

（案）

農薬評価書

シニドンエチル

2007年2月16日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

目次	1
・審議の経緯	3
・食品安全委員会委員名簿	3
・食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・要約	4
・ 評価対象農薬の概要	
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	
・ 毒性等に関する科学的知見	
1. 哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝	
2. 植物体内運命試験	
23. 土壤中運命試験	
(1) 好氣的土壤中運命試験	
(2) 嫌氣的土壤中運命試験	
(3) 土壤中光分解試験	
(4) 土壤吸着試験	
(5) 土壤溶脱性(リーチング)試験	
34. 水中運命試験	
(1) 加水分解試験	
(2) 水中光分解試験	
45. 土壤残留試験	
56. 急性毒性試験	
67. 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	
78. 亜急性毒性試験	
89. 慢性毒性試験及び発がん性試験	
910. 生殖発生毒性試験	
1011. 遺伝毒性試験	
1412. その他の試験-発がんメカニズム試験	
・ 総合評価	
・ 別紙 1:代謝物/分解物略称	
・ 別紙 2:検査値等略称	
・ 参照	

< 審議の経緯 >

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示(参照 1)
2006 年 12 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 1218008 号)(参照 5)
2006 年 12 月 19 日 同接受
2006 年 12 月 21 日 食品安全委員会第 172 回会合(要請事項説明)(参照 6)
2007 年 2 月 16 日 農薬専門調査会確認評価第一部会第 3 回会合(参照 7)

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006 年 12 月 20 日まで) (2006 年 12 月 21 日から)

寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	長尾 拓
長尾 拓	野村一正
野村一正	畑江敬子
畑江敬子	本間清一
本間清一	

*: 2007 年 2 月 1 日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

鈴木勝士(座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄(座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁己	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貴寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤健一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

要 約

除草剤である「シニドンエチル」（IUPAC：(Z)-ethyl 2-chloro-3-[2-chloro-5-(cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximido)phenyl]acrylate）について、各種評価書等（EU review report）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書における試験成績は、動物体内運命、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（げっ歯類、イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、繁殖及び発生毒性（ラット）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、催奇形性及び繁殖に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた慢性毒性試験の 1mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

1 **． 評価対象農薬の概要**

2 **1 ． 用途**

3 除草剤

5 **2 ． 有効成分の一般名**

6 和名：シニドンエチル

7 英名：cinidon-ethyl (ISO 名)

9 **3 ． 化学名**

10 IUPAC

11 和名：(Z)-エチル 2-クロロ-3-[2-クロロ-5-(シクロヘキサ-1-エン-1,2-
12 ジカルボキシイミド)フェニル]アクリレート

13 英名：(Z)-ethyl 2-chloro-3-[2-chloro-5-(cyclohex-1-ene-1,2-
14 dicarboximido)phenyl]acrylate

16 CAS(No. 142891-20-1)

17 和名：(Z)-2-クロロ-3-[2-クロロ-5-(1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-
18 イソインドール-2-yl)フェニル]-2-プロピオン酸 エチル エステル

19 英名：(Z)-2-chloro-3-[2-chloro-5-(1,3,4,5,6,7-hexahydro-1,3-dioxo-2H-
20 isoindol-2-yl)phenyl]-2-propenoic acid ethyl ester

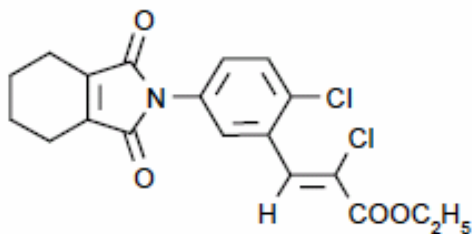
22 **4 ． 分子式**

23 $C_{19}H_{17}Cl_2NO_4$

25 **5 ． 分子量**

26 394.3

28 **6 ． 構造式**



31 **7 ． 開発の経緯**

32 シニドンエチルは除草剤であり、ポジティブリスト制度の導入に伴い、海外基準を参
33 考に残留農薬基準値が設定されている。日本では農薬として登録されていない。

1 . 毒性等に関する科学的知見

EU review report (2002 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。代謝物 / 分解物の略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1 . 哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝

シニドンエチルは速やかに吸収され、吸収率は 30% に達した。動物体内の臓器及び組織には広く分布するが、蓄積する可能性はない。排泄は速やかで 72 時間以内に 95% が排泄された。約 19% が尿中に、74% が糞中に排泄された。毒性学的に重要と思われる成分は親化合物及び代謝物と考えられた。親化合物の大部分が代謝を受ける。（参照 2）

