)	—
ピート	茎	0.02	<0.01	—	G+K+M+極性物質(100)	—
	葉	0.31	0.02	6.5	M(22.6)、K(12.9)、G(9.7)、極性物質(9.7)、H(6.5)	32.3
	穂軸	<0.02	<0.01	—	— ^a	—

—：算出されず

—^a：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-¹⁴C]シアナジンを土壌表面処理し、植物代謝について検討された。

試験の概要は表 9 に示されている。

表9 小麦及びばれいしょを用いた植物代謝の検討の概要

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)		

小麦及びばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 10 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 1.9%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。茎葉において、主要代謝物として G、I、L 及び M が 10%TRR 以上認められ、その他の代謝物として H、J 及び K が最大で 9.4%TRR 認められた。また、穀皮においては、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もの）が最大で 85.7%TRR、代謝物 H が 10.0%TRR 認められ、その他の代謝物として K が最大で 2.5%TRR、J が 1.7%TRR 認められた。穀粒においては主要成分として混合成分（代謝物 G、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もの）が最大で 70.0%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。葉における主要代謝物として L、酸加水分解後に代謝物 G となる物質及び酸加水分解後に代謝物 M となる極性物質が 10%TRR 以上認められ、そのほかに、代謝物 H、I、J 及び K が最大で 8.7%TRR、極性物質が 17.4%TRR 認められた。また、茎及び穂において混合成分（代謝物 G、I、L、M、酸加水分解後に代謝物 G 又は M となる極性物質及び極性物質から成るもの）が最大で 86.0%TRR 認められ、その他に代謝物 H 及び K が最大で 4.9%TRR 認められた。

ばれいしょの茎葉においては、未変化のシアナジンが最大で 7.2%TRR 認められ、主要代謝物として H 及び M が 10%TRR 以上認められた。その他の代謝物として G、I、J 及び K が最大で 7.3%TRR、極性物質が最大で 46.0%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、混合成分（代謝物 G、M 及び極性物質から成るもの）が最大で 71.4%TRR 認められた。

土壌において、未変化のシアナジン並びに分解物 G、H、I、J、K、L 及び M が認められた。（参照 7、14、22、32）

表 10 小麦及びばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物

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)	抽出残渣 (%TRR)
				mg/kg	%TRR		
春小麦	250	茎葉	0.70	0.01	1.4	M(24.3)、G(17.1)、L(14.3)、 G/M bound(14.3)、I(10.0)、 H(8.6)、K(2.9)、J(1.4)	5.7
		穀皮	0.70	0.01	1.4	G+I+L+M+G/M bound(85.7)、H(2.9)、 J(1.4)、K(1.4)	7.1
		穀粒	0.04	<0.01	—	G+M+G/M bound(50.0)	50.0
	500	茎葉	1.50	0.02	1.3	M(24.0)、G(18.0)、L(15.3)、 I(10.0)、G/M bound(9.3)、 H(8.7)、K(2.0)、J(1.3)	10.0
		穀皮	1.20	0.02	1.7	G+I+L+M+G/M bound(73.3)、H(8.3)、 K(2.5)、J(1.7)	12.5
		穀粒	0.10	<0.01	—	G+M+G/M bound(70.0)	30.0
	1,000	茎葉	1.60	0.03	1.9	M(23.8)、G(17.5)、L(15.6)、 I(10.0)、H(9.4)、G/M bound(8.8)、K(2.5)、J(1.9)	8.8
		穀皮	1.90	0.02	1.1	G+I+L+M+G/M bound(73.7)、H(10.0)、 K(2.1)、J(1.1)	12.1
		穀粒	0.10	<0.01	—	G+M+G/M bound(60.0)	40.0
冬小麦	250	葉	1.80	<0.01	—	L(25.0)、M bound (21.7)、極 性物質(16.7)、G bound (10.6)、I(8.3)、H(5.6)、 K(1.1)	11.1
		茎	0.50	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(86.0)、 H(4.0)	10.0
		穂	0.32	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(84.4)、 H(3.1)	12.5
	500	葉	2.30	<0.01	—	L(26.1)、M bound(21.7)、極 性物質(17.4)、G bound(10.0)、I(8.7)、 H(4.4)、K(0.9)	10.9
		茎	0.82	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(82.9)、 H(4.9)	12.2
		穂	0.55	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(81.8)、 H(3.6)	14.6

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)	抽出残渣 (%TRR)
				mg/kg	%TRR		
	1,000	葉	3.60	0.01	0.3	M bound(33.1)、L(25.8)、G bound(14.2)、H(6.1)、I(5.6)、極性物質(4.2)、K(0.6)、J(0.3)	10.0
		茎	1.29	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(83.0)、H(3.9)、K(1.6)	11.6
		穂	0.75	<0.01	—	G+I+L+M+G bound+M bound+極性物質(85.3)、H(2.7)	12.0
ば れ い し よ	1,500 (土壌表 面処理)	茎葉	12.5	0.90	7.2	極性物質(38.6)、H(20.1)、K(7.2)、M(6.0)、G(5.6)、J(4.8)、I(0.8)	9.6
		塊茎	0.07	<0.01	—	G+M+極性物質(71.4)	28.6
	1,500 (土壌表 面処理 後、覆 土)	茎葉	2.76	0.07	2.5	極性物質(46.0)、M(17.0)、H(9.1)、K(7.3)、G(5.4)、J(3.6)	9.1
		塊茎	0.07	<0.01	—	G+M+極性物質(71.4)	28.6

—：算出されず

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

M bound：酸加水分解により代謝物 M となる極性物質（以下同じ。）。

G bound：酸加水分解により代謝物 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-¹⁴C-¹⁵N]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 日後の茎及び穀粒を採取して、植物代謝試験が実施された。

春小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 11 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、22、33）

表 11 春小麦試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%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)	0.3	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	0.6	3.7

④ ねぎ

ねぎ（品種：Southport White）に、[tri-¹⁴C]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、植物代謝試験が実施された。

ねぎ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 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、22、34）

表 12 ねぎ試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料採取時期		処理 22 日後	処理 48 日後
総残留放射能濃度		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)
	代謝物 H	0.029(6.4)	0.039(9.8)
抽出液		0.376(82.5)	0.312(78.2)
	シアナジン	0.022(4.8)	0.001(0.3)
	代謝物 H	0.241(52.9)	0.196(49.1)
	代謝物 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

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。そのほかに *N*-脱エチル化反応による代謝物 J の生成、代謝物 J のシアノ基の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、さらにトリアジン環からの塩素原子脱離による代謝物 M の生成が考えられた。加えて、脱エチル化を伴う代謝物 H から K、I から L、G から M の生成が考えられた。

(2) 作物残留試験

野菜を用いて、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、22、35~47)

(3) 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化合物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 13 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 13 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)

5. 動物体内動態試験

(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-¹⁴C]シアナジンを 5 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「低用量」という。) 又は 30 mg/kg 体重 (以下 [5.(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。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは、表 14 に示されている。

単回経口投与後の C_{max} について、血漿中では低用量投与群で 1.11~1.34 µg/g、高用量投与群で 5.46~6.52 µg/g であり、全血中では低用量投与群で 1.19~1.48 µg/g、高用量投与群で 6.39~7.14 µg/g であった。全血の T_{max} 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_{max} 及び T_{1/2} が長く、AUC が大きかった。(参照 7、14、22、48)

