

本試験での一般毒性、神経行動作用、神経病理作用の無毒性量は雌雄で 2000 mg/kg 体重であると考えられる。(参照 40)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対し弱い刺激性及び皮膚に対し非常に軽度の刺激性が認められた。(参照 41～42)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 43)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体、雄 : 0, 10, 50, 500, 5000 ppm、雌 : 0, 50, 500, 5000, 20000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20000 ppm 投与群の雌で肝体重比重量 (以下「比重量」とする) 増加、5000 ppm 投与群の雄で尿量及び尿中タンパク量の増加、血漿中塩素増加、総コレステロール、トリグリセリドの減少、好塩基性尿細管増加、5000 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加が認められた。

本試験での無毒性量は雌雄で 500ppm (雄 : 29.51 mg/kg 体重/日、雌 : 33.32 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 44)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたシアゾファミドを封入したゼラチンカプセル (原体 : 0, 40, 200, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

シアゾファミド投与に起因する毒性所見は認められなかった。

本試験での無毒性量は、雌雄で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 45)

11. 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 6 匹) を用い、シアゾファミドを封入したゼラチンカプセル (原体 : 0, 4, 200, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 投与群の雄において、脾比重量減少が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義はないものと考えられる。

シアゾファミド投与に関連する毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 46、47)

(2) 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 85 匹中、50 匹を主群とし、残り 35 匹から 10 匹ずつ無作為抽出して中間屠殺群とした。) を用いた混餌 (原体、雄 : 0, 10, 50, 500, 5000 ppm、雌 :

0, 50, 500, 5000, 20000 ppm) 投与による 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

20000 ppm 投与群の雌で体重増加の抑制、赤血球数減少、尿量増加、脳、肝及び腎比重量増加、白内障、5000 ppm 投与群の雄で血漿中塩素増加、総コレステロール低下、尿量増加、腎及び肝比重量増加が、5000 ppm 以上投与群の雌で腎比重量増加が認められた。投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。発がん性は認められない。

10ppm 以上投与群で認められた精巣軟化は、病理組織学的検査において精巣軟化に該当する特定の病変の増加がなかったことから、偶発性の増加と考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で 500ppm (雄: 17.07 mg/kg 体重/日、雌: 20.24 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 48)

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 70, 700, 7000ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

7000 ppm 投与群の雌で腎比重量増加が認められたが、腎に関する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的に意義のある所見ではないと考えられる。発がん性は認められない。

本試験における無毒性量は雌雄で 7000ppm (雄: 984.9 mg/kg 体重/日、雌: 1203.4 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 49)

12. 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 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 200, 2000, 20000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、20000 ppm 投与群の雌で平均体重減少 (P、F₁) が認められたが、体重増加には対照群との差は認められなかった。児動物では、20000 ppm 投与群の雌雄で平均体重減少が認められた。繁殖能に対する影響は認められない。

本試験の無毒性量は親動物の雄で 20000 ppm (P 雄: 958.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 936.0 mg/kg 体重/日)、雌で 2000 ppm (P 雌: 133.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 138.0 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 2000 ppm (F₁ 雄: 94.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 133.9 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 89.2 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 138.0 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 50)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 0~19 日に強制経口 (原体: 0, 30, 100, 1000mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物・胎児動物でいずれの投与群においても投与による毒性影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 1000mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 51)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランド白色種ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 4~28 日に強制経口 (原体: 0, 30, 100, 1000mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1000 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 4~15 日の平均摂餌量減少が認められたが、妊娠期間を通じた摂餌量は対照群と同様であった。また、体重増加量の抑制傾向は妊娠前半で認められ、その後は増加傾向にあった。摂餌量及び体重増加量の所見は毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

胎児にはシアゾファミド投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 49、52)

13. 遺伝毒性試験

シアゾファミドの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった (表 4)。

シアゾファミドには遺伝毒性はないものと考えられる。(参照 53~56)

表 4 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (±S9)	<i>B. subtilis</i> H17, M45 株	/	陰性
	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株		陰性
	染色体異常試験 (±S9)	ヒトリンパ球培養細胞		陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス雌雄 5 匹	0, 500, 1000, 2000 (24 時間間隔、2 回腹腔内投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 CCIM、CCIM-AM、CTCA の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった (表 5)。(参照 57~59)

表5 遺伝毒性試験結果概要（代謝分解物）

被験物質	試験	対象	結果
CCIM	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性
CCIM-AM	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性
CTCA	復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株, <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「シアゾファミド」の評価を実施した。

代謝試験は、シアゾファミドのベンゼン環を ^{14}C で均一に標識したものと及びイミダゾール環 4 位の炭素を ^{14}C で標識したものを用いて実施されている。