2 . 植物体内運命試験

シニドンエチルのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの (phe- ^{14}C -シニドンエチル) を用いて小麦における植物体内運命試験を実施した。

小麦を 320ml のガラス容器で水耕栽培し、根からの吸収試験を実施した。phe- ^{14}C -シニドンエチルを 1 μM の処理量で培養液に加え、32 時間後に植物体を採取し、根、茎の基部（根の上部 1cm）、茎の上部（基部より上の部分）に分けて試料とした。吸収された放射能の大部分は根に存在し、茎の基部には 5%TRR、茎の上部にはごく微量の放射能のみ検出された。シニドンエチルが植物体の限られた部分にのみ存在したことは phe- ^{14}C -シニドンエチルを葉及び根に散布した 32 時間後のオートラジオグラフィーでも示された。

第二葉または第三葉期の小麦の葉に phe- ^{14}C -シニドンエチルを 50 g ai/ha の処理量で塗布し、プラスチック容器内で明条件、22 で栽培し、吸収、移行及び代謝試験を実施した。塗布 5 時間後の試料では 20 %TAR が洗浄により除去された。塗布 32 時間後に 15 %TAR が植物体内に吸収され、85 %TAR が葉表面の epicuticular ワックス層に吸収またはその表面に存在した。処理葉以外に移行した放射能は吸収された放射能の 0.3% 未満であった。また暗条件で試験を実施したところ、塗布 32 時間後の吸収に明条件との違いは認められなかった。

小麦では塗布 5 時間後の処理葉中で未変化の親化合物が約 18%TRR であったが、他の非食用植物では 42 ~ 47%TRR が未変化の親化合物であった。塗布 32 時間後の処理葉中では親化合物（シニドンエチル）、代謝物 M00、M01 及び M01 の異性体が同定された。小麦では塗布 32 時間後でこれらの化合物の合計が 12%TRR であったが、非食用植物では 36 ~ 47%TRR であった。また小麦ではより代謝の進んだ化合物の合計が 88%TRR をしめたが、非食用植物では 52 ~ 59%TRR であった。（参照 3）

シニドンエチルは植物体内で広範に代謝された。穀類において認められた成分の残留量は、毒性学的に意味のある水準ではないと考えられた。（参照 4）

2-3 . 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

シニドンエチルのフェニル環を ^{14}C で標識した化合物（phe- ^{14}C -シニドンエチル）を用いた好氣的土壤中運命試験では、試験 118 日後で 6.1%、270 日後で 10.7%が無機化された。シニドンエチルのインドール環を ^{14}C で標識した化合物（ind- ^{14}C -シニドンエチル）を用いた好氣的土壤中運命試験では、試験 90 日後で 40.7%、270 日後で 56.8%が無機化された。

未抽出残渣中の放射能は、phe- ^{14}C -シニドンエチルを用いた試験では試験 118 日後で 79.6%、270 日後で 86.7%であった。ind- ^{14}C -シニドンエチルを用いた試験では試験 90 日後で 49.2%、270 日後で 40.2%であった。

主要分解物として、分解物 M01 が最大で試験 7 日後に 16～60%、M03 が最大で試験 14 日後に 6～46%、M04 が最大で砂壤土での試験における試験 14 日後で 21%生成した。

（参照 2）

（2）嫌氣的土壤中運命試験

嫌氣的土壤中運命試験では、試験 120 日後に 8%が無機化され、未抽出残渣中の放射能は 76%であった。分解物として、M01 及び M03 が最大で試験開始 3 日後に 40%に達した。また M10 は最大で試験開始 7 日後に 14%に達した。（参照 2）

（3）土壤中光分解試験

土壤中光分解試験において、シニドンエチルの DT_{50} は 3.3 日であった。分解物として M01 が最大 18～23 %に達した。（参照 2）

（3）土壤吸着試験

4 種類の土壤を用いてシニドンエチル、分解物 M01 及び M03 の土壤吸着試験が実施された。

シニドンエチルの吸着係数 $K_{\text{Fads}}=28.4 \sim 147$ 、有機物含量当たりの吸着係数 $K_{\text{Fadsoc}}=869 \sim 5650$ であった。分解物 M01 の吸着係数は $K_{\text{Fads}}=1.63 \sim 7.83$ 、 $K_{\text{Fadsoc}}=90 \sim 435$ であり、分解物 M03 の吸着係数は $K_{\text{Fads}}=-0.11 \sim \underline{\geq 18.1}$ 超、 $K_{\text{Fadsoc}}=0 \sim \underline{\geq 2010}$ 超であった。

1 種類の土壤を用いて分解物 M04 の土壤吸着試験が実施され、有機物含量当たりの吸着定数 $K_{\text{Fadsoc}}=16 \sim 28$ と推定された。（参照 2）

