
イミノクタジン

1. 品目名：イミノクタジン (iminocytidine)

2. 用途：殺菌剤（グアニジン系）

3. 安全性

[I] イミノクタジンアルベシル酸塩 (iminocytidine albesilate)

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀は、マウスで 3,200～4,300 mg/kg, ラットで 1,400 mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (30, 80, 200, 400 ppm) 投与による 18 カ月間の発がん性試験において、400 ppm 投与群で体重増加抑制、腎皮質の瘢痕形成、尿細管上皮の腫大等が、200 ppm 以上の投与群で腎重量増加が、80 ppm 以上の投与群でコロイドを含む尿細管の拡張及び好塩基性変化が認められる。本試験における無毒性量は 30 ppm (6 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

SD ラットを用いた混餌 (30, 80, 200 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、200 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、腎重量増加、精子肉芽腫の増加等が、80 ppm 以上の投与群で尿細管上皮の腫

大を伴う尿細管拡張等が認められる。200 ppm の投与群で認められた精子肉芽腫等雄性生殖器に関する変化は、精子肉芽腫発現機序をみた追加試験の成績及び文献報告から、精巣等の交感神経の抑制に起因するものと考えられる。本試験における無毒性量は 30 ppm (1.2 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

ビーグル犬を用いた混餌 (10, 25, 75 ppm) 投与による 52 週間の反復投与試験において、75 ppm 投与群で精巣重量低下、精子形成不全等が認められる。75 ppm 投与群で認められた精巣重量低下等は、精巣に及ぼす作用の発現機序をみた追加試験の成績及び文献報告から、交感神経の抑制、セルトリ細胞の機能不全等に起因するものと考えられる。本試験における無毒性量は 25 ppm (0.9 mg/kg) と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (50, 150, 300 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、300 ppm 投与群の F₀ 親動物で妊娠率の低下、着床率の低下、同腹子数の低下等が、150 ppm 投与群の F₁ 親動物で交尾成立期間の遅延が認められる。本試験における無毒性量は 50 ppm (3.6 mg/kg) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (10, 30, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、100 mg/kg 投与群で母動物の流産、体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の軽度な低体重が、30 mg/kg 投与群で母動物の軽度の体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 10 mg/kg、胎児動物 30 mg/kg 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 (3, 10, 30 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、30 mg/kg 投与群で母動物の死亡率の増加、妊娠数の低下、胎児動物の平均体重の軽度の低下等が、10 mg/kg 投与群で母動物の流産や体重増加抑制等を伴う死亡例が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 3 mg/kg、胎児動物 10 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験、Rec-assay、CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

(6) その他

上記を含め、別添 1 (略) に示した試験成績が提出されている。

〔II〕 イミノクタジン酢酸塩 (iminocytadine triacetate)

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀は、マウスで 377~427 mg/kg, ラットで 300~326 mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (10, 100, 300 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、300 ppm 投与群で死亡率の増加、アルカリホスファターゼ値の増加、雄に腎の明細胞型上皮性腫瘍の増加等が、100 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、尿細管上皮の腫大が認められる。300 ppm 投与群で認められた腎の明細胞型上皮性腫瘍の増加は、腎障害に基づく細胞増殖活性の増加がみられること等から、非遺伝子傷害性のものと考えられる。本試験における無毒性量は 10 ppm (0.787 mg/kg) と考えられる。

F 344 ラットを用いた混餌 (10, 100, 300 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、300 ppm 投与群で死亡率の増加、摂餌量低下、びまん性の尿細管上皮の腫大、雌雄に副腎の褐色細胞腫の増加、雄に白血病の増加等が、100 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、血清カルシウムの増加、腎重量増加、腺胃粘膜の腸上皮化生、精子肉芽腫等が認められる。300 ppm 投与群で認められた副腎の褐色細胞腫の増加は、腎障害に伴う血清カルシウムイオンの増加を介する非遺伝子傷害性のものと考えられる。100 ppm 投与群で認められた精子肉芽腫は、精子肉芽腫発現機序をみた追加試験の成績及び文献報告から、精巣等の交感神経の抑制に起因するものと考えられる。300 ppm 投与群で認められた白血病の増加は、本系ラットでは白血病が高率に自然発生することが知られており、今回の発生率と背景データとの関係等から、発がん性を示唆するものではないと考えられる。本試験における無毒性量は 10 ppm (0.356 mg/kg) と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (5, 10, 25 ppm) 投与による 52 週間の反復投与試験において、25 ppm 投与群で精巣重量低下、精巣萎縮が認められる。25 ppm 投与群で認められた精巣重量低下等は、精巣に及ぼす作用の発現機序をみた追加試験の成績及び文献報告から、交感神経の抑制、セルトリ細胞の機能不全等に起因するものと考えられる。本試験における無毒性量は 10 ppm (0.40 mg/kg) と考えられる。

(3) 繁殖試験

Wistar ラットを用いた混餌 (20, 200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、200 ppm 投与群の F₀及び F₁親動物で妊娠率の低下、出生子数の低下

