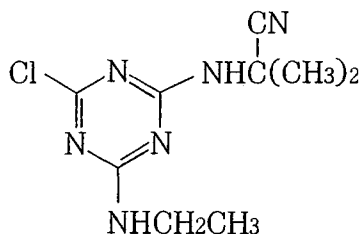


## シアナジン

1. 品目名 シアナジン (Cyanazine)

2. 用途 除草剤 (トリアジン系)

3. 構造式



分子式:  $C_9H_{13}ClN_6$

分子量: 240.7

水溶解度: 171mg/L (25 °C)

分配係数:  $\log P_{ow}=2.1$

蒸気圧:  $2 \times 10^{-4}$ mPa (20 °C)

(Pesticide Manual 第11版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

ラットを用いた経口 (5 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の  $T_{max}$  は 2.7 ~ 3.6 時間、 $C_{max}$  は 1.11 ~ 1.34  $\mu\text{g eq/g}$ 、 $T_{1/2}$  は 46 ~ 52 時間と考えられる。投与 96 時間後の組織内濃度は全血、肝、腎、甲状腺、副腎で比較的高く、0.637 ~ 0.751, 0.467 ~ 0.630, 0.507 ~ 0.597, 1.060 ~ 1.457, 0.584 ~ 0.853  $\mu\text{g eq/g}$  である。なお、血漿中濃度は 0.069 ~ 0.082  $\mu\text{g eq/g}$  である。投与 96 時間後までに尿中に 31 ~ 33 %、糞中に 56 ~ 72 % 排泄され、胆汁排泄試験で胆

汁中には、56～62%排泄され、吸収率は85～89%と考えられる。

主要代謝反応は、脱エチル化、未変化体及び脱エチル化生成物のグルタチオン抱合体化、これらのメルカプツール酸の生成、水酸化カルボン酸体の生成並びにシアノ基からのアミド体の生成及びそれに続く加水分解によるカルボン酸の生成である。

## (2) 植物

アスパラガスを用いた代謝試験において、土壌処理23～26日後で残留放射能は認められない。

トウモロコシを用いた代謝試験において、土壌処理139日後で残留放射能は、穂軸部で検出下限(0.02 ppm)又はそれ以下である。

小麦を用いた代謝試験において、土壌処理110日後で残留放射能は、穀粒中で0.04～0.10 ppmである。

ばれいしょを用いた代謝試験において、土壌処理156日後で残留放射能は、塊茎中で0.07 ppmである。

主要代謝反応は、脱エチル化、塩素の水酸化並びにシアノ基からのアミド体の生成及びそれに続く加水分解によるカルボン酸及び抱合体の生成である。

## (3) その他

上記を含め、別添1(省略)に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

### (1) 単回投与試験

急性経口LD<sub>50</sub>は、マウスで1,028～1,242 mg/kg, ラットで306～367 mg/kgと考えられる。

### (2) 反復投与/発がん性試験

CDマウスを用いた混餌(10, 25, 250, 1,000 ppm)投与による24カ月間の発がん性試験において、1,000 ppm投与群の雌雄で心比重量の増加、腎皮質尿細管の拡張、雄で精巣比重量の増加、心筋炎の発生頻度の増加、小葉中心性肝細胞肥大、雌でHb, MCH, MCHCの減少、心筋線維化の発生頻度の増加、250 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、心重量の減少、雌で腎重量の減少、肝実質萎縮、腎皮質尿細管上皮細胞の空胞化、皮膚の潰瘍の発生頻度の増加、25 ppm以上投与群の雄で腎重量の低下、10 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は設定できない。

CDラットを用いた混餌(1, 5, 25, 50 ppm)投与による24カ月間の反復投

与／発がん性併合試験において、50 ppm 投与群の雄で死亡の増加、25 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で乳腺腫瘍の早期発現が認められる。本試験における無毒性量は5 ppm (0.198 mg/kg/day) と考えられる。本試験で認められた乳腺腫瘍の早期発現に関し、追加実施された卵巣摘出SDラットを用いた経口 (25, 50, 100 mg/kg) 投与の4日間のエストロゲン及び抗エストロゲン様活性に関する試験 (投与期間中コーン油または17βエストラジオール (2 μg/rat) を3日間皮下投与) において、エストラジオール同時投与群の100 mg/kg 群で膺の角化細胞数の減少が認められたことから、本薬は、エストロゲン作用は認められないが、軽微な抗エストロゲン様活性があるものと考えられる。従って、変異原性試験の結果を加味し、ラットで認められた乳腺腫瘍の早期発現は本薬が有する抗エストロゲン活性に起因する非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