表 14 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T _{max} (hr)	3.6	4.8	2.7	7.1	10.8	16	6.8	8.4
C _{max} (µg/g)	1.11	1.19	1.34	1.48	5.46	6.39	6.52	7.14
T _{1/2} (hr)	45.9	60.0	51.9	64.0	43.5	176	37.3	149
AUC _{0-72 hr} (hr・µg/mL)	20.4	37.7	24.6	58.9	135	305	134	305
AUC _{0-∞} (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 [5.(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-¹⁴C]シアナジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に[tri-¹⁴C]

シアナジンを低用量で単回経口投与（以下〔5.（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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

単回経口投与群の $T_{\max}$ 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、22、48）

表 15 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与方法	投与量	性別	$T_{\max}$ 付近 ^a	投与 96 時間後
単回経口	5 mg/kg 体重	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 ¹ (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(0.630)、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 mg/kg 体重	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)
		雌	甲状腺(44.0)、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)

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。）。

投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後
反復 経口	5 mg/kg 体重/日	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(0.270)、甲状腺(0.270)、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)

／：試料なし

^a：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

③ 代謝

排泄試験[5.(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 16 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[®]は認められなかった。尿及び糞中の主要成分は代謝物 G 及び O であり、そのほかに代謝物 H、I、J、K 及び L が認められた。（参照 7、14、22、48）

表 16 各投与群における尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与方法	投与量	性別	試料 (採取時間)	シアナジン	代謝物
単回 経口	5 mg/kg 体重	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 mg/kg 体重	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)

投与方法	投与量	性別	試料 (採取時間)	シアナジン	代謝物
反復 経口	5 mg/kg 体重/日	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-¹⁴C]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 17 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、22、48）

表 17 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 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日	
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 ^a	4.98	9.13	7.59	9.45	5.36	8.63
合計	92.1	104	98.5	92.3	96.5	96.1

注）SD ラット（50 mg/kg 体重、雌雄各 2 匹）を用いて実施された予備試験において、投与後 48 時間の呼気中 ¹⁴CO₂ は検出限界（2%TAR）以下であったことから、本試験では呼気中排泄は測定されなかった。

^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-¹⁴C]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 18 に示されている。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験〔5.（1）④a〕の結果から、主に胆汁を介して糞中へ排泄され、一部は腸肝循環していると考えられた。（参照 7、14、22、48）

表 18 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 尿中代謝物

CFE ラット (雌 12 匹) に[tri-¹⁴C]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、22、49)

② 排泄

CFE ラット ([tri-¹⁴C]シアナジン投与群：雌雄各 1～3 匹、[eth-¹⁴C]シアナジン投与群：雄 1 匹) に、[tri-¹⁴C]シアナジン又は[eth-¹⁴C]シアナジンを 0.8 又は 1.22 mg/匹で単回経口投与して、排泄について検討された。

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 19 に示されている。

[tri-¹⁴C]シアナジン投与群において、投与放射能は尿及び糞中に排泄された。[eth-¹⁴C]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、22、49)

表 19 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- ¹⁴ C]シアナジン		[eth- ¹⁴ 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 ^a	ND ^a	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

^a：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-¹⁴C]シアナジン又は[eth-¹⁴C]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、22、50）

② 胆汁中代謝物

CFE ラット（雌 1 匹）に、[tri-¹⁴C]シアナジンを 5 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 1 時間後に胆管カニューレを挿入して胆汁を採取し、代謝物同定・定量が実施された。

胆汁中代謝物は表 20 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、22、50）

表 20 胆汁中代謝物（%TRR）

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

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

[tri-¹⁴C]シアナジン又は[tri-¹⁴C]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* 代謝について検討された。

[tri-¹⁴C]シアナジンを添加した反応液中では代謝物 C、[tri-¹⁴C]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、22、50）

シアナジンのラットにおける主要代謝経路は、①N-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 の生成並びに③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。

6. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与）

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（経口投与）が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 7、14、22、51～53）

表 21 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)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット ^{a, c} 雌 3～6 匹 (参照 51)		300～ 2,000	雌：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：被毛の汚れ(肛門周囲)(投与 4 時間～1 日後) 300 mg/kg 体重以上：自発運動の低下(投与 30 分～1 日後)、被毛の汚れ(口周囲)(投与 1 時間～1 日後)、流涎(投与 4～6 時間後) 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
SD ラット ^{a, b} 雌 3 匹 (参照 52)		300～ 2,000	雌：300、2,000 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重以上：軟便(投与 2～6 時間後)、被毛の汚れ(口周囲)(投与 6 時間～2 日後)、自発運動低下(投与 6 時間～1 日後)、呼吸促迫(投与 6 時間～1 日後) 300 mg/kg 体重：被毛の汚れ(眼周囲、外尿道口周囲等)(投与 4 時間～3 日後)、呼吸困難(投与 1 日後)、横臥(投与 1 日後) 300 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹 (参照 53)	367	306	雄：300、360、430、520 mg/kg 体重 雌：208、250、300、360、430 mg/kg 体重 雄 ^e ：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
ddys マウス ^d 雌雄各 8～10 匹 (参照 53)	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 ^e ：静居、閉眼、反応鋭敏、痙攣、前肢歩行失調、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

/：該当なし。

^a：毒性等級法で評価

・溶媒として、^b：0.5%CMC-Na 水溶液、^c：トウモロコシ油、^d：0.5%MC 水溶液が用いられた。

^e：観察された症状の発現用量及び発現時期は不明

(2) 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等を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。(参照 7、14、22、54、55)

表 22-1 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 ^a)	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 ^b)	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 ^b)	—	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 ^a)	200	—	影響なし
自 律 神 経 系	摘出 回腸	Hartley モルモット	雄 3	5×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 5×10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i> ^c)	5×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	直接作用：影響なし ACh、His 収縮： 1×10^{-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 ^b)	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 ^a)	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)	1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-3} g/mL	—	影響なし

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

a：検体を PEG400 に溶解又は懸濁した。

b：検体を DMSO に溶解又は懸濁した。

c：検体を 1%CMC に懸濁した。

表 22-2 一般薬理試験概要<参考資料²>

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

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、10、50、200 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照) 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) ①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 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) が認められたことから、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、22、56)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、3、15 及び 75 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 詳細が不明であるため、参考資料とした。

表 24 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		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ことから、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、22、57）

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③＜参考資料³＞

CFE ラット（対照群：雌雄各 36 匹、検体投与群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1.5、3、6、12、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）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（ラット）③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及び摂餌量減少が認められた。（参照 7、14、22、58）

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）④＜参考資料⁴＞

CFE ラット（対照群：雌雄各 40 匹、検体投与群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、0.1、1 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（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

³ 病理組織学的検査の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁴ 腎機能への影響検討のため実施された試験であり、臓器重量測定及び病理組織学的検査が実施されていないため、参考資料とした。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び雄で摂餌量減少が認められた。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、22、59）

（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）を用いた混餌投与（原体：0、50、300 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）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）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 28 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ことから、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、22、60）

