

（案）

農薬評価書

シクロエート

2007年3月26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.....	- 5 -
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.....	- 5 -
・毒性等に関する科学的知見.....	- 6 -
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	- 6 -
2. 植物体内運命試験.....	- 7 -
3. 土壌中運命試験.....	- 8 -
(1) 土壌中半減期.....	- 8 -
(2) 土壌吸着試験.....	- 8 -
4. 水中運命試験.....	- 8 -
5. 急性毒性試験.....	- 8 -
(1) 急性毒性試験.....	- 8 -
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	- 9 -
6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	- 9 -
7. 亜急性毒性試験.....	- 9 -
(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）.....	- 9 -
(2) 21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）.....	- 10 -
(3) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）.....	- 11 -
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	- 11 -
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	- 11 -
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....	- 11 -
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	- 13 -
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	- 13 -
(4) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	- 14 -
9. 生殖発生毒性試験.....	- 14 -
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	- 14 -
(2) 3 世代繁殖毒性試験（ラット）.....	- 15 -
(3) 発生毒性試験（ラット）.....	- 15 -
(4) 発生毒性試験（ウサギ）.....	- 16 -

10. 遺伝毒性試験.....	- 16 -
11. その他の試験(特殊神経毒性試験)	- 17 -
. 総合評価	- 18 -
・別紙 1: 検査値等略称	- 21 -
・参照.....	- 22 -

< 審議の経緯 >

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示(参照1)

2007 年 1 月 12 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0112007号)同接受(参照2)

2007 年 1 月 18 日 食品安全委員会第174回会合(要請事項説明)(参照3)

2007 年 3 月 26 日 農薬専門調査会確認評価第一部会第5回会合(参照6)

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006 年 12 月 20 日まで)

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

(2006 年 12 月 21 日から)

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
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 >

鈴木勝土(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	玉井郁巳	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
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	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「シクロエート」(IUPAC: *S*-エチル シクロヘキシル(エチル)チオカーバメイト)について、各種評価書(米国 EPA)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(ラット、マウス及びサル)、植物体内運命(赤かぶ、てんさい、ほうれん草、スイス・チャード)、急性毒性、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2 及び 3 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5 mg/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 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

．評価対象農薬の概要

1．用途

除草剤

2．有効成分の一般名

和名：シクロエート

英名：cycloate

3．化学名

IUPAC

和名：S-エチル シクロヘキシル（エチル）チオカーバメイト

英名：S-ethyl cyclohexyl(ethyl)thiocarbamate

CAS（No. 1134-23-2）

和名：S-エチルシクロヘキシルエチル カーバモチオエイト

英名：S-ethylcyclohexylethyl carbamothioate

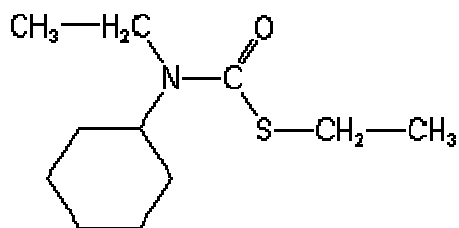
4．分子式

$C_{11}H_{21}NOS$

5．分子量

215.4

6．構造式



7．開発の経緯

シクロエートは、一年草、ある種の多年生牧草及び多種の広葉雑草のコントロールのために登録された広域発芽前除草剤である。本剤は種子の発芽及び苗木の成長を阻害することによって効果を示す。本剤は、赤かぶ、ほうれんそう（生及び加工品）及びてんさいの栽培時に使用される。

本剤は、1970 年にほうれんそう及びてんさいに対する選択的除草剤として米国で登録された。日本では登録されていない。（参照 ±4-P4）

1 . 毒性等に関する科学的知見

US EPA レポート(2004、2003 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 ~~4~~—~~5~~ 4~7)

放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合シクロエートに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1 . 動物体内運命試験 (ラット)

(1) 代謝試験 (ラット及びマウス)

ラット及びマウスに標識したシクロエートを 10、40 及び 160 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

ラット及びマウスにおいて、シクロエートは経口投与により速やかに吸収され、主に尿中に排泄され(ラットで 84% TAR、マウスで 65% TAR)、糞中にはそれよりも少ない量(ラットで 9% TAR、マウスで 25% TAR)が排泄された。時間経過に対する血漿中濃度は二相性曲線を示した。血漿中半減期はラットで約 60 時間、マウスで約 30 時間であった。シクロエート及びその代謝物は生体内への蓄積性は低かった。尿中の主な代謝物は N-エチルヘキシルアミンであった。脱エチル化代謝物、シクロヘキシルアミンはラット及びマウスとも尿中代謝物の 1% 未満であった。N-エチルヘキシルアミンの加水分解水酸化及び酸化によって生成された代謝物として、3-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノール、4-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノール及び 1-(N-エチルアミノ)3,4-シクロヘキセンオキシドが認められた。N-シクロヘキシル-N-エチルカルバミン酸ツクアジド及びのそれに相当するグルクロン酸抱合体がラットで検出された。尿中未同定代謝物は、ラットで 9%、マウスで 28% であった。(参照 ~~2~~—~~3~~ 5-P20、6-P17)

(2) 代謝試験 (ラット)