等が認められる。本試験における無毒性量は20ppm (1mg/kg) 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 (1, 5, 10 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、10 mg/kg 投与群で吸収胚数の増加が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 5 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージールランドホワイトウサギを用いた強制経口 (4, 8, 12 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、12 mg/kg 投与群で母動物の死亡、流産、体重増加抑制等が、8 mg/kg 以上の投与群で母動物の摂餌量低下等が認められる。胎児動物においては検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物 4 mg/kg、胎児動物 12 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験, Rec-assay, CHL 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, ラットを用いた優性致死試験の結果は、いずれも陰性と認められる。CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、S9 mix 非存在下で陰性、存在下で陽性と認められる。なお、ラットを用いた優性致死試験で陽性結果を示唆する報告もあるが、試験条件が不十分で評価が困難である。

上記の試験成績等から、総体的にみて生体内において変異原性が発現する可能性は低く、特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添 1 (略) に示した試験成績が提出されている。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

[I] イミノクタジンアルベシル酸塩 (iminocytidine albesilate)

SD ラットを用いた経口 (7.5 mg/kg) 投与による試験において、T max は 6~24 時間、C max は 0.02 $\mu\text{g eq./ml}$ と考えられる。投与後 72 時間までに投与量の 2% が尿中に、96~99% が糞中に排泄される。糞中の排泄物のほとんどは未変化体である。投与後 T max 時における組織内濃度は腎等で血漿中に比べ高濃度である。投与 168 時間後において、腎、顎下腺で投与量のそれぞれ 1%、0.05% の残留が認められる。

リンゴを用いた試験において、最終散布 21 日後において、処理部位から未処理部位への移行及び処理果皮から果実内部への移行はほとんど認められな

い。果皮及び果実内部における主要残留物は未変化体であるが、一部光分解を受けた代謝物が認められる。

上記を含め、別添1(略)に示した試験成績が提出されている。

[II] イミノクタジン酢酸塩 (iminooctadine triacetate)

Wistar ラットを用いた経口 (30 mg/kg) 投与による試験において、T max は10分、C max は0.1 µg eq./g と考えられる。投与後3日までに投与量の4%が尿中に、89%が糞中に排泄される。投与後7日における組織内濃度は腎等で血漿中に比べ高濃度であり、腎で投与量の0.4%の残留が認められる。投与後7日における腎中の主要残留物は、モノ脱アミジン体、未変化体である。

イヌリンゴを用いた試験において、葉面及び果皮に塗布処理後、処理部表面から内部への移行性は低い。表面及び内部における主要残留物は未変化体であるが、一部光分解を受けた代謝物が認められる。

上記を含め、別添1(略)に示した試験成績が提出されている。

5. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

[I] イミノクタジンアルベシル酸塩 (iminooctadine albesilate)

無毒性量	0.9 mg/kg/日 (イミノクタジンとして0.24 mg/kg/日)
動物種	イヌ
投与量/投与経路	25 ppm/混餌
試験期間	52 週間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100

[II] イミノクタジン酢酸塩 (iminooctadine triacetate)

無毒性量	0.356 mg/kg/日 (イミノクタジンとして0.237 mg/kg/日)
動物種	ラット
投与量/投与経路	10 ppm/混餌
試験期間	24 カ月間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100

以上より，イミノクタジンとして

ADI 0.0023 mg/kg/日

6. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合，国民栄養調査結果に基づき試算すると，摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は，65.8 %である。

(別添2)

食品規格（案）

イミノクタジン	食品規格案	参考基準値
	基準値案	登録保留 基準値
	ppm	ppm
米	0.05	0.05
小麦	0.1	0.1
大麦	0.02	0.02
ライ麦	0.02	0.02
上記以外の穀類	0.02	0.02
大豆	0.03	0.03
小豆類(含いんげん，ささげ，レンズ)	0.05	0.05
ばれいしょ	0.02	0.02
やまいも(長いも)	0.02	0.02
てんさい	0.2	0.2
キャベツ(含芽キャベツ)	0.03	0.03
レタス(含ちしゃ，サラダ菜)	0.1	0.1
たまねぎ	0.1	0.1
ねぎ(含リーキ)	0.1	0.1
にんにく	0.1	0.1
アスパラガス	0.1	0.1
わけぎ	0.1	0.1
にんじん	0.05	0.05
トマト	0.3	0.3
なす	0.3	0.3

トピックス

イミノクタジン	食品規格案	参考基準値
	基準値案	登録保留 基準値
	ppm	ppm
きゅうり(含ガーキン)	0.3	0.3
かぼちゃ(含スカッシュ)	0.3	0.3
すいか	0.2	0.2
メロン類果実	0.2	0.2
みかん	0.2	0.2
なつみかんの果実全体	1	1
レモン	1	1
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	1	1
グレープフルーツ	1	1
ライム	1	1
上記以外のかんきつ類果実	1	1
りんご	0.3	0.3
日本なし	0.5	0.5
西洋なし	0.5	0.5
びわ	0.2	0.2
もも	0.2	0.2
うめ	0.5	0.5
おうとう(含チェリー)	2	2
いちご	0.5	0.5
ぶどう	0.5	0.5
かき	0.3	0.3
キウイ	0.2	0.2
くり	0.1	0.1
茶	1	1