表 28 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	・ 体重減少(投与 1 週)/増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ AST 増加	・ 体重減少(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 2 週以降) ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 卵巣絶対及び比重量⁵減少
300 ppm 以上	300 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制(投与 0～13 週累積) ・ ALP 増加 ・ A/G 比減少
50 ppm		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）を用いた混餌投与（原体：0、10、50、500、1,000 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 29 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 30 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ことから、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、22、61）

表 30 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	・ 体重減少(投与 1 週) ・ 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) ^a	・ 体重減少(投与 1 週)/増加抑制(投与 2 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

^a : 1,500 ppm 投与群は投与 2 週以降に認められた。

（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投与（原体：0、1.5、5 及び 15 mg/kg 体重/日）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）が認められたことから、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、22、62）

8. 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 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）を用いた混餌投与〔原体：0、1、3 及び 25 ppm：検体摂取量（計算値）⁶：0.05、0.15、1.25 mg/kg 体重/日〕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）が認められたことから、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

⁶ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量。（参照 11）

えられた。（参照 7、14、22、63）

（２）２年間慢性毒性試験（ラット）②

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）を用いた混餌投与（原体：0、6、12、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 ２年間慢性毒性試験（ラット）②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）が認められたことから、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、22、64）

（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投与（原体：0、0.625、1.25 及び 5.0 mg/kg 体重）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）が認められたことから、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、22、23、65）

（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）を用いた混餌投与（原体：0、1、5、25 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 32 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 32 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（非腫瘍性病変）は表 33 に、雌における乳腺

腫瘍の発生頻度は表 34 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ことから、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、22、66)

(腫瘍の発生機序に関しては [13.(1)] を参照)

表 33 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
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 ^a)及び摂餌量減少§(投与 0～7 日以降 ^a)
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 34 雌における乳腺腫瘍の発生頻度

投与群	0 ppm	1 ppm	5 ppm	25 ppm	50 ppm
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) を用いた混餌投与 (原体 : 0、10、25、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 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（非腫瘍性病変）は表 36 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ことから、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、22、67）

表 36 2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm		・ Hb、MCH 及び MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ Glu 及び Alb 減少
250 ppm 以上		
25 ppm 以上		
10 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ^a 及び摂餌量減少 ^b	・ 体重増加抑制 ^c 及び摂餌量減少 ^d

^a：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。

^b：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。

^c：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。

^d：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。

9. 神経毒性試験

（1）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）を用いた混餌投与（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 37 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

機能検査及び神経病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

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）が認められたことから、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、22、68)

10. 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、15、30 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			15 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.876	1.77	5.98
		雌	1.06	2.10	7.07
	F ₁ 世代	雄	1.05	2.10	7.25
		雌	1.18	2.36	8.08

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の P 世代の雌雄及び F₁ 世代の雄、30 ppm 以上投与群の F₁ 世代の雌で体重増加抑制等、児動物では 100 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で低体重が認められたことから、無毒性量は、親動物の雄で 30 ppm (P 雄: 1.77 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.10 mg/kg 体重/日)、雌で 15 ppm (P 雌: 1.06 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 1.18 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 30 ppm (P 雄: 1.77 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.10 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.10 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.36 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 22、69)

表 39 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1、2、4 及び 6 週)	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 腎尿細管拡張 (限局性)	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 腎尿細管拡張 (限局性)
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	30 ppm 以下 毒性所見なし	30 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
	15 ppm				毒性所見なし
児動物	100 ppm	・ 低体重		・ 低体重	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 3世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁷⁾＞

Long-Evans ラット（一群雄：10 匹、雌：20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3、9、27 及び 81 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 40 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_{1b} 雌雄及び F_{2b} 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による毒性影響は認められなかった。（参照 7、10、14、22、70）

(3) 発生毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（帝王切開群：雌 21～25 匹、自然分娩群：雌 20～37 匹）⁸⁾の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、5、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%MC 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 41 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ことから、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、22、71）

⁷⁾ 生殖器系、内分泌系に未実施の検査項目が多く（性成熟検査、発情周期検査及び精子検査等）、検体摂取量が不明確であるため、参考資料とした。

⁸⁾ 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 41 発生毒性試験（ラット）①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 ⁹ ＞
75 mg/kg 体重/ 日	・死亡(13 例、妊娠 8 日以降) ・脱毛 ・眼瞼下垂、褐色口内分泌物、血様流涙、尿で汚れた腹部の毛、正向反射不全、赤色膣分泌物、自発運動低下、透明な直腸分泌物、有色鼻汁、呼吸促進(妊娠 6 日以降) ・消瘦/脱水様外観、被毛の汚れ、つま先立ち歩行(妊娠 7 日以降) ・接触に対する感受性増加(妊娠 8 日以降) ・円背位、局部脱毛(妊娠 9 日以降)、 ・生存胎児数減少 ・吸収胎児数増加 ・妊娠期間の延長	・低体重 ・体長減少 ・外表奇形(眼部陥没^a、口蓋裂、口蓋裂及び小舌を伴う小顎症、外脳症^b) ・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) ・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)	・新生児数減少 ・哺育 21 日生存率低下 ・分泌物で覆われた眼 ・眼球陥没 ・無瞳症 ・小眼症 ・横隔膜ヘルニア
25 mg/kg 体重/ 日以上	・流涎及び軟便(妊娠 6 日以降) ・流涙(妊娠 7 日以降)	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・血様流涙 ・肝発達異常
5 mg/kg 体重/日 以上	・体重減少(妊娠 7 日)[§]、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)		5 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

§ : 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。

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。

（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 日に強制経口投与（原体：0、1.0、3.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2 %MC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

⁹ 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。

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による毒性影響は認められなかったことから、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。（参照 7、14、22、72）

（５）発生毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25% 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、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）が認められたことから、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、22、73）

（６）発生毒性試験（ラット）④

Fischer ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、1、2.5、10 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2 %MC 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 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）が認められたことから、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、22、74）

（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 日にカプセル経口投与（原体：0、1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日）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 42 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、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ことから、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、22、75）

表 42 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)^a、死亡(1 例、妊娠 16 日)^a ・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	

^a : 2.0 mg/kg 体重/日投与群で認められた所見

1 1. 遺伝毒性試験

シアナジン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験(マウスリンフォーマ TK 試験)、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、酵母を用いた宿主（マウス）經由体細胞組換え試験、ラット肝細胞及び精母細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 43 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を用いた *in vitro* マウスリンフォーマ TK 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おいて問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 7、14、22、76～86）

表 43 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (参照 76)	<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 (参照 78)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①②156～5,000 µg/プレート(- S9) ①②313～5,000 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 ＜参考資料 ¹⁰ ＞ (参照 76)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①10～3,000 µg/プレート(-S9) ②10～1,000 µg/プレート(+S9) (プレート法)	陰性
	復帰突然変異試験 ＜参考資料 ¹¹ ＞ (参照 77)	<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) (プレインキュベーション法)	陰性
	体細胞組換え試験 (参照 79)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4 株)	①②100～200 µg/mL ③2,000～4,000 µg/mL	陰性
	UDS 試験 (参照 80)	SD ラット初代培養 肝細胞(雄)	①1～1,000 µmol/L ②1～1,000 µmol/L	陽性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 81)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+})	①0.05～500 µg/mL (-/ +S9、4 時間処理) ②22～470 µg/mL (-S9、4 時間処理)、 22～220 µg/mL (+S9、4 時間処理)	陽性
宿主 経路	染色体異常試験 (参照 82)	ヒトリンパ球細胞	35～350 µg/mL(-/+S9)	陰性
	体細胞組換え試験 (参照 79)	CF1 マウス(雄) <i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	160 及び 320 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