標識したシクロエートを雌雄のラットに、10 及び 160 mg/kg 体重の用量で単回経口投与または 10 mg/kg 体重の用量で反復投与(10 mg/kg 体重で 14 日間連続投与後、標識したシクロエート 10 mg/kg 体重で単回投与)後、尿及び糞中の代謝物を分析した。尿中代謝物に性差が認められた。雌の尿中における主な代謝物である 5-エチルシクロヘキシルチオカーバモイル-N-アセチルシステインは、雄では検出されなかった。この代謝物は、グルタチオンと反応後、グルタミン酸及びグリシンの脱離、アセチル化によりメルカプツール酸抱合体へ生成された。高用量では、N-エチルヘキシルアミン、3-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノール及び 4-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノールが雌ラットより雄ラットの尿中から多く検出された。(参照 ~~2~~—~~3~~ 5-P20、6-P18)

(3) 代謝試験 (サル)

サル(一群 3 匹)を用いて、標識したシクロエートを 10 mg/kg 体重 (静脈内)、10、40 及

び 160 mg/kg 体重（経口）の用量で投与した後、192 時間まで、尿、糞、血液及び臓器を
採取して、動物体内運命試験が実施された。

シクロエートは経口投与後速やかに吸収され、半減期には緩慢な代謝物及び排泄物の小
集団の存在が示唆された。吸収率は 61~68% であった。組織内残留放射能は 192 時間後
には低く、主に肝臓及び腎臓に残留していた。主な排泄経路は尿中であつた。同定された主
な尿中代謝物は、N-エチルシクロヘキシルアミンであつた。脱エチル化物であるシクロヘ
キシルアミンは、尿中放射能の約 1.5% を占めていた。N-エチルシクロヘキシルアミンの
水酸化及び酸化によって生成された代謝物として、3-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノール、
4-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノール及び 4-(N-エチルアミノ)シクロヘキサノンが検出
された。環が水酸化されたシクロエートのβ-グルクロン酸抱合体が尿中代謝物の約 27% を
占めていた。尿中の未同定代謝物は約 25% であった。（参照 2-3.5-P21、6-P18）

（ 3 ）皮膚浸透試験（ラット）

ラット（一群雄 4 匹、系統不明）を用いて、標識したシクロエートを 29 µg/cm² の用量
で 5 cm² の皮膚に 10 時間処理し、皮膚浸透試験が実施された。処理後血液、血漿、皮膚、
尿、糞、カーカス、ケージ及び皮膚洗浄液について放射能を分析した。10 時間後、全血液
中における濃度は 0.045 µg/g、血漿中濃度は 0.013 µg/g であった。吸収率は 16% であった。

（ 参照 3.6-P18 ）

2 . 植物物体体内運命試験（作物残留試験）

シクロエートを赤かぶの植え付け前に 4 回土壌に混和(カリフォルニア(CA)圃場では 3340
g ai/ha、その他の圃場では 4450 g ai/ha の用量) した後、65~93 日後に収穫して、シクロエ
ート及び代謝物(trans-3-ハイドロキシシクロエート(HC)、cis-3HC、trans-4HC 及び cis-4HC
とこれらの抱合体) の残留濃度が測定された。 CA 圃場から得られた根部では、シクロ
エート及び代謝物の合計残留濃度は 0.31 mg/kg 以下、地上部では 0.95 mg/kg 以下であつた。
CA 以外での根部における残留濃度は、合計で 0.25 mg/kg 以下であつた。

~~CA 以外の圃場で得られた、根部内及び根部表面上のシクロエートの遊離体及び抱合体とそ
の代謝物(trans-3-ハイドロキシシクロエート(HC)、cis-3HC、trans-4HC 及び cis-4HC) の
残留濃度は、合計で 0.25 mg/kg 以下であつた。CA 圃場から得られた根部試料では 0.31 mg/kg
以下、地上部内及び表面上では合計で 0.95 mg/kg 以下であつた。~~

シクロエートを 4340~4450 g ai/ha の用量で主壤混和した土壌にてんさいをの植え付け
と同時に圃場に散布し、作物の成熟期のする126~182 日後に収穫して、残留濃度を測定した。

全ての圃場から得られた根部内及び歯上部の内部と表面における表面上のシクロエートと
その代謝物の合計残留濃度は、合計で 0.25 mg/kg 以下であつた。

シクロエートをほうれんそうの植え付け前に 4 回土壌混和(CA 圃場では 3340 及び 4450 g

ai/ha、その他の場所では 4450 g ai/ha の用量)し、散布後 64~89 日に収穫して、残留濃度を測定した。

シクロエートとその代謝物の合計残留濃度は合計で<0.25~<0.31 mg/kg 以下であった。

シクロエートをスイス・チャードの植え付け前に 1 回土壌に混和(ニュージャージとワシントン~~の圃場では機械、CA の圃場では灌漑による。~~での用量はいずれも 4450 g ai/ha であった。)した後、48~59 日後に収穫して、残留濃度を測定した。

シクロエートとその代謝物の合計残留濃度は合計で<0.25~2.75 mg/kg 以下であった。

(参照 4-2 5-P31~33)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験(好氣的土壌、嫌氣的土壌)