ラットを用いた動物体内運命試験を実施したところ、血液中濃度は単回投与 0.25~0.5 時間後に最高値に達し、半減期は 4.4~11.6 時間であった。主な排泄経路は低用量投与群で尿中、高用量投与群で糞中であった。投与 168 時間後の組織内濃度は腎、肝、血液において高濃度であった。投与 24 時間後までに尿及び糞中に投与量の大半が排泄された。主要代謝物は尿中では CCBA、 $\text{CH}_3\text{SO}-\text{CCIM}$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_2-\text{CCIM}$ 、胆汁中では CCBA であった。

トマト、ばれいしょ、ブドウを用いた植物体内運命試験の結果、トマト、ばれいしょ及びブドウでは植物体内で一部代謝され、主要代謝物は CCIM、CCBA であった。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は好气的条件下で ≤ 5 日、嫌气的条件下で 4.75~6.8 日であった。土壌表層における光分解性は、半減期が 93~104 日であるが、照射によって分解は促進されなかった。土壌吸着係数 K'_{oc} が 375~6150 を示し、シアゾファミドは比較的土壌に吸着されやすいため、土壌に落下した場合、表層に留まると考えられる。主要分解物は、CCIM、CCIM-AM、CTCA であった。

加水分解及び水中光分解試験が実施されたところ、加水分解をうけるとともに、照射により急速に分解した。

キュウリ、メロン、トマト、ばれいしょ、ブドウ、はくさい、たまねぎ、小麦、ピーマン、すいか、キャベツ、こまつな及びほうれんそうを用いて、シアゾファミド及び CCIM を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、最高値は、最終散布後 1 日目に収穫したほうれんそうの 21.8 mg/kg であったが、3 日目、7 日目にはそれぞれ 16.3 mg/kg、12.7 mg/kg と減衰した。CCIM はほうれんそうでシアゾファミドの 1~2% 程度検出された以外は検出限界以下又は微量であった。

火山灰淡色黒ボク軽埴土、沖積細粒灰色低地灰褐系壤土を用いて、シアゾファミドを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されたところ、推定半減期は容器内試験では約 5~8 日、圃場試験では約 3~6 日であった。

急性経口 LD_{50} はラット及びマウスの雌雄で $>5,000$ mg/kg 体重、経皮 LD_{50} はラットの雌雄で $>2,000$ mg/kg 体重、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で >5.5 mg/L であった。代謝物 CCIM、CCIM-AM、CTCA の急性経口 LD_{50} はそれぞれ、ラットの雄で 324 mg/kg 体重、雌で 443 mg/kg 体重、雌雄で >3000 mg/kg 体重、雄で 2947 mg/kg 体重、1963 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 29.51 mg/kg 体重/日、イヌで 1000 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はマウスで 984.9 mg/kg 体重/日、ラットで 17.07 mg/kg 体重/日、イヌで 1000 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 89.2 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児動物で 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児動物で 1000 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されたところ、試験結果は全て陰性であったことから、シアゾファミドには遺伝毒性はないものと考えられる。また、代謝物 CCIM、CCIM-AM、CTCA の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されたところ、試験結果は陰性であった。

各試験における無毒性量は表 6 のとおりである。

表6 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	18ヶ月間発がん性試験	雄：984.9 mg/kg 体重/日 雌：1203.4 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90日間亜急性毒性試験	雄：29.51 mg/kg 体重/日 雌：33.32 mg/kg 体重/日	
	24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：17.07 mg/kg 体重/日 雌：20.24 mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2世代繁殖試験	親動物 P雄：958.4 mg/kg 体重/日 P雌：133.9 mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：936.0 mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：138.0 mg/kg 体重/日 児動物 F ₁ 雄：94.2 mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：133.9 mg/kg 体重/日 F ₂ 雄：89.2 mg/kg 体重/日 F ₂ 雌：138.0 mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性試験	母動物及び胎児： 1000 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 1000 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雄：1000 mg/kg 体重/日 雌：1000 mg/kg 体重/日	
	12ヶ月間慢性毒性試験	雄：1000 mg/kg 体重/日 雌：1000 mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量（ADI）を設定した。

ADI	0.17 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)	24ヶ月
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	17.07 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
暴露評価対象物質	シアゾファミド（親化合物のみ）

<別紙：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
CCBA	4-(4-chloro-2-cyanoimidazole-5-yl)benzoic acid
CCIM	4-chloro-5- <i>p</i> -tolylimidazole-2-carbonitrile
CCIM-AM	4-chloro-5- <i>p</i> -tolylimidazole-2-carboxamide
CCTS	6-(4-chloro-2-cyanoimidazol-5-yl)- <i>N,N</i> -dimethyl- <i>m</i> -toluenesulfonamide
CDTS	2-cyano- <i>N,N</i> -dimethyl-5- <i>p</i> -tolylimidazole-4-sulfonamide
5-CGTC	5-chloro-1- β -D-glucopyranosyl-4- <i>p</i> -tolylimidazole-2-carbonitrile
CHCN	4-chloro-5-(4-hydroxymethylphenyl)imidazole-2-carbonitrile
CH ₃ SO-CCIM	4-chloro-5-[β -(methylsulfinyl)- <i>p</i> -tolyl]imidazole-2-carbonitrile
CH ₃ SO ₂ -CCIM	4-chloro-5-[β -(methylsulfonyl)- <i>p</i> -tolyl]imidazole-2-carbonitrile
CTCA	4-chloro-5- <i>p</i> -tolylimidazole-2-carboxylic acid
HTID	5-hydroxy-5- <i>p</i> -tolyl-2,4-imidazolidinedion