¹⁰ 最高用量及び試験回数がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

¹¹ 試験回数がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 (参照 83)	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	①100、200 及び 400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 2～4 及び 12～16 時間後に採取) ②400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、投与 2～4 時間後に採取)	陰性
	UDS 試験 (参照 84)	SD ラット (精母細胞) (一群雄 3～5 匹)	125、185、250 及び 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 (参照 85)	CF1 マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 4 匹)	50 及び 100 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与、最終投与 8 及び 24 時間後に採取)	陰性
	優性致死試験 (参照 86)	CF1 マウス (対照群：雄 24 匹、一 群雄 12 匹)	80、160 及び 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

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露）

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（経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 44 に示されている。（参照 7、14、22、23、53、87～89）

表 44 急性毒性試験概要
(経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露、原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	Wistar ラット ^a 雄 10 匹 (参照 87)	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 ^a 雄 10 匹 <参考資料 ¹² > (参照 87)	>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 ^b 雌雄各 10 匹 <参考資料 ¹³ > (参照 53)	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 ^c 雌雄各 10 匹 <参考資料 ¹³ > (参照 53)	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
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 <参考資料 ¹³ > (参照 53)	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 <参考資料 ¹³ > (参照 53)	4,000	3,720	雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット ^d 雌雄各 5 匹 (参照 88)	LC ₅₀ (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
	Fischer ラット ^e 雌雄各 6 匹 (参照 89)	>4.35	>4.35	雌雄：流涙、黄色分泌物(眼周囲)、被毛の汚れ、異常行動 雌雄：死亡例なし
	dd マウス ^f 雄 10 匹 <参考資料 ¹³ > (参照 87)	>0.809	>0.809	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

・溶媒として a: DMSO、b: 0.5%CMC、c: 0.5%MC が用いられた。

d: 4 時間鼻部ばく露 (ダスト)

e: 4 時間全身ばく露 (ダスト)

¹² 1 用量で実施されていることから、参考資料とした。

¹³ 観察された症状の詳細が不明であることから、参考資料とした。

f: 4 時間頭部ばく露 (ミスト)

(2) 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、22、90)

② ウサギ (製剤) <参考資料¹⁴>

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)

1 3. その他の試験

(1) エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[8.(4)]において、乳腺腫瘍の増加が認められたことから、エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用について検討された。

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、22、91)

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)、

¹⁴ 製剤を用いた試験であること及び詳細が不明であることから参考資料とした。

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/日投与群の 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、子宮内膜上皮細胞の丈の増大及び子宮頸部の粘膜上皮の肥厚が顕著であったが、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。

膣粘膜上皮の角化の程度は表 45 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粘膜上皮の角化が顕著であったが、17β エストラジオール+検体 100 mg/kg 体重/日投与群では角化の程度が軽減した。（参照 7、14、22、91）

表 45 膣粘膜上皮の角化の程度

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

（２）公表文献における研究結果

シアナジンについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-Stage] を用いて、Web of Science (Core Collection) : 2008 年 7 月 1 日～2023 年 7 月 4 日、J-Stage : 2008 年 1 月 1 日～2023 年 8 月 8 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、

疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 29 報（データベース間等での重複を含む。）のうち 4 報が選択され、リスク管理機関から提出された¹⁵。また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献 3 報がリスク管理機関から提出された。

（参照 92）

評価目的との適合性等の観点から検討¹⁶した結果、疫学については[Ⅱ.14.(1)]に記載した。

14. ヒトにおける知見

(1) 疫学研究

提出された疫学研究に該当する文献について、シアナジンへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された主な文献は、出生異常 1 報、パーキンソン病 1 報、腎細胞癌 1 報、がん〔前立腺がん、リンパ・造血系がん（非ホジキンリンパ腫を含む。）〕、肺がん、結腸がん〕1 報及び傷害による死亡 1 報であった。

また、シアナジンばく露の把握方法としては、住居及び職場と農薬使用報告データベースとの照合が 1 報、農薬使用者に対する自記式アンケートが 4 報であった。

① 出生異常との関連

カナダにおいて、1990 年～1993 年に実施されたオンタリオ州農家家族健康調査のうち 3,412 件の妊娠データを対象に、農薬使用（ばく露）と出生異常との関連が後ろ向きコホート研究により検討された。

母親の妊娠時年齢、妊娠中の発熱、子供の性別、出産回数について調整が行われたところ、妊娠前 3 か月間における母親のシアナジンばく露と男児の出生異常リスクとの間に正の関連が認められた（オッズ比：4.99、95%CI：1.63～15.3）。

本研究には、ばく露と出生異常の報告が自己申告によるものであり、正確性に限界があること等の限界があると考えられた。（参照 99）

② パーキンソン病との関連

米国カリフォルニア州において、2001 年～2007 年に特発性パーキンソン病と診断された 360 人及び対照群として 816 人（2002 年～2011 年）を対象に、州の農薬使用報告データベース等を用いて、1974 年～1999 年の住居又は職場から

¹⁵ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

¹⁶ 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日 農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

500 m 以内での農薬使用（ばく露）の有無と発症の関連が症例対照研究により検討された。特に、パーキンソン病の原因にユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) 機能障害の関与が疑われることから、UPS 阻害活性を有する農薬の一つとして検討された。

年齢、性別、喫煙状況について調整が行われたところ、シアナジンへのばく露なし又は低ばく露¹⁷を基準とした場合、住居又は職場におけるシアナジン高ばく露¹⁸と発症との間に正の関連が認められた（白人のみの場合のオッズ比：1.97、95%CI: 1.06～3.68、白人以外を含む場合のオッズ比：1.96、95%CI: 1.18～3.26）。

本研究には、高ばく露と分類された者の約 70%は複数の農薬にばく露しており、個別の農薬の因果関係や関連の強さを特定できないこと、UPS 阻害以外のメカニズムによる影響が不明であること、症例対照研究であるためバイアスの影響がある等の限界があると考えられた。（参照 100）

③ 腎細胞癌との関連

米国アイオワ州及びノースカロライナ州において、1993 年～1997 年に登録され 2015 年まで追跡可能であった認可農薬散布者 55,873 人を対象に、農薬使用（ばく露）と腎細胞癌との関連がコホート研究により検討された。

到達年齢、登録州、喫煙状況、BMI、2,4,5-T 使用歴について調整が行われたところ、強度加重生涯農薬使用日数に基づく非使用者を基準とした場合、がんの診断や追跡終了の直前の 20 年間のばく露を除外した 20 年ラグ解析において、シアナジンばく露と発症との間に正の関連が認められた（第 3 四分位の発生率比：1.86、95%CI：1.19～2.90、第 4 四分位の発生率比：1.61、95%CI：1.03～2.50、trend p=0.02）。また、10 年ラグ解析においても、正の関連が認められた（第 4 四分位の発生率比：1.59、95%CI：1.05～2.39、trend p=0.01）。

本研究には、自己申告に基づくためにばく露の誤分類の可能性、多重検定による偽陽性の可能性を排除できないこと、多重代入法で推定していること等の限界があると考えられた。（参照 101）