シクロエートの半減期は実験室内の好氣的土壌で 43 日間、嫌氣的土壌で 60 日であった。

(参照 4-2 4-P24、5-P36)

(2) 土壌吸着試験

シクロエートは乾燥土壌に吸着しやすく、~~脱着しにくい~~が、また、~~吸着後土壌が浸水しても脱着しない。~~しかし、~~処理時に土地が既に浸水している場合は、湛水土壌ではシクロエートは速やかに脱着し、揮発する。~~土壌吸着係数(Koc)は 500~800 mL/g であり、比較的移動しやすいことが示唆された。(参照 4-2 4-P24、5-P36)

4. 水中運命試験

シクロエートは水中において、加水分解及び光分解に対して安定であった。(参照 4-2 4-P24、5-P36)

5. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

シクロエートの急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 4-2 4-P7)

表 1 急性毒性試験結果概要(原体)

被験物質	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)/ LC ₅₀ (mg/L)	認められた症状
原体	ラット	経口	雄: 32003250 雌: 27504180	記載なし
	ウサギ	経皮	>2000>5000	記載なし
	ラット	吸入	>5.03	1 匹死亡。流涙、流涎、 努力性呼吸。

注) 使用動物種は不明使用動物の系統、匹数、性別は不明

【事務局より】

EPA health effects division risk assessment (2004 年 1 月)(参照 5、p13)では、LD50 経口雄 3200 雌 2750、経皮>2000 となっていますが、EPA Reregistration(RED)(2004 年 9 月)(参照 4、p7)のほうが新しいデータと思われたため、こちらを参考に整理しました。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Alpk:APfSD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、200、750 及び 2000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験 (FOB と運動能 : 15 日間) が実施された。

投与期間中死亡はなかった。臨床症状として 750 mg/kg 体重以上の投与群において、流涎、流涙、紅涙色素涙が認められた。2000 mg/kg 体重投与群 (雄 4 匹及び雌 9 匹) 及び 750 mg/kg 体重投与群 (雄 1 匹及び雌 2 匹) において、接触時筋硬直が認められた。その他の FOB 検査項目に投与による影響は認められなかった。2000 mg/kg 体重投与群雌雄で摂餌量のわずかな減少、及び雌で脳重量の軽微な増加が認められた。中枢神経系の組織学的検査で 200 mg/kg 体重以上の雌の投与群で大脳梨状葉・歯状回の用量相関的な神経細胞壊死が認められた。この病変の発生頻度及び程度に用量相関性が認められた。

本試験において、200 mg/kg 体重以上の投与群雌に大脳梨状葉皮質・歯状回の神経細胞壊死が認められたので、雌の無毒性量は設定できなかった。(参照 3、4 6-P16、7-P11)

6 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、シクロエートは眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。して中等度の刺激性を示した。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、シクロエートは皮膚感作性は陰性であった。を示した。(参照 3、4 4-P47 & 63)

【事務局より】

EPA RED(2004 年)(参照 4、p74)では、皮膚、眼刺激性とも中等度の刺激性、皮膚感作性ありとなっており、その他の資料 (参照 5-P14、6-P7、7-P27) ではいずれも陰性となっています。EPA RED が新しいと思われたため、こちらを参考に整理しました。ご確認下さい。

7 . 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Alpk:APfSD Wistar ラット (Alpk:APfSD、一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による亜急性毒性試験が実施された。投与は、6 時間/日、5 日/週の投与を 21 回(日)行い、試験期間は 30 日間であって渡って実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群において雌雄各 1 匹が切迫屠殺された。雄において摂餌量が減少した。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、体重増加量の減少、RBC 及び Hb 減少が認められた。

投与に関連した皮膚の変化として、50 mg/kg 体重/日投与群では軽度の、200 mg/kg 体重/日投与群で中等度から重度の刺激性変化（落屑、紅斑、水腫、肥厚）が認められた。

本試験において、一般毒性に対しては50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の減少が認められたので、無毒性量は雄で10 mg/kg 体重/日、雌で200 mg/kg 体重/日であると考えられた。

皮膚刺激に対する最小毒性量は雌雄とも50 mg/kg 体重/日であり、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、4 6-P8、7-P14）

（2）21日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各18匹）を用いた、全身暴露（原体：0、1.29、12.5 及び 125 mg/m³；0、0.25、2.47、24.7mg/kg 体重/日に相当）による亜急性吸入毒性試験が実施された。暴露は、6時間/日、5日/週での暴露を15日間行い、試験期間は21日間であつて渡って実施された（主群）。暴露終了後、70日間無処置暴露を実施しない、回復期間を設けた衛星群も設定した（衛星群）。