（5）土壤溶脱性（リーチング）試験

シニドンエチルの土壤溶脱性試験が実施されたところ、上部より 6cm 以内に 49.7%TAR、が検出された。溶出液中には 5.2%TAR が検出された。

エイジドリーチング試験が実施されたところ、上部より 6cm 以内に 62.3%TAR、が検出された。溶出液中には 9%TAR が検出された。（参照 2）

3.4 . 水中運命試験

（1）加水分解試験

シニドンエチルを pH5、pH7 及び pH9 の各緩衝液に加え、20 の条件で加水分解試

験が実施された。

pH5 における試験では、主要分解物として分解物 M20、M16 及び M07 がそれぞれ 71.8%、19.3%及び 10.5%（いずれも試験開始 168 時間後）生成し、半減期は 5 日であった。

pH7 における試験では、主要分解物として分解物 M20 が 59.9%（試験開始 48 時間後）、M07 が 26.1%（試験開始 168 時間後）、M16 が 24.9%（試験開始 96 時間後）、M01 が 11.4%（試験開始 48 時間後）及び M03 が 11.4%（試験開始 168 時間後）生成し、半減期は 35 時間であった。

pH9 における試験では、主要分解物として分解物 M20 が 40.3%（試験開始 1 時間後）、M07 が 11.8%（試験開始 3 時間後）、M16 が 71.4%（試験開始 6 時間後）、M10 が 34.9%（試験開始 48 時間後）、M03 が 21.1%（試験開始 48 時間後）、M21 が 24.1%（試験開始 24 時間後）産生生成し、半減期は 54 分であった。（参照 2、4）

（2）水中光分解試験

シニドンエチルを滅菌水及び自然水（非滅菌）に加え、水中光分解試験が実施された。

滅菌水における試験では、主要分解物として M00 が 23～23.8%（試験開始 8 時間後）、分解物 M20 が 79.4%（試験開始 7 時間後）、M16 が 14.3%（試験開始 2 日後）、M46 が 14～18.9%（試験開始 2～3 日後）、M66 が 26.3%（試験開始 3 日後）、M47 が 47.3%（試験開始 9 日後）及び M25 が 79%（試験開始 15 日後）生成した。

自然水における試験では、主要分解物として M16 が 16.4%（試験開始時）、M66 が 67.1%（試験開始 24 時間後）、M57 が 13.6%（試験開始 24 時間後）生成した。

（参照 2）

4.5 . 土壌残留試験

シニドンエチル及びその分解物である M01、M03、M04 を分析対象とした土壌残留試験（容器内）が実施された。

推定半減期（DT₅₀）は表 1 に示されている。また 20、好気条件での DT₉₀ はシニドンエチルが 6～22 日、分解物 M01、M03、M04 でそれぞれ 34～180 日、77～110 日、42 日であった。（参照 2）

表 1 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験条件	シニドンエチル	分解物		
		M01	M03	M04
20、好気条件	0.6～1.9 日	10～54 日	23～33 日	13 日
10、好気条件	2.4 日	40 日	85 日	-

20、嫌気条件	0.3 日	14 日	18 日	-
---------	-------	------	------	---

5-6 . 急性毒性試験

シニドンエチルの急性毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は>2200mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ は>2000mg/kg 体重、急性吸入 LC₅₀ は>5.3mg/L であった。

(参照 2)

6-7 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験において、シニドンエチルは眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。皮膚感作性試験において、Magnusson and Kligmann アジュバント法では陽性と判定されたが、Buehler 法では陰性であった。

(参照 2)

7-8 . 亜急性毒性試験

げっ歯類における標的器官及び検体の影響が認められたのは肝臓、腎臓及び赤血球であった。

亜急性毒性試験における無毒性量(無作用量)の最小値はイヌ 90 日間経口投与試験における 5mg/kg 体重/日またはイヌ 1 年間経口投与試験における 1mg/kg 体重/日であった。経皮無毒性量(無作用量)の最小値はラット 28 日間経皮毒性試験における 1000mg/kg 体重/日であった。(参照 2)

8-9 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

ラットにおける標的器官及び検体の影響は肝臓及び腎臓(慢性腎障害)であり、また二次的な副甲状腺の変化が見られた。

慢性毒性試験における無毒性量の最小値はラット 2 年間混餌投与試験における 100ppm(5mg/kg 体重/日)であった。ラットにおいて肝及び副甲状腺腫瘍が認められた。(参照 2)