<参照：試験一覧表>

- 1 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003年
- 2 農薬抄録シアゾファミド（殺菌剤）（平成16年6月22日改訂）：石原産業株式会社、2004年、未公表
- 3 [¹⁴C]シアゾファミドのSprague-Dawleyラットへの経口投与後における血液放射能の薬物動態研究：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 4 [¹⁴C]シアゾファミドのSprague-Dawleyラットへの経口投与後における放射能の排泄及び体内分布に関する研究：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会（第14回）の審査結果の指摘事項に対する対応について：石原産業株式会社、2004年、未公表
- 6 [¹²C / ¹⁴C]シアゾファミドのSprague-Dawleyラットへの反復経口投与後における放射能の排泄及び体内分布に関する研究：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 7 [¹⁴C]シアゾファミドのSprague-Dawleyラットへの経口投与後における胆汁排泄試験：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 8 シアゾファミド及びCCIMの血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験：石原産業株式会社、1999年、未公表；Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 9 シアゾファミド及びCCIMのラットにおける比較代謝試験
- 10 トマトにおける代謝試験：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 11 土壌処理したシアゾファミドのトマト植物体内での挙動：石原産業株式会社中央研究所、1999年、未公表
- 12 トマト幼植物による吸収移行性試験：石原産業株式会社中央研究所、1999年、未公表
- 13 ばれいしょにおける [¹⁴C]シアゾファミドの植物代謝試験：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 14 ブドウにおける代謝試験：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 15 [¹⁴C]シアゾファミドの好氣的土壌代謝試験：Ricerca, Inc.、1997年、未公表
- 16 [¹⁴C]シアゾファミドの嫌氣的湛水土壌代謝試験：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 17 日本土壌における土壌吸着試験：石原産業株式会社中央研究所、1999年、未公表
- 18 海外土壌における土壌吸着試験：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 19 [¹⁴C]シアゾファミドの土壌表面光分解：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 20 シアゾファミドの加水分解試験：Ricerca, Inc.、1997年、未公表
- 21 [¹⁴C]シアゾファミドの蒸留水及び自然水中における水中光分解試験：石原産業株式会社中央研究所、1999年、未公表
- 22 pH5における [¹⁴C]シアゾファミドの水中光分解：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 23 [¹⁴C]シアゾファミドの熟成土壌カラムリーチング試験：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 24 [¹⁴C]シアゾファミドの非熟成土壌カラムリーチング試験：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 25 シアゾファミドの作物残留試験成績：日本食品分析センター、2003年、未公表
- 26 シアゾファミドの作物残留試験成績：石原産業株式会社中央研究所、2003年、未公表
- 27 シアゾファミドの作物残留試験成績：残留農薬研究所、2003年、未公表

- 28 シアゾファミドの作物残留試験成績：石原産業株式会社バイオサイエンス事業本部、1999年、未公表
- 29 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 30 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 31 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 32 シアゾファミドの土壌残留性試験：石原産業株式会社中央研究所、未公表
- 33 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 34 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 35 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 36 ラットにおける急性吸入毒性試験（ダスト）（GLP対応）：WIL Research Laboratories, Inc.、1998年、未公表
- 37 CCIMのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 38 CCIM-AMのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 39 CTCAのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 40 ラットにおける急性神経毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、2000年、未公表
- 41 ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 42 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 43 モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 44 ラットにおける亜急性毒性試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 45 イヌを用いたカプセル経口投与における亜急性経口毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 46 イヌにおける慢性毒性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 47 シアゾファミドの要望事項に対する回答資料：石原産業株式会社、2000年、未公表
- 48 ラットにおける慢性毒性/発がん性試験（GLP対応）：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 49 マウスにおける発がん性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1999年、未公表
- 50 ラットを用いた繁殖性試験（GLP対応）：Ricerca, Inc.、1998年、未公表
- 51 ラットにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntington Life Sciences、1999年、未公表
- 52 ウサギにおける催奇形性試験（GLP対応）：Huntington Life Sciences、1999年、未公表
- 53 細菌を用いた復帰変異試験（GLP対応）：Huntington Life Sciences、1998年、未公表
- 54 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP対応）：Huntington Life Sciences、1998年、未公表
- 55 細菌を用いたDNA修復試験：財団法人残留農薬研究所、1998年、未公表

- 56 マウスにおける小核試験：Huntington Life Sciences、1998年、未公表
- 57 CCIMの細菌を用いた復帰変異試験：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 58 CCIM-AMの細菌を用いた復帰変異試験：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表
- 59 CTCAの細菌を用いた復帰変異試験：財団法人残留農薬研究所、1999年、未公表