投与期間中死亡例はなく、処置に関連した顕著な中毒症状は観察されなかった。125 mg/m³ 投与群において、雌雄の体重増加量の有意な減少（10%以上の減少）及び雄の摂餌量の軽度ではあるが有意な減少が認められた。脳の絶対及び比重量の減少（6%）が125 mg/m³ 投与群の主群の雌で認められたが、衛星群の雌（70日間暴露を実施しない、回復期間の後検査した）では、脳重量の減少はより少なく、有意差もなかった。125 mg/m³ 投与群雄の脳重量は主群では減少はなかったが、衛星群では脳重量のより軽度の減少（4%）が認められた。投与に関連した脳の組織学的変化として、125 mg/m³ 投与群の雌雄に軽微から中等度の大脳歯状回梨状皮質の神経細胞壊死が認められた（雌でより重度）。軽微の神経細胞壊死は12.5mg/m³ 投与群雌にも認められた。70日間の回復期間後、数匹の動物の脳に軽微な神経細胞壊死が認められ、発生頻度は125 mg/m³ と対照群でと同等であった。その他の組織の組織学的変化として、（*）全投与群雌雄で上皮細胞層内炎症細胞・鼻道内炎症性浸出物（鼻炎）等の病変、杯細胞過形成、呼吸上皮細胞過形成、移行上皮細胞過形成、移行上皮細胞扁平上皮化生、呼吸上皮扁平上皮化生及び移行上皮杯細胞化生が前部鼻道に認められ、全投与群の雌及び12.5 及び 125 mg/m³ 投与群の雄で咽頭部の扁平上皮過形成が認められた。咽頭部の病変は、70日間の回復期間後には回復した。

本試験において、雄では125 mg/m³ 投与群の雄で大脳梨状皮質歯状回の神経細胞壊死、雌では1.29 mg/m³ 投与群の雌で鼻腔に軽微から中等度の呼吸上皮細胞過形成が認められたので、雄の無毒性量は12.5 mg/m³（2.47 mg/kg 体重/日）であると考えられ、雌の無毒性量は設定できなかった。（参照 4 7-P16）

【事務局より】

25 行目～27 行目の（*）について：

他に下記の修文を頂いております。

「全投与群雌雄で上皮細胞層内炎症細胞・鼻道内炎症性浸出物（鼻炎）、杯細胞過形成、呼吸上皮細胞過形成、移行上皮細胞過形成、移行上皮細胞扁平上皮化生、呼吸上皮細胞扁平上皮化生及び移行上皮杯細胞化生」

(3) 90 日間亜急性吸入毒性試験(ラット)

SD ラット（一群雌雄各 18 匹）を用いた吸入（原体：0、1.2、12 及び 120 mg/m³、6 時間/日、5 日/週、68～71 日間投与）による亜急性吸入毒性試験が実施された。

死亡率の有意な増加はなかった。120 mg/m³ 投与群において紅涙、赤色鼻汁、流涎及び振戦が認められ、平均体重値の有意な低下減少（総体重増加量は、雌雄でそれぞれ対照群の 65.5% 及び 46.8% であった。）摂餌量の減少及び脳絶対重量の減少（雌雄）が認められた。同群の雌雄では神経病理学的所見として、脊髄、脊髄神経根及び坐骨神経の軸索のワーラー変性が認められた。

雄の全投与群及び雌の 120 mg/m³ 投与群で鼻腔前部の上皮細胞肥大/過形成の発生頻度が有意に増加した。同病変の程度は対照群と比べ増加した。

本試験において、1.2 mg/m³ 投与群の雄及び 120 mg/m³ 投与群の雌で鼻腔前部上皮細胞肥大/過形成の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雄で設定できず、雌で 12 mg/m³ であると考えられた。（参照 3、4 6-P8、7-P17）

【事務局より】

EPA は NOAEL を雌雄に分けずに判断していますが、雌の NOAEL は 12 mg/m³ と考えられます。ご確認下さい。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Alpk:APfSD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いて混餌（原体：0、40、400 及び 4000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

400 ppm 以上の投与群の雌及び 4000 ppm 投与群の雄において、体重値、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた（全期間の平均総体重増加量は対照群と比較して、4000 ppm 投与群雄で約 18% 及び雌で約 32%、400 ppm 投与群雌で約 17% 減少）。4000 ppm 投与群雌雄で食餌効率の減少、雌で臨床症状（尿失禁、接触に対する反応増大、脊柱の上方弯曲）及び自発運動の軽微な減少が認められた。400 ppm 以上の投与群の雌で脳絶対重量の減少及び大脳歯状回の神経細胞壊死が認められた（400 ppm 投与群雌 2/6 匹及び 4000 ppm 投与群雌 6/6 匹）。末梢神経系に投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、雄の 4000 ppm 投与群で体重、体重増加量及び摂餌量の減少、雌の 400 ppm 投与群で中枢神経系の組織学的病変（大脳歯状回の神経細胞壊死）及び脳絶対重量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (30.7 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (3.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3、4 6-P16、7-P4）

8 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、50、200 及び 850 mg/kg 体重/日、7 日/週）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。これらの他に、一群雌雄各 3 匹のビーグル犬を用い、経口（原体：0 及び 1200 mg/kg 体重/日、7 日/週）投与を 3 カ月間実施する群を設けた。

