

シニドンエチルに係る食品健康影響評価 に関する審議結果について（案）

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218008 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシニドンエチルに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

シニドンエチルの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

シニドンエチル

2007年3月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

目次	1
· 審議の経緯	2
· 食品安全委員会委員名簿	2
· 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
· 要約	3
· 評価対象農薬の概要	4
1. 用途	4
2. 有効成分の一般名	4
3. 化学名	4
4. 分子式	4
5. 分子量	4
6. 構造式	4
7. 開発の経緯	4
· 毒性等に関する科学的知見	5
1. 哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝	5
2. 植物体内外運命試験	5
3. 土壌中運命試験	5
(1) 好気的土壤中運命試験	5
(2) 嫌気的土壤中運命試験	6
(3) 土壤中光分解試験	6
(4) 土壤吸着試験	6
(5) 土壤溶脱性(リーチング)試験	6
4. 水中運命試験	6
(1) 加水分解試験	6
(2) 水中光分解試験	7
5. 土壤残留試験	7
6. 急性毒性試験	7
7. 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	7
8. 亜急性毒性試験	7
9. 慢性毒性試験及び発がん性試験	8
10. 生殖発生毒性試験	8
11. 遺伝毒性試験	8
12. その他の試験-発がんメカニズム試験	8
· 総合評価	9
· 別紙 1:代謝物/分解物略称	11
· 別紙 2:検査値等略称	12
· 参照	13

<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）
2007年3月7日 農薬専門調査会幹事会第12回会合（参照8）

<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	畠江敬子
畠江敬子	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 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貢寿	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「シニドンエチル」(IUPAC : (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-ジカルボキシイミド)フェニル]アクリラート) について、各種評価書 (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、土壤中運命、水中運命、土壤残留、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

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：シニドンエチル

英名：cinidon-ethyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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-ジカルボキシミド)フェニル]アクリラート

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

CAS(No. 142891-20-1)

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-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

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

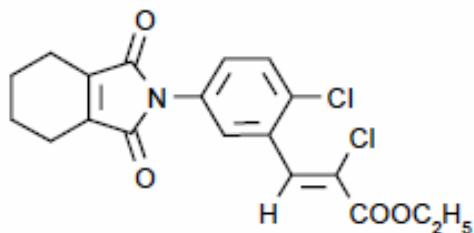
4. 分子式

C₁₉H₁₇Cl₂NO₄

5. 分子量

394.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

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。

. 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。otoxicological 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た。（参照 2）

2 . 植物体体内運命試験

小麦を水耕栽培し、シニドンエチルのフェニル環の炭素を ¹⁴C で標識した化合物 (phe-¹⁴C-シニドンエチル) を処理量 1 μM で培養液に添加して根からの吸収試験を実施したところ、処理 32 時間後、吸収された放射能の大部分は根に存在し、茎の基部（根の上部 1cm）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。

小麦の葉に phe-¹⁴C-シニドンエチルを塗布（処理量 50 g ai/ha）し、プラスチック容器内で栽培し、吸収、移行及び代謝試験を実施したところ、塗布 32 時間後に 15 %TAR が植物体内に吸収され、85 %TAR が葉表面のワックス層に存在した。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。

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、これらの化合物の合計は 12%TRR、さらにより代謝の進んだ化合物の合計が 88%TRR を占めた。（参照 3）

シニドンエチルは植物体内で多くの代謝物に代謝され、認められた成分の残留量は、otoxicological に意味のある水準ではないと考えられた。（参照 4）

3 . 土壤中運命試験

(1) 好気的土壤中運命試験

シニドンエチルのフェニル環を ¹⁴C で標識した化合物 (phe-¹⁴C-シニドンエチル) を用いた好気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 ¹⁴C で標識した化合物 (ind-¹⁴C-シニドンエチル) を用いた好気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-¹⁴C-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-¹⁴C-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 日後までに 16 ~ 60%、M03 が最大で試験 14 日後までに 6 ~ 46%、M04 が最大で砂壤土での試験における試験 14 日後までで 21% 生成した。（参照 2）

(2) 嫌気的土壤中運命試験

嫌気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 DT₅₀ 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）

(4) 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_{F^{ads}}=28.4 ~ 147、有機物含量当たりの吸着係数 K_{F^{ads}OC}= 869 ~ 5650 であった。分解物 M01 は K_{F^{ads}}=1.63 ~ 7.83、K_{F^{ads}OC}= 90 ~ 435 であり、分解物 M03 は K_{F^{ads}}=-0.11 ~ > 18.1、K_{F^{ads}OC}=0 ~ > 2010 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_{F^{ads}OC}= 16 ~ 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、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、溶出液中には 9%TAR が検出された。（参照 2）

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）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、半減期は2.3日であり、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)生成した。

自然水における試験では、半減期は1.6時間であり、主要分解物としてM16が16.4%(試験開始時)生成した。(参照2)

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	-

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)

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)

8 . 亜急性毒性試験

げっ歯類において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)はイヌ90日間混餌投与試験において5mg/kg体重/日であった。経皮無毒性量(無作用量)はラット28日間経皮毒性試験にお

いて 1000mg/kg 体重/日であった。 (参照 2)

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、また二次的な上皮小体の変化が見られた。

慢性毒性試験における無毒性量はイヌ 1 年間混餌投与試験において 1mg/kg 体重/日、ラット 2 年間混餌投与試験において 100ppm (5mg/kg 体重/日) であった。ラットにおいて肝及び上皮小体腫瘍が認められた。 (参照 2)

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)

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)

12 . その他の試験 - 発がんメカニズム試験

シニドンエチルは肝臓における GST-P 陽性細胞巣発生を指標としたイニシエーション作用を示さなかった。またラット肝における S 期反応試験において、小葉中心性の可逆的選択的な細胞増殖を引き起こした。 (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、シニドンエチル投与による主な影響は肝、腎及び上皮小体に認められた。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。

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)	混餌投与
(無毒性量)	1mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 2 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量 ¹⁾
		EU
ラット	2 年間慢性毒性試験	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 日間亜急性毒性試験	5mg/kg 体重/日
	1 年間慢性毒性試験	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

注) NOEL: 無影響量 SF: 安全係数

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。

<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-chrolo-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

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
DT ₅₀	土壤中の半減期
DT ₉₀	土壤中の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

<参考>

- 1 食品・添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EUROPEAN COMMISSION : COMMISSION WORKING DOCUMENT-DOES NOT NECESSARILY REPRESENT THE VIEW OF THE COMMISSION SERVICES Review report for the active substance cinidon-ethyl (2002 年)
- 3 Protoporphyrinogen oxidase-inhibiting (protox) activity of the new, wheat-selective isoindoldione herbicide, cinidon-ethyl : Pesticide Sciende 55:687-695 (1999 年)
- 4 The e-Pesticide Manual(Thirteenth Edition) Version 3.0:British Crop Protection Council
- 5 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 : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-1.pdf>)
- 6 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評価について：食品安全委員会第 172 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai172/dai172kai-siryou1-2.pdf>)
- 7 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 : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai3/index.html)
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 12 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_12.html)