④ がんとの関連

米国アイオワ州及びノースカロライナ州において、1993 年～1997 年に登録され 2002 年まで追跡可能であった認可農薬散布者 50,317 人を対象に、農薬使用（ばく露）とがん発症の関連がコホート研究により検討された。ばく露群において 30 例以上確認されたがんに限定され、前立腺がん、リンパ・血液系がん（非ホジキンリンパ腫を含む。）、肺がん、結腸がん、これら全てのがんの合計について解析された。

¹⁷ 1974 年～1999 年の年間平均ばく露量がばく露ありの対照群の中央値未満

¹⁸ 1974 年～1999 年の年間平均ばく露量がばく露ありの対照群の中央値以上

年齢、性別、人種、教育、飲酒、がんの家族歴、居住州、喫煙、他の農薬へのばく露について調整が行われたところ、いずれのがんにおいてもシアナジンばく露との関連は認められなかった。

本研究には、自己申告に基づくためにばく露の誤分類の可能性、対象者の 99% が白人男性で、女性特有のがんの解析が困難であること、対象者の平均年齢が 56 歳で高齢者のデータが不足していること等の限界があると考えられた。（参照 102）

⑤ 傷害による死亡との関連

米国アイオワ州及びノースカロライナ州において、1993 年～1997 年に登録され 2008 年まで追跡可能であった認可農薬散布者 51,035 人（男性のみ）を対象に、農薬使用（ばく露）と傷害による死亡との関連がコホート研究により検討された。

年齢、登録州について調整が行われたところ、シアナジン使用頻度と致死性傷害との間に正の関連が認められた（シアナジン使用なしを基準として、使用頻度が 10 日/年以上の場合のハザード比：1.54、95%CI：1.06～2.24、累積使用日数が 56 日を超える場合のハザード比：1.48、95%CI：1.05～2.01）。

本研究には、自己申告に基づくためにばく露の誤分類の可能性、農薬の使用時期と致死性傷害の発生時期との関係が不明であること、傷害の種類を区別していないこと等の限界があると考えられた。（参照 103）

これらの疫学研究のうち、一部の研究では、シアナジンばく露と事象（疾病等）との間に統計学的に有意な正の関連が認められたが、ばく露量の推定において用いられている情報が限定的であること、同一の事象（疾病等）についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないこと等の理由から、いずれの事象（疾病等）についても、シアナジンばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。ただし、シアナジンばく露評価を、食品を通じた摂取に限定した研究はなく、摂取経路を限定しない把握方法が用いられていた。シアナジンのばく露レベルについて、摂取経路を限定しない把握方法でのばく露レベルに比べて、食品を通じた摂取に限定したばく露レベルは一般に低いと考えられる。したがって、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断した。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験

（1）急性毒性試験（代謝物 G、H 及び M）

代謝物 G、H 及び M 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 46 に示されている。（参照 7、14、22、93、94）

表 46 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 G、H 及び 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
代謝物 G ＜参考資料 ¹⁹ ＞	CFE ラット ^a 性別、匹数不明 (参照 93)	789	参照した資料に記載なし
代謝物 H	SD ラット ^b 雌、6 匹 (参照 94)	>2,000	呼吸促拍、軟便、鼻周囲部又は 外陰部の被毛の汚れ 死亡例なし
代謝物 M ＜参考資料 ¹⁹ ＞	CFE ラット ^c 性別、匹数不明 (参照 93)	>2,000	症状及び死亡例なし

・溶媒として、^a：DMSO、^c：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%CMC-Na 水溶液が用いられた。

2. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 G）＜一部参考資料²⁰＞

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）を用いた混餌投与（代謝物 G：0、400、1,000、3,000 及び 3,000/10,000 ppm²¹：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47 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による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm（雄：

¹⁹ 詳細が不明であるため、参考資料とした。

²⁰ 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、参考資料とした。

²¹ 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。

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、22、95）

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M）＜一部参考資料²²>

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）を用いた混餌投与（代謝物 M：0、300、1,000、3,000 及び 3,000/10,000 ppm²³：平均検体摂取量は表 48 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 48 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による毒性影響は認められなかったことから、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、22、96）

3. 遺伝毒性試験（代謝物 H）

代謝物 H（動物、植物及び土壌由来）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

表 49 に示されているとおり、結果は陰性であった。（参照 22、97）

表 49 遺伝毒性試験概要（代謝物 H）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 97)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

²² 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、参考資料とした。

²³ 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。

IV. 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。第 2 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験（ばれいしょ）、2 世代繁殖試験（ラット）、遺伝毒性試験等の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、シアナジンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

¹⁴C で標識したシアナジンを用いた植物代謝試験の結果、10%TRR 以上検出された代謝物は G、H、I、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。

¹⁴C で標識したシアナジンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、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%と算出された。シアナジンの投与後 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、そのほかに代謝物 H、I、J、K、L 等が認められた。

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おいて問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/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①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。

疫学研究について、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかった。

植物代謝試験の結果、10%TRR 以上の代謝物として G、H、I、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、農産物中のばく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 50 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 51 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた発生毒性試験①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②～④において無毒性量が得られている。

各試験で得られた無毒性量及び最小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無毒性量 0.053 mg/kg 体重/日であり、これを根拠として、安全係数 100 で除した値は、0.00053 mg/kg 体重/日となった。

一方、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ず、最小毒性量の最小値は 0.98 mg/kg 体重/日であった。仮にこの最小毒性量を根拠として、安全係数 1,000（種差 10、個体差 10、無毒性量を設定できなかった場合の不確実係数の最大値 10）で除した場合の値は 0.00098 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量を根拠として安全係数 100 で除した値より大きくなったため、許容一日摂取量（ADI）を 0.00053 mg/kg 体重/日と設定しても、安全性は十分担保されるものと考えられた。

以上より、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、0.00053 mg/kg 体重/日を 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①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③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第四専門調査会は、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③
（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

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。

<参考>

<APVMA、1986 年>

ADI

(ADI 設定根拠資料)

(動物種)

(期間)

(投与方法)

(無毒性量)

(安全係数)

0.002 mg/kg 体重/日

慢性毒性/発がん性併合試験

ラット

2 年間

混餌

0.2 mg/kg 体重/日

100

(参照 98)