試験期間中死亡はなかった。臨床症状は胃腸に対する毒性であり、軟便（50 mg/kg 体重

/日投与群以上)、嘔吐、流涎、下痢 (200 mg/kg 体重/日投与群以上)、及び重度の腹痛 (850 mg/kg 体重/日投与群) の発生頻度増加が認められた。神経学的検査において、850 mg/kg 体重/日投与群雌雄において、筋肉の萎縮を付随する後肢のとの関連が明らかな歩行異常と及び後肢の異常姿勢が認められた。これらの異常は3~6ヶ月で最初に観察され、9~12ヶ月まで持続した。同群では19週齢以降雌雄に体重増加抑制が観察された。雌雄で認められた血液学的所見については、850 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、Hb、Ht が ~~850 mg/kg 体重/日投与群~~有意に減少し、850 及び 1200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で PT 及び PTT が ~~850 及び 1200 mg/kg 体重/日投与群~~軽微に延長した。血液生化学的検査において、ALP の用量相関性の増加 (50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群雌雄)、TP の減少 (主に Alb 分画の減少、850 mg/kg 体重/日投与群雌雄)、BUN 減少 (50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群雌雄) 及び血清 Ca 減少 (850 mg/kg 体重/日投与群雌雄)が認められた。生物学的に意義のある有意な血清、赤血球及び脳の ChE 活性阻害はなかった。尿検査において、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、尿量が増加し尿比重が減少した。850 mg/kg 体重/日以上以上の投与群雌雄において、肉眼的な大脳の脳室拡張 (組織学的には側脳室拡張)が認められた。この肉眼的病変は病理組織学的には、~~850 mg/kg 体重/日以上以上の投与群雌雄に認められた側脳室の拡張に相当していた。~~850 mg/kg 体重/日以上以上の投与群ではさらに、脊髄、脳及び末梢神経にワーラー変性が認められた。その他の臓器/組織における病理組織学的変化が、肝臓 (肝細胞肥大、門脈域線維化、^(*)小葉中心性活動性 - 慢性肝炎、50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群)、腎臓 (乳頭症(Papillopathy)、50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群、腎盂症 (Pyelopathy)、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群、腎盂腎症 (Pyelonephropathy) 200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群;^(**)これらの病変は単一の病理学的変化の連続したステージとして認められ、線維化、炎症性変化、水腫、巣状ないし多巣性限局性—多中心性及びび慢性細胞肥大・過形成などを伴っていた。)、副腎 (皮質過形成及び/または肥大、50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群) 及び精巢 (精子形成細胞の変性、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群) に認められた。

本試験において 50 mg/kg 体重/日投与群で、臨床症状 (軟便)、臨床生化学的变化 (ALP の増加及び BUN 減少)、及び肝臓、腎臓及び副腎における組織学的所見が認められたので、無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照 3 6-P12)

【事務局から】

腎臓の所見で、Papillopathy, Pyelopathy, Pyelonephropathy という英語が使われていますが、一般的ではないと思います。訳語についてご確認下さい。

18 行目の (*) について：

他に、「中心静脈の活動性慢性炎症小葉中心性活動性肝炎」との修文案を頂いております。

21 行目 ~ 23 行目の (* *) について：

他に、以下の修文案を頂いております。

「これらの病変は一連単一の病理学的変化の各連続したステージとして特徴づけられ認められ、線維化、炎症性変化、浮腫に加えて水腫、巣状、多発性限局性、多中心性及びび慢性的細胞肥大・過形成を併発していた伴っていた。)」

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) -

SD ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、2、10、60 及び 300 ppm : 雄では 0、0.1、0.4、2.4 及び 12.6mg/kg 体重/日、雌では 0、0.1、0.5、3.1 及び 16.8mg/kg 体重/日に相当) 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。

全投与群の雄において、投与 1~13 週間の体重値が対照群に比べ、8~11% 低かったが、その後体重増加量は対照群と同様であった。300 ppm 投与群の雌では投与期間中体重増加量が対照群より 10% 以上低かった。血液学的及び臨床生化学的検査 (血漿及び赤血球 ChE 活性測定を含む) においては、投与に関連した影響は認められなかった。数種の臓器の絶対/比重量に変化が認められたが、組織学的所見の完全な記録がないため、これらの変化の毒性学的解釈はできなかった。

病理組織学的検査の結果、顕著重要な組織学的変化 (即ち神経病変障害及び筋病変疾患) が^(*)脊髄神経、及び末梢神経、及び筋肉に認められた。60 ppm 以上の投与群では、雌に^(*)腰仙椎部脊髄神経の軸索萎縮が認められた。これに加え、300 ppm 投与群では、雌に腰仙椎部脊髄神経の軸索変性、^(*)頸胸椎部脊髄神経の軸索萎縮、大腿神経の軸索萎縮及び軸索変性、大腿神経の動脈硬化症、末梢神経 (腰仙椎神経幹) の軸索萎縮及び軸索変性、雌雄に^(**)前部大腿筋筋の筋線維萎縮が認められた。

脳、脊髄、脊髄及び末梢神経及び骨格筋 (大腿筋) において、投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度増加は、いずれの投与群においても認められなかった。^(***)神経障害及び筋疾患に基づき、設定用量は十分であった。

本試験において 300 ppm 投与群の雌雄及びに大腿筋の筋線維萎縮、60 ppm 投与群の雌に腰仙椎部脊髄神経の軸索萎縮等が認められたので、無毒性量は雄で 60 ppm (2.4 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4 6-P13、7-P19)

【事務局より】

12 行目、13 行目、14 行目の (*) について :