Carworth Farm Eラットを用いた混餌 (1, 3, 25 ppm) 投与による24カ月間の反復投与試験において、25 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は3 ppm (0.15 mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (0.625, 1.25, 5.0 mg/kg) 投与による24カ月間の反復投与試験において、5.0 mg/kg 投与群の雌雄で嘔吐、体重増加抑制、雌で肝重量の減少が認められる。本試験における無毒性量は1.25 mg/kg/day と考えられる。

### (3) 繁殖試験

Lomg Evansラットを用いた混餌 (3, 9, 27, 81 ppm) 投与による3世代繁殖試験において、親動物では、81 ppm 投与群のF<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>の雄並びにF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>の雌に体重増加抑制が認められる。児動物では、81 ppm 投与群の雌に脳比重量の増加及び腎比重量の減少が認められる。本試験における無毒性量は27 ppm (1.35 mg/kg/day) と考えられる。

### (4) 催奇形性試験

Wistarラットを用いた強制経口 (0.5, 1.5, 4.5 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では、4.5 mg/kg 投与群で体重増加抑制、1.5 mg/kg 以上投与群に雌の比率の増加が認められる。胎児動物では、本薬投与に関連する影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物では0.5 mg/kg/day、胎児動物で4.5 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (1.0, 2.0, 4.0 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では、4.0 mg/kg 投与群で全胚吸収、2.0 mg/kg 以上投与群で体重増加抑制 (2.0 mg/kg 投与群のみ)、摂餌量の減少、死亡 (2.0 mg/kg 投与群のみ)、流産が認められる。胎児動物では本薬投与に関連

する影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物では、1.0 mg/kg/day、胎児動物では4.0 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, Rec-assay, 酵母を用いた突然変異試験, ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験, マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験, ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験, ラット精母細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験, マウスを用いた優性致死試験, 雄マウスを用いた宿主経路試験の結果はいずれも陰性と考えられる。マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験, ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験の結果は陽性と考えられるが, 充分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験がともに陰性であったことから, 生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

6. ADI の設定

以上の結果を踏まえ, 次のように評価する。

無毒性量	0.15 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	3 ppm (0.15 mg/kg)/混餌
試験期間	24 カ月
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100*
ADI	0.0015 mg/kg/day

\* マウスを用いた発がん性試験では無毒性量は求められないが, 10 ppm 投与群 (0.98 mg/kg/day) で認められた体重増加抑制は投与期間すべてに渡って認められたものではないこと, 又は統計学的には有意ではあるものの軽微なものであることから, 本試験における無毒性量はラットを用いた 24 カ月間の反復投与試験における無毒性量 (3 ppm : 0.15 mg/kg/day) より高いと推測される。従って, ラットを用いた反復投与試験における無毒性量を本薬の無毒性量とし, 安全係数は 100 とする。

## 7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。

各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比率は57.9%以下であるため、これらの農産物の摂取は国民の健康に対して特に問題となるようなものではないと考えられる。

(別添2)

農産物名	基準 値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験結果 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
米(玄米)	0.1	○	0.1			
大豆	0.02				0.02	スイス
小豆類(含いんげん, ささげ※)	0.02				0.02	スイス
えんどう	0.02				0.02	スイス
そらまめ	0.02				0.02	スイス
上記以外の豆類	0.02				0.02	スイス
ばれいしょ	0.1	○	0.1		0.02	オーストラリア
キャベツ(含芽キャベツ)	0.02				0.02	オーストラリア
カリフラワー	0.02				0.02	オーストラリア
ブロッコリー	0.02				0.02	オーストラリア
上記以外のおぶらな科野菜	0.02				0.02	オーストラリア
レタス(含ちしゃ, サラダ菜)	0.1				0.1	スイス
トマト	1	○	1		0.1	スイス
ピーマン	2	○	2			
なす	1	○	1		0.1	スイス
上記以外のなす科野菜	3				3	韓国
きゅうり(含ガーキン)	1	○	1		0.1	スイス
すいか(果実)	0.1	○	0.1			
メロン類(果実)	0.1	○	0.1			
未成熟えんどう	0.02				0.02	スイス
日本なし	0.1	○	0.1			
西洋なし	0.1	○	0.1			
もも	0.1	○	0.1			
うめ	2	○	2			
いちご	2	○	2			

※いんげん, ささげ, サルタニ豆, サルタピア豆, バター豆, ペギア豆, ホワイト豆, ライマ豆及びレンズを含む。