9-10 . 生殖発生毒性試験

ラットにおいて、児動物の体重減少及び体重増加抑制が見られた。

繁殖試験における無毒性量(無作用量)の最小値は 500ppm(51mg/kg 体重/日)であった。発生毒性に関する無毒性量の最小値はラット発生毒性試験における 1000mg/kg 体重/日であった。

発生毒性及び催奇形性は認められなかった。(参照 2)

10-11 . 遺伝毒性試験

シニドンエチルは遺伝毒性を示さなかった。(参照 2)

1 **4-1-1.2 . その他の試験 - 発がんメカニズム試験**

2 シニドンエチルは肝臓における GST-P 陽性細胞巣を発生させなかった。またラット肝
3 における S 期反応試験において、血管周囲領域の可逆的選択的な細胞増殖を引き起こし
4 た。（参照 2）

．総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シニドンエチル」の食品健康影響評価を実施した。
動物体内運命試験の結果、シニドンエチルは動物体内で速やかに代謝、排泄された。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物はM00、M01及びM01の異性体であった。

各種運命試験及び残留試験結果から、農産物の曝露評価対象物質をシニドンエチル（親化合物のみ）と設定した。

各種毒性試験結果から、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで肝及び副甲状腺腫瘍の発生が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

評価に用いた評価書に記載されている各試験の無毒性量等は表2に示されている。

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最小値は、イヌにおける1年間慢性毒性試験の1mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.01mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

規制対象物質	シニドンエチル本体
ADI	0.01mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	1年間慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	経口投与
（無毒性量）	<u>1mg/kg 体重/日</u>
（安全係数）	100

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

表2 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
		EU
ラット	2年間混餌投与試験	100ppm (5mg/kg 体重/日) 腎慢性、腎障害等 肝及び副甲状腺腫瘍発生
	発生毒性試験	500ppm (51mg/kg 体重/日) 発生毒性に関する無毒性量： 1000mg/kg 体重/日

		児動物体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間経口投与試験	5mg/kg 体重/日
	1年間経口投与試験	1mg/kg 体重/日
ADI		NOEL : 1mg/kg 体重/日 SF : 100 ADI : 0.01mg/kg 体重/日
ADI 設定根拠資料		イヌ 1年間慢性毒性試験

- 1 注) NOEL : 無影響量 SF : 安全係数
- 2 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。
- 3

1

2 < 別紙 1：代謝物/分解物略称 >

記号	化 学 名
M00	シニドンエチルの E-異性体
M01	(Z)-2-chloro-3-[2-chloro-5-(1,3-dioxo-4,5,6,7-tetrahydroisoindol-2-yl)phenyl]acrylic acid
M03	(Z)-2-chloro-3-[2-chloro-5-(((2-hydroxycarbonyl)cyclohexen-1-yl)carbonylamino)phenyl]acrylic acid
M04	2-{N-[3-((1Z)-2-carboxy-2-chlorovinyl)-4-chlorophenyl]carbamoyl}-?-hydroxycyclohex-1-enecarboxylic acid (cyclohex-1-ene 環の異なる位置に水酸基が存在する数種の異性体の混合物：?で示した)
M07	(Z)-2-chloro-3-[2-chloro-5-(((2-hydroxycarbonyl)cyclohexen-1-yl)carbonylamino)phenyl]acrylic acid ethyl ester
M10	((2Z)-3-(3-amino-6-chlorophenyl)-2-chloroprop-2-enoic acid)
M16	(ethyl(2Z)-3-(3-amino-6-chlorophenyl)-2-chloroprop-2-enoate)
M20	cyclohexene-1,2-dicarboxylic acid
M21	cyclohexen-1,2-dicarboxylic anhydride

3

4

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
DT ₅₀	土壌中での半減期
DT ₉₀	土壌中での90%消失期
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
TAR	総処理放射能

2

3

1 < 参照 >

2 1 食品・添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成
3 17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）

4 2 COMMISSION WORKING DOCUMENT-DOES NOT NECESSARILY REPRESENT
5 THE VIEW OF THE COMMISSION SERVICES Review report for the active
6 substance cinidon-ethyl : EUROPEAN COMMISSION、2002年

7 3 Protoporphyrinogen oxidase-inhibiting (protox) activity of the new,
8 wheat-selective isoindoldione herbicide, cinidon-ethyl : Pesticide Science
9 55:687-695 (1999 年)

10 4 The e-Pesticide Manual(Thirteenth Edition) Version 3.0:British Crop Protection
11 Council

12 35 食品健康影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1-1（URL：
13 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>）

14 46 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康
15 影響評価について：食品安全委員会第172回会合資料1-2（URL：
16 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/dai158kai-siryou1-2.pdf>）

17 57 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第3回会合（URL：
18 http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai3/index.html）