他に、以下の修正案を頂いております。

「脊髄神経」を「脊髄」に、「腰仙椎脊髄神経」を「腰仙部脊髄」に、「頸胸椎脊髄神経」を「頸胸部脊髄」に改める。

16 行目の (**) について

他に、「大腿前頭筋筋」との修正案を頂いております。

18 行目の (***) について

他に、下記の修文を頂いております。

「神経障害及び筋疾患を評価する上に基づき、設定用量は十分であった。」

(3) 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 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、8、24 及び 72 mg/kg 体重/日) 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。

生存率に投与に関連した影響は認められなかった。試験の 2 年目に、臨床症状として 72 mg/kg 体重/日投与群の雌雄数匹及び 24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に、後肢麻痺が認められ、これらの動物は切迫屠殺または試験終了時に屠殺された。全投与群の雌において、

RBC、血漿及び脳の ChE 活性の軽度から中等度の減少が一定して試験期間の 1 年目に一貫して認められた。53 週時には 72 mg/kg 体重/日投与群雄で、105 週時には全投与群の雌で脳 ChE 活性が減少した（用量相関性で、72mg/kg 群で有意）。その他の臨床生化学的及び血液学的検査項目に毒性学的意義のある変化はなかった。投与期間中、体重減少（10%以上下）が 24 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄及び全投与群の雌で認められた。投与に関連した用量相関性のある病理組織学的病変が、坐骨神経及び関連した筋肉群（末梢神経筋変性症障害）に、試験期間の 2 年目に死亡または切迫屠殺した投与群の雌雄に認められた。

本試験において、8.0 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性の低下（雌）及び坐骨神経及び関連した筋肉の神経筋変性症（雌雄）が認められたので、無毒性量は設定できなかった。（参照 3、4 6-P14、7-P20）

（4）18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

C57BL/10JfCD-1/Alpk マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1000 及び 3000 ppm）投与による 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率及び臨床症状に投与に関連した影響は認められなかった。いくつかの血液学的変化はが毒性影響とみなされなかった。3000 ppm 投与群の雌雄及び 1000 ppm 投与群の雌で体重及び体重増加量が減少した。投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。非腫瘍性病変として、3000 ppm 投与群の雌に非活動性の卵巣及び 3000 及び 1000 ppm 投与群の雌の卵巣嚢腫（に血腫）の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、3000 ppm 投与群雌雄で体重及び体重増加量の減少、1000 ppm 投与群雌で体重増加量減少及び卵巣の病変が認められたので、無毒性量は雄で 1000 ppm (127 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (49 mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 3、4 6-P14、7-P21）

9．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 1000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験（1 世代につき 2 産させた）が実施された。

親動物において、400 ppm 以上の投与群（P 雌及び F1 雌雄）及び 1000 ppm 投与群（P 雄）で体重、体重増加量及び摂餌量減少が認められた。1000 ppm 投与群では、F1 雌の 4 匹に一過性の流産が認められた。1000 ppm 投与群では雌雄ともではいずれの世代においても、赤血球 ChE 活性の低下が認められた。血漿清-ChE 活性に影響は認められなかった。剖検においては、意義のある所見は認められなかった。組織学的検査では 400 ppm 以上の投与群において、脳室拡張（F1 雌雄）、脳の石灰沈着（F1 雄及び 400 ppm 投与群の F1 雌）、仙椎脊髄白質変性（P 雌及び F1 雌）が認められた。1000 ppm 投与群では、これらに加え胸椎脊髄白質変性（P 雌）及び胆管過形成（F1 雌雄）が認められた。

児動物において、1000 ppm 投与群では、いずれの世代のいずれの検査時においても、全ての雌において同腹児数が減少した。また、P 及び F1 両世代の第 1 及び 2 産児において、400 及び 1000ppm 群の生後 21 日齢までの平均体重は有意に低値を示し、1000ppm 群では 1 産目の生後 14 及び 21 日齢の生存率が有意に低下減少した。

400 ppm以上の投与群において、P及びF1兩世代の第1及び2産児では、平均体重値が減少した。

本試験において、親動物では400 ppm投与群の雌雄に体重及び体重増加量減少、摂餌量減少及び神経系組織に組織学的所見(脳の石灰沈着、仙椎脊髄白質変性)が認められたので、親動物に対する、無毒性量は雌雄において50 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

児動物では400 ppm投与群で体重減少が認められたので、児動物に対する無毒性量は50 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4 6-P10、7-P6)

(2) 3世代繁殖毒性試験(ラット)

ラット(系統不明、一群雄15匹、雌30匹)を用いた混餌(原体:0、8、24及び72 mg/kg 体重/日、飼料中濃度は確定せず)投与による3世代繁殖試験(1世代につき2産させた)が実施された。

親動物において、24 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び体重増加量減少が認められた(P、F1及びF2雌雄)。生存率についてはいずれの世代においても、投与に関連した影響は認められなかった。試験終了時に屠殺した、F2親動物には投与に関連した肉眼的所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

児動物においては、72 mg/kg 体重/日投与群で出生時生存率が減少した(F1b、F2b、F3b)、24 mg/kg 体重/日以上投与群で平均体重値はほとんどの時点で対照群より低かった。