表 50 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 農薬第四専門調査会	参考(ドシエ)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、10、50、200、 400 ppm 雄：0、0.531、 2.55、11.0、21.6 雌：0、0.777、 4.03、16.0、31.1	雄：2.55 雌：16.0 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雄：2.55 雌：16.0 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 ②	0、3、15、75 ppm 雄：0、0.264、 1.34、6.40 雌：0、0.319、 1.60、7.62	雄：1.34 雌：1.60 雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少、被毛失沢 及び立毛	雄：1.34 雌：1.60 雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等
	2 年間 慢性毒性 試験①	0、1、3、25 ppm 雌雄：0、0.05、 0.15、1.25	雌雄：0.15 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：0.15 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	2 年間 慢性毒性 試験②	0、6、12、25、50 ppm 雄：0、0.32、 0.65、1.31、2.69 雌：0、0.38、 0.77、1.62、3.24	雄：0.32 雌：0.77 雌雄：体重増加抑制	雄：0.32 雌：0.77 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、0.040、 0.198、0.985、2.06 雌：0、0.053、 0.259、1.37、2.81	雄：0.198 雌：0.053 雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌：乳腺腺癌の発生頻 度の増加 (雌で乳腺腺癌の発生 頻度の増加)	雄：0.198 雌：0.053 雌雄：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 (雌で乳腺腫瘍の増加)
	28 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、10、30、100 ppm 雄：0、0.86、 2.50、8.73 雌：0、0.95、 2.69、8.79	雄：2.50 雌：0.95 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)	雄：2.5 雌：0.95 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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考(ドシエ)
	2 世代 繁殖試験	0、15、30、100 ppm P 雄：0、0.876、 1.77、5.98 P 雌：0、1.06、 2.10、7.07 F ₁ 雄：0、1.05、 2.10、7.25 F ₁ 雌：0、1.18、 2.36、8.08	親動物 P 雄：1.77、P 雌： 1.06 F ₁ 雄：2.10、F ₁ 雌： 1.18 児動物 P 雄：1.77、P 雌： 2.10 F ₁ 雄：2.10、F ₁ 雌： 2.36 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物 P 雄：0.876、P 雌： 1.06 F ₁ 雄：1.054、F ₁ 雌： 1.18 児動物 P 雄：1.77、P 雌：2.10 F ₁ 雄：2.10、F ₁ 雌： 2.36 親動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験①	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：体重減少、体 重増加抑制及び摂餌量 減少等 胎児：低体重等 (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)
	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 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、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)	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：骨格異常 (催奇形性は認められな い)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考(ドシエ)
	発生毒性 試験④	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)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、300、1,800 ppm	雄：44.1 雌：8.92	雄：44.1 雌：8.92
		雄：0、7.46、 44.1、271 雌：0、8.92、 55.1、328	雌雄：体重増加抑制等	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：7.80 雌：10.0	雄：7.80 雌：10.0
		雄：0、1.55、 7.80、79.6、167、 277 雌：0、1.95、 10.0、103、219、 338	雌雄：体重増加抑制等	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	雌雄：－	雌雄：－
		雄：0、0.98、 2.28、24.1、114 雌：0、1.18、 2.67、29.9、147	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：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、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、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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考(ドシエ)
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：0.053 SF：100 ADI：0.00053
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/発がん性 併合試験

ADI：許容一日摂取量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量
 —：無毒性量は設定できなかった。

表 51 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 ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験 (参照 48)	300、2,000	雌：－ 雌：自発運動の低下等
	急性毒性試験 (参照 49)	300、2,000	雌：－ 雌：軟便、自発運動低下等
	発生毒性試験①	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
	発生毒性試験③	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
マウス	90 日間亜急性 毒性試験②	0、10、50、500、1,000、 1,500 ppm	雌：7.80 雄：10.0
		雄：0、1.55、7.80、 79.6、167、277 雌：0、1.95、10.0、103、 219、338	雄：体重増加抑制 雌：体重減少
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③

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。

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	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-methylpropiononitrile
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-methylpropiononitrile
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	血中濃度・時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

シアナジン

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					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 [露地] (可食部) 昭和47年度	1	2,000 ^{WP}	1	116	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
	1		1	102	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005
ばれいしょ [露地] (塊茎) 令和2年度	1	500 ^{WP}	1	113	<0.005	<0.005		
	1		1	83	<0.005	<0.005		
ばれいしょ [露地] (塊茎) 令和3年度	1	500 ^{WP}	1	103	<0.005	<0.005		
	1		1	89	<0.005	<0.005		
	1		1	82	<0.005	<0.005		
	1		1	73	<0.005	<0.005		
たまねぎ [露地] (可食部) 昭和51～52年度	1	1,000 ^{WP}	1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ [露地] (鱗茎) 令和元年度 令和2年度	1	1,000 ^{WP}	1	30	<0.005	<0.005		
				40	<0.005	<0.005		
				50	<0.005	<0.005		
	1		1	30	<0.005	<0.005		
				40	<0.005	<0.005		
				50	<0.005	<0.005		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ [露地] (鱗茎) 令和 2 年度 令和 3 年度	1	1,000 ^{WP}	1	30 41 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
	1		1	30 40 50	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
ねぎ [露地] (茎葉) 平成 19 年度	1	750 ^{WP}	1	30 40 50	0.046 0.024 0.024	0.046 0.024 0.024	0.053 0.029 0.019	0.050 0.028 0.018
	1		1	30 40 50	0.334 0.136 0.159	0.334 0.134 0.158	0.263 0.115 0.114	0.262 0.112 0.110
	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

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

シアナジン、代謝物 H 及び代謝物 K

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					シアナジン		代謝物 H		代謝物 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 [露地] (可食部) 平成 5 年度	1	1,000 ^{WP}	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

- ・全てのデータが検出限界未満の場合は、検出限界値の平均に<を付して記載した。

<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 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、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 カネショウ株式会社（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 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、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、2008 年、未公表
16. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 2 月 28 日付け府食第 105 号）
17. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 2 月 28 日付け府食第 107 号）
18. 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 30 年 3 月 30 日付け平成 30 年厚生労働省告示第 153 号）
19. 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 3 年 4 月 7 日付け農林水産省告示第 509 号）

20. 食品健康影響評価について（令和 7 年 7 月 30 日付け消食基第 477 号）
21. 食品健康影響評価について（令和 7 年 7 月 30 日付け 7 消安第 2526 号）
22. 試験成績の概要及び考察 シアナジン（基本情報・分析法・毒性・残留・環境動態・環境毒性）：アグロ カネショウ株式会社、2024 年 3 月、一部公表
23. Degradation of SD 15418 in Soil under Aerobic Conditions（GLP 対応）：Shell Agricultural Chemical Company、1986 年、未公表
24. シアナジン土壌吸着試験：財団法人日本食品分析センター、1990 年、未公表
25. The Hydrolytic Stability of ^{14}C -SD 15418 in Buffered Aqueous Solution（GLP 対応）：Shell Agricultural Chemical Company、1986 年、未公表
26. Degradation Study: Photodegradation of ^{14}C Cyanazine in Natural Water and Sterile Pure Water by Artificial Light（GLP 対応）：PTRL West, Inc.、2007 年、未公表
27. シアナジン水和剤（グラメックス水和剤）：土壌残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、2023 年、未公表
28. 土壌残留分析結果報告書（畑地）：財団法人日本分析化学研究所、1973 年、未公表
29. 土壌残留分析結果報告書（畑地）：シェル化学株式会社農薬開発センター、1980 年、未公表
30. 土壌残留分析結果報告書（畑地）：日本サイアナミッド株式会社田原研究所、1997 年、未公表
31. Beynon KI, Stoydin G, Wright AN.: The Breakdown of the Triazine Herbicide Cyanazine in Soils and Maize.: Pestic Sci. 1972; 3: 293-305.
32. Beynon KI, Stoydin G, Wright AN.: The Breakdown of the Triazine Herbicide Cyanazine in Wheat and Potatoes Grown Under Indoor Conditions in Treated Soils.: Pestic Sci. 1972; 3: 379-387.
33. Cyanazine (CL 200192): Metabolism of [Triazin- ^{14}C] CL 200192 in Wheat under Field Conditions（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1999 年、未公表
34. A Metabolism Study with ^{14}C Cyanazine in Onion（GLP 対応）：PTRL West, Inc.、2007 年、未公表
35. ばれいしょ 作物残留試験：シェルケミーベレー研究所、1973 年、未公表
36. ばれいしょ 作物残留試験：財団法人日本食品分析センター、1973 年、未公表
37. ばれいしょ 作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究会、2022 年、未公表
38. ばれいしょ 作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究会、2022 年、未公表
39. たまねぎ 作物残留試験：財団法人日本食品分析センター、1977 年、未公表
40. たまねぎ 作物残留試験：シェル化学株式会社農薬開発センター、1977 年、未公

表

41. たまねぎ 作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究会、2021 年、未公表
42. たまねぎ 作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究会、2022 年、未公表
43. ねぎ 作物残留試験 : 財団法人残留農薬研究所、2008 年、未公表
44. ねぎ 作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2008 年、未公表
45. アスパラガス 作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、1982 年、未公表
46. アスパラガス 作物残留試験 : 財団法人残留農薬研究所、1982 年、未公表
47. アスパラガス 作物残留試験 : シェルジャパン株式会社、1993 年、未公表
48. [^{14}C]-Cyanazine: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in the Rat (GLP 対応) : Hazleton Europe、1995 年、未公表
49. Hutson DH, Hoadley EC, Griffiths MH, Donninger C.: Mercapturic acid formation in the metabolism of 2-chloro-4-ethylamino-6-(1-methyl-1-cyanoethylamino)-s-triazine in the rat.: J Agric Food Chem. 1970; 18(3): 507-512.
50. Crayford JV, Hutson DH.: The Metabolism of the Herbicide, 2-Chloro-4-(Ethylamino)-6-(1-Cyano-1-Methylethylamino)-S-Triazine.: Pestic Biochem Physiol. 1972: 2(3): 295-307.
51. シアナジン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社安全性試験センター、2024 年、未公表
52. シアナジン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社化合物安全研究所、2006 年、未公表
53. 急性毒性試験結果 : 静岡薬科大学、1973 年、未公表
54. シアナジン原体の生体機能に及ぼす影響 (一般薬理試験) : 松本歯科大学、1992 年、未公表
55. A preliminary study of the pharmacological effects of Bladex® (DW 3418; WL 19805) on vascular smooth muscle : Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
56. Subchronic Oral Toxicity: 90-Day Study With in R1957 Feeding Study in Rats. (GLP 対応) : E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc.、1989 年、未公表
57. グラメックスのラットを用いた 3 カ月亜急性毒性試験 : 慶応大学、1979 年、未公表
58. The Toxicity of the S-triazine Herbicide DW 3418: 13 week oral experiment in rats: Tunstall Laboratory、1968 年、未公表
59. Toxicity in Rats on The S-Triazine Herbicide DW 3418: (a) 13 week oral experiment; (b) The effect on kidney function: Tunstall Laboratory、1969 年、未公表

60. シアナジンのマウスを用いた亜急性毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表
61. Toxicity studies on the Herbicide BLADEX: A Three Month Feeding Study in Mice.: Shell Toxicology Laboratory、1980 年、未公表
62. The Toxicity of the S-Triazine Herbicide DW 3418: 13 week Oral Toxicity Experiment in Dogs: Tunstall Laboratory、1968 年、未公表
63. Toxicity Studies on The S-Triazine Herbicide BLADEX: Second 2 Year Oral Experiment in Rats: Tunstall Laboratory and the Statistics Unit of the Sittingbournes、1973 年、未公表
64. Toxicity studies on the S-Triazine herbicide Bladex (DW 3418): 2 year oral experiment with rats: Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
65. Toxicity Studies on The S-Triazine Herbicide BLADEX (DW3418): 2 year oral experiment with dogs: Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
66. Combined Chronic Toxicity/Oncogenicity Study with Cyanazine (IN R1957) Two-Year Feeding Study in Rats（GLP 対応）：E.I.du Pont de Nemours and Company、1990 年、未公表
67. A two year feeding study of BLADEX in mice: Shell Toxicology Laboratory (Tunstall), Sittingbourne Research Centre、1981 年、未公表
68. シアナジン原体のラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：株式会社化合物安全性研究所、2007 年、未公表
69. シアナジン原体：ラットにおける繁殖毒性試験（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2023 年、未公表
70. Results of reproduction study of rats fed diets containing SD15418 over three generations: The Hine Laboratories, Inc.、1969 年、未公表
71. Study of The Developmental Toxicity of Technical BLADEX® Herbicide (SD 15418) in Fischer 344 Rats（GLP 対応）：Argus Research Laboratories, Inc.、1985 年、未公表
72. Teratologic Evaluation of BLADEX® in SD CD Rats（GLP 対応）：Research Triangle Institute、1984 年、未公表
73. Bladex のラットを用いた催奇形性試験:財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981 年、未公表
74. Technical BLADEX® (SD 15418) Teratology Study in Rats: Shell Development Company、1981 年、未公表
75. Teratology Study in New Zealand White Rabbits Given BLADEX Orally: Shell Toxicology Laboratory (Tunstall)、1982 年、未公表
76. グラメックスの細菌を用いた突然変異誘起性試験報告:残留農薬研究所、1977 年、未公表
77. シアナジン（グラメックス）変異原性試験：財団法人日本食品分析センター、1979

- 年、未公表
78. シアナジン原体の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：株式会社薬物安全試験センター、2024 年、未公表
 79. Toxicity studies with BLADEX : Studies with BLADEX in the Host-Mediated Assay and with Micro-organisms in vitro: Tunstall Laboratory、1974 年、未公表
 80. Assessment of Cyanazine in The In Vitro Unscheduled DNA Synthesis Assay in Rat Primary Hepatocytes（GLP 対応）：E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc.、1987 年、未公表
 81. Genetic Toxicity Assay of Bladex® Herbicide: Gene Mutation Assay in Mammalian Cells in Culture, L5178Y, Mouse Lymphoma Cells（GLP 対応）：Westhollow Research Center、1986 年、未公表
 82. *In Vitro* Evaluation of CYANAZINE (INR-1957) for Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes（GLP 対応）：E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc.、1987 年、未公表
 83. AC 200192: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells *in vivo*（GLP 対応）：Microbiological Associated, Inc.、1997 年、未公表
 84. Determination of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Spermatocytes Following *in vivo* Exposure to DPX-R1957-75 (Cyanazine) by Oral Gavage (GLP 対応）：E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc.、1993 年、未公表
 85. Toxicity Studies with BLADEX: Chromosome Studies on Bone Marrow Cells of Mice after Two Daily Oral Doses of BLADEX: Tunstall Laboratory、1974 年、未公表
 86. Toxicity Studies on BLADEX: Dominant Lethal Assay in Male Mice After a Single Oral Dose of BLADEX: Tunstall Laboratory、1974 年、未公表
 87. 急性毒性試験報告書：昭和大学歯学研究施設、1976 年、未公表
 88. Acute Inhalation Toxicity Study with AC200192 in Rats（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、1998 年、未公表
 89. 4-Hour Acute Dust Inhalation Study in Rats with Technical BLADEX®（GLP 対応）：Westhollow Research Center、1983 年、未公表
 90. Delayed Contact Hypersensitivity Test (Buehler Method) with DPX-R1957-75 (Cyanazine) in Guinea Pigs（GLP 対応）：Biosearch Incorporated、1993 年、未公表
 91. Assessment of Estrogenic Activity of AC 200192 in Ovariectomized Albino Rats（GLP 対応）：American Cyanamid Company、1997 年、未公表
 92. シアナジンに関する公表文献調査報告書：アグロ カネショウ株式会社、2024 年 7 月、公表
 93. Summary of the acute toxicity data obtained for some substituted s-triazines:

- Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
94. シアナジン代謝物 H：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2023 年、未公表
 95. Toxicity studies on DW 4385, a major plant metabolite of the s-triazine herbicide Bladex: Second 13 week oral experiment with rats: Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
 96. Toxicity Studies on DW 4394, A Major Plant Metabolite of The S-Triazine Herbicide BLADEX: 13 Week Oral Experiment with Rats: Tunstall Laboratory、1970 年、未公表
 97. シアナジン代謝物 H：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：一般財団法人残留農薬研究所、2023 年、未公表
 98. APVMA : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 2/2025. (2025)
 99. Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Walker MC, Krewski D. Pre- and post-conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an Ontario farm population. *Reprod Toxicol.* 2008 Aug;25(4):472-80. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.05.060. Epub 2008 May 24. PMID: 18586452.
 100. Rhodes SL, Fitzmaurice AG, Cockburn M, Bronstein JM, Sinsheimer JS, Ritz B. Pesticides that inhibit the ubiquitin-proteasome system: effect measure modification by genetic variation in SKP1 in Parkinson's disease. *Environ Res.* 2013 Oct;126:1-8. doi: 10.1016/j.envres.2013.08.001. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23988235; PMCID: PMC3832349.
 101. Andreotti G, Beane Freeman LE, Shearer JJ, Lerro CC, Koutros S, Parks CG, Blair A, Lynch CF, Lubin JH, Sandler DP, Hofmann JN. Occupational Pesticide Use and Risk of Renal Cell Carcinoma in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 2020 Jun;128(6):67011. doi: 10.1289/EHP6334. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32692250; PMCID: PMC7292387.
 102. Lynch SM, Rusiecki JA, Blair A, Dosemeci M, Lubin J, Sandler D, Hoppin JA, Lynch CF, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2006 Aug;114(8):1248-52. doi: 10.1289/ehp.8997. PMID: 16882534; PMCID: PMC1552023.
 103. Waggoner JK, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, Kamel F, Beane Freeman LE, Alavanja MC, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide use and fatal injury among farmers in the Agricultural Health Study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Feb;86(2):177-87. doi: 10.1007/s00420-012-0752-x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22419121; PMCID: PMC3515737.

シアナジン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8年6月24日～令和8年7月23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 3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四専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
【意見1】 米国では、すでに失効していて、他国でも使われていないものを、我が国で使い続けるのは極めて疑問です。 発がん性があっても、いつものごとく「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」として、薄けりゃよかろうということで、認められています。そもそも、この農薬に限らず添加物も遺伝子組み換え品もそうですが、複合的な検証は一切されておらず、腸内細菌への影響も全く検証されていません。 検証方法が確立されていないからと言い訳するのですが、検証できないものは、安全を見て承認してはいけないと考えます 同趣旨他1件	【回答1】 食品安全委員会では、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月1日付け食品安全委員会決定）に基づき、リスク管理機関から提出された適切な資料を用いて、海外の評価結果も参考に、農薬の評価を行っています。 遺伝毒性発がん物質の場合は、閾値が存在しないという考えに基づき評価を行っていますが、シアナジンについては「生体において問題となる遺伝毒性はない」と判断しており、「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」と判断しました。また、今回の再評価にあたり、ヒトを対象とした疫学文献について検討され、報告された事象（疾病等）について、シアナジンばく露との因果関係に関する証拠は不十分であり、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断しました。 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）や JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
	腸内細菌への影響については、OECD テストガイドラインにおいても毒性試験における検査項目とされておらず、欧米を含め国際的にも農薬の登録に当たりその検査の実施は求められておりません。今回、リスク管理機関から提出された試験成績等の中に腸内細菌への影響が認められたものはありませんでした。 食品安全委員会は今回設定した ADI 及び ARfD に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保され则认为します。
【意見 2】 本評価は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、90 日間亜急性毒性試験（ラット・マウス・イヌ）、2 世代繁殖試験、発生毒性試験（ラット・ウサギ）等、多数の長期・反復投与動物実験の結果に基づいています。 法令上必要な試験であることは理解しておりますが、近年、国際的には動物実験に依存しない評価手法（New Approach Methodologies, NAMs）の農薬審査への導入が進んでいます。 米国 EPA は FIFRA 審査において NAMs 採用方針と提案受付制度を 2026 年 6 月に発表し、2035 年までの哺乳類動物実験全廃を目標に掲げています。 また、産官学の国際共同プロジェクト ReCAAP は、代謝・毒性動態・作用機序等の重み付け評価（Weight of Evidence）により、2 年間のラット発がん性試験を実施せずに発がんリスクを判断する枠組みを開発し、既存の動物試験結果との整合性が複数の事例で確認されています。 本評価書においても乳腺腺癌の増加につき遺伝毒性によらない機序と判断されており、機序に基づく評価という点で ReCAAP	【回答 2】 農薬の再評価に係る評価にあたっては、リスク管理機関から提出される全てのデータに基づいて、最新の科学的水準に立って実施することとしており、各試験については、最新の農林水産省のテストガイドラインに沿って、GLP で実施された試験であることを基本としています。ただし、既に実施されている試験が最新のテストガイドラインを満たしていない場合や non-GLP、pre-GLP のデータであっても、試験の質に特段の問題がなく、代謝・毒性プロファイルを十分適切に判断できる場合は、新たな試験が提出されなくてもよいとしているところです（農薬の再評価における食品健康影響評価に必要なデータの考え方について（平成 30 年 3 月 19 日農薬専門調査会決定））。また、再評価は登録されてから時間が経過している農薬を対象としていることから、評価を最新の水準の科学的知見に基づき実施するために、公表文献を適切に活用することとしており、本評価書案にも 5 報の疫学研究を記載しました。 食品安全委員会では、食品健康影響評価を的確に実施するため、研究事業・調査事業を実施しており、推進すべき研究・調査の方向性を明確にするため「食品の安全性の確保のための研究・調査の推進の方向性について（ロードマップ）」（平成 22 年 12 月 16 日付け食品安全委員会決定）を策定して

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第四専門調査会の回答
の考え方と親和性があると考えます。 今後の農薬再評価に当たっては、OECD の AOP 枠組みや ReCAAP 等、国際的に検証が進む非動物試験手法・重み付け評価枠組みの導入可能性について、食品安全委員会としても調査・検討を進めていただき、科学的信頼性を維持しつつ動物福祉（3R 原則）に資する評価体制の構築を将来的に目指していただきたく、要望いたします。	います。令和 6 年度に改正したロードマップでは、健康影響評価メカニズムの解明とそれに基づく健康影響評価系の構築を目指すとともに、広くその理解や実装を進めることとしており、具体的には、令和 8～9 年度において、研究課題「食品健康影響評価における新たなアプローチによる評価方法（NAMs）データを活用したウェイトオブエビデンス（WoE）評価の体系化に関する研究」等を実施しているところです。

※頂いたものをそのまま掲載しています。