本試験において、親動物では24 mg/kg 体重/日投与群において、体重及び体重増加量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

児動物では24 mg/kg 体重/日投与群で、体重減少が認められたので、無毒性量は8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4 6-P11、7-P8)

(3) 発生毒性試験(ラット)

COB CD ラット(一群雌25匹)の妊娠6~15日に経口(原体:0(コーン油)、10、75、175及び400 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

ラットの母動物に対する毒性影響として、400 mg/kg 体重/日投与群に脱毛、流涎、眼、鼻吻部周囲に乾燥した赤色分泌物の汚れ、頸腹部腹側頸部周囲に乾燥した褐色汚物の汚れ及び外陰部の黄色汚染の汚れの発生頻度増加、体重値、体重増加量及び摂餌量の有意な減

1 少が認められた。175 mg/kg 体重/日投与群では、脱毛（側腹部及び腰部）、流涎、眼及び鼻
2 吻部周囲に乾燥した赤色分泌物の汚れ、投与開始後初期の3日週間における体重増加量の
3 60%減少が認められた。

4 本試験において、175 mg/kg 体重/日投与群で、臨床症状の発生頻度増加及び体重増加量
5 減少が認められたので、母動物に対する無毒性量は75 mg/kg 体重/日であると考えられた。
6 催奇形性は認められなかった。（参照 3、4 6-P9、7-P5）

19 （4）発生毒性試験（ウサギ）

20 NZW ウサギ（一群雌20匹）の妊娠8～20日に経口（原体：0（コーン油）、30、100 及
21 び300 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

22 母動物において100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少（>10%）、摂餌量減少、排糞
23 量減少の発生頻度増加が認められた。

24 本試験において母動物に対する無毒性量は30 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認め
25 られなかった。（参照 3、4 6-P9、7-P6）

27 10．遺伝毒性試験

28 シクロエートを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表2に示されている。マウ
29 スリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色体交換試験、遺伝子突然変異試験にお
30 いては、代謝活性化系の存在下で陽性であった。しかし、細菌を用いた変異原性試験、ヒト
31 リンパ球を用いた染色体異常試験及び十分高用量まで試験した *in vivo* の小核試験では陰性
32 であったことから、生体で問題となるものではないと考えられた。（参照 3、4 6-P15、7-P22）

34 表2 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	0.012~1000 μL/plate (-/S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~100 μg/L (-/S9)	陰性

	染色体異常試験 及び 姉妹染色体交換 (SCE)試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	0.005~0.060 µL/mL (-S9) 0.005~0.10 µL/mL (+S9)	0.06 µL/mL (+S9)以上で 陽性 0.005 µL/mL (+S9)以上で SCE 誘発
	遺伝子突然変異 試験 (TK ^{+/+} locus)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	0.005~0.060 µL/mL (-S9) 0.01~0.08 µL/mL (+S9)	0.04 µL/mL (+S9)以上で 陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	1000~2000 mg/kg 体 重	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

11. その他の試験（特殊神経毒性試験）

SD ラット（一群雌各 10 匹）を用いた経口（原体：0、120、220、400 mg/kg 体重/日）投与による神経毒性試験が実施された。投与期間は、120mg/kg 体重/日投与群で 27 日間、220 mg/kg 体重/日投与群で 9 日間、400mg/kg 体重/日投与群で 3 日間であり、各群とも 28 日間の回復期間と対照群を設定した。

投与に関連した死亡はなかった、コリン作動性中毒を示唆する臨床症状として、流涎、赤色鼻汁、被毛汚れ（主に下痢による）が全投与群に認められた。臨床症状は回復期間中に消失した。120 mg/kg 体重/日（27 日間）投与群において体重が減少した（最大 23%減少）。同群において、後肢握力の低下が認められたが、回復後の動物には認められなかった。120 mg/kg 体重/日（27 日間）投与群及び 220 mg/kg 体重/日（9 日間）投与群において、赤血球 ChE 活性が減少した。全投与群において血清 ChE 活性が減少した。脳 ChE 活性はいずれの投与群においても減少しなかった。120 mg/kg 体重/日（27 日間）投与群及び 220 mg/kg 体重/日（9 日間）投与群において脳の神経毒性エステラーゼ活性が減少した。

本試験において、120mg/kg 体重/日投与群において、コリン作動性症状、血清及び赤血球 ChE 活性阻害、脳の神経毒性エステラーゼ阻害等が認められたので 27 日間投与時の最小毒性量は 120 mg/kg 体重/日であり、無毒性量は設定できなかった。220 mg/kg 体重/日投与群において脳の神経毒性エステラーゼ及び赤血球 ChE 活性が阻害されたので、9 日間投与時の最小毒性量は 120 mg/kg 体重/日であり、無毒性量は設定できなかった。3 日間投与時の無毒性量は 400 mg/kg 体重/日であった。（参照 4-7-P5）

1 . 総合評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「シクロエート」の食品健康影響評価を実施した。

3 動物体内運命試験の結果、経口投与されたシクロエートは速やかに吸収され、主に尿中に
4 排泄され、尿中へはそれより少ない量が排泄された。血漿中半減期はラットで約 60 時間、マ
5 ウスで約 30 時間であった。ラット及びマウスの尿中で同定された主な代謝物は N-エチルヘ
6 キシルアミンであった。

7 各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をシクロエート(親化合物) と 3-ハイドロキ
8 シシクロエート (HC、cis 型及び trans 型) 及び 4HC (cis 型及び trans 型) と設定した。

9 各種毒性試験結果から、本剤は神経毒性を示し、ラット及びイヌにおいてコリン作動性の
10 中毒症状、中枢及び末梢神経病変 (大脳の神経細胞壊死、脊髄神経の軸索変性・萎縮、坐骨
11 神経・大腿神経の軸索変性・萎縮) 及び神経病変に関連して大腿筋萎縮が認められた。ラッ
12 トにおいては、血清及び脳 ChE 活性及び脳における神経毒性エステラーゼ活性阻害も認めら
13 れた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体に問題となる遺伝毒性は認められ
14 なかった。

15 評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表 3 に示されている。

16 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値は、ラットの 2 年間慢性毒
17 性/発がん性併合試験と犬の 1 年間慢性毒性試験における0.5 mg/kg 体重/日であったので、
18 これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と
19 した。

ADI	0.005 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)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
<u>(ADI 設定根拠資料)</u>	<u>慢性毒性試験</u>
<u>(動物種)</u>	<u>犬</u>
<u>(期間)</u>	<u>1 年間</u>
<u>(投与方法)</u>	<u>強制経口投与</u>
<u>(無毒性量)</u>	<u>0.5 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>100</u>

21
22 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
23 する。

1

表3 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)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			米国
ラット	21日間 亜急性 経皮毒性	0, 10, 50, 200	10 体重増加量減少
	21日間 亜急性 吸入 毒性試験	0, 1.29, 12.5, 125 mg/m ³	雄：2.47 雌：-
		0, 25, 247, 24.7	大脳梨状皮質歯状回の神経細胞壊死
	90日間 亜急性 吸入 毒性試験	0, 1.2, 12, 120 mg/m ³	- 鼻腔上皮細胞肥大/過形成
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 40, 400, 4000 ppm	雄：3.0 雌：3.5
		雄：0, 3.0, 30.7, 291 雌：0, 3.5, 33.2, 305	大脳歯状回の神経細胞壊死及び脳絶対重量減少
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 2, 10, 60, 300 ppm	雄：2.4 雌：0.5
		雄：0, 0.1, 0.4, 2.4, 12.6 雌：0, 0.1, 0.5, 3.1, 16.8	大腿筋の筋線維萎縮、腰仙椎脊髄神経の軸索萎縮 (発がん性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 8, 24, 72	- ChE 活性減少(雌)、神経筋変性症(雄)
	2世代 繁殖試験	0, 50, 400, 1000	親動物：2.5 児動物：2.5
		0, 2.5, 20, 50	体重及び体重増加量減少、摂餌量減少、神経系組織に組織学的所見(脳の石灰沈着、仙椎脊髄白質変性)
	3世代 繁殖試験	0, 8, 24, 72	親動物：8 児動物：8 体重及び体重増加量の減少
	発生毒性 試験	0, 10, 75, 175, 400	母動物：75 胎児：400 母動物：臨床症状増加、体重増加量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 慢性毒性/	0, 300, 1000, 3000 ppm	雄：127 雌：49

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			米国
	発がん性 併合試験	雄：0, 38, 127, 395 雌：0, 49, 167, 515	体重及び体重増加量減少、卵巣病変 (発がん性は認められない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0, 0.5, 50, 200, 850	0.5 軟便、ALP 増加、BUN 減少、肝、腎及び 副腎に組織学的病変
ウサギ	発生毒性 試験	0, 30, 100, 300	母動物：30 発生毒性：300 母動物：体重増加量減少、摂餌量減少、排 糞量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
ADI (cRfD)			NOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

- ：無毒性量は設定できない。

NOAEL：無毒性量、ADI：一日摂取許容量、UF：不確実係数、cRfD：慢性参照用量

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。

【事務局より】

21 日間及び 90 日間亜急性吸入毒性試験結果について：
吸入毒性試験結果については、これまで「各試験における無毒性量等」の表に記載して
 ありませんが、いかがいたしましょうか。

1 <別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
ChE	コリンエステラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PTT	部分トロンボプラスチン時間
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TP	総タンパク

2

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成
- 2 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 3
- 4 2 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影響
- 5 評価について：食品安全委員会第 174 回会合資料 1-1
- 6 （ URL： <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf> ）
- 7 3 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 174 回会合資料 1 - 34
- 8 （ URL： <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-34.pdf> ）
- 9 4 US EPA：Reregistration Eligibility Decision (RED) for Cycloate (2004)
- 10 5 US EPA：Cycloate in/on Spinach, Garden Beets, Sugar Beets and Swiss Chard. Health
- 11 Effects Division (HED) Risk Assessment. (2004)
- 12 6 US EPA：Toxicology Disciplinary Chapter for Reregistration Eligibility Decision
- 13 Document. (2003)
- 14 7 US EPA：1st Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee.
- 15 (2003)
- 16 8 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会第 5 回会合
- 17 （ URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai5/index.html ）
- 18