

【食品健康影響評価を実施する部会を振り分ける農薬】

イミノクタジンアルベシル酸塩

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
暫定基準 適用拡大 畜産物	グアニジン系	脂質生合成系や 細胞膜機能に作用	殺菌剤	抄録

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値は、別添のとおり。基準参照国は日本のみ。
2. 各毒性試験の実施年及び GLP 適用の有無については、評価書たたき台の目次参照。

【事務局における気づきの点】

1. 基準値は「イミノクタジン（イミノクタジン、イミノクタジン三酢酸塩及びイミノクタジンアルベシル酸塩が含まれる。）」として設定されている。
2. イミノクタジンアルベシル酸塩は、イミノクタジン酢酸塩に比べ、農薬物に対する薬害が軽減された。また、急性毒性、刺激性等も軽減された。
3. ラット動物体内運命試験で、 T_{max} は 6～24 時間。 $T_{1/2}$ は、56～72.1 時間であった。吸収率は 5.5～6.8%。腎臓に高く分布した。糞中の主要代謝物は、イミノクタジン(A)とモノ脱アミジン体(B)であった。主要排泄経路は糞中。
4. 植物体内運命試験において、植物体内への移行性は低かった。主要代謝物はイミノクタジンであった。また、以下のとおり、10%TRR を超える未同定代謝物が検出された。
 - (1) トマト（果実）で、U2 が 19.6%TRR (0.31 mg/kg)
 - (2) 小麦（種子）で、U4 が 29.2%TRR (0.26 mg/kg)、小麦（麦わら）で、U2 が 11.1%TRR (5.6 mg/kg)
5. 毒性試験における影響は、主に腎臓及び雄性生殖器（精子低形成、精子肉芽種等）に認められた。
6. ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた「精子肉芽腫」については、メカニズム試験が実施され、イミノクタジンのグアニチジン類（降圧用医薬品）に類似した作用（精巣上体及び精管の交感神経に抑制的に作用し、平滑筋収縮を減少させる）と推察された。
7. イヌで認められた精巣毒性（精細管精子の低形成、精細管の萎縮等）についても、グアニチジン様作用による交感神経の抑制、間細胞の機能低下によるテストステロン分泌抑制、セルトリ細胞の恒常性機能低下、精細胞の分化過程の異常が関連していると考えられた。
8. ラット及びマウスで発がん性は認められなかった。
9. ラット繁殖試験において、本剤の精巣上体等への影響から、妊娠率低下及び産児

【食品健康影響評価を実施する部会を振り分ける農薬】

数減少が認められた。

11. ラット及びウサギで、催奇形性は認められなかった。
12. イミノクタジンアルベシル酸塩の遺伝毒性試験は、いずれも陰性であった。
13. 雄性生殖器への影響及び腎臓への影響に関するメカニズム試験については、抄録において、本剤と構造が類似する「イミノクタジン酢酸塩」によるメカニズム試験も併せて考察されていることから、評価書においては各試験を相互に参照し、総合的に考察した。
14. ADI については、各塩ごと（イミノクタジン酢酸塩及びイミノクタジンアルベシル酸塩）に ADI を算出し、最終的にはイミノクタジンに換算した ADI のより小さい値を「イミノクタジン」の ADI として設定する予定。
(参考：グルホシネート（ラセミ体と光学異性体）では、各々の ADI のうち小さい ADI を評価結果とした。)

【評価を受ける部会（予定）】：評価第三部会（精巣への影響が認められることから）。

イミノクタジン酢酸塩¹

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
暫定基準 適用拡大 畜産物	グアニジン系	脂質生合成系や 細胞膜機能に作用	殺菌剤	抄録

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値は、別添のとおり。基準参照国は日本のみ。
2. 各毒性試験の実施年及び GLP 適用の有無については、評価書たたき台の目次参照。

【事務局における気づきの点】

1. 基準値は「イミノクタジン（イミノクタジン、イミノクタジン三酢酸塩及びイミノクタジンアルベシル酸塩が含まれる。）」として設定されている。
2. ラット動物体内運命試験（経口）で、Tmax は 10 分以内。減衰は二相性を示し、α相で 4.6 時間、β相で 52 時間であった。吸収率は 8.2%。腎臓に高く分布した。糞中の主要代謝物は、イミノクタジン(A)とモノ脱アミジン体(B)であった。主要排泄経路は糞中。
3. 植物体内運命試験
 - (1) イヌリンゴでは、植物体内への移行性は低く、主要代謝物はイミノクタジン及び光によって生成する M5 であった。
 - (2) 水稻では、玄米中に親化合物はほとんど検出されず、未同定代謝物 UK-10 が 13%TRR (0.011 mg/kg) 認められた。
4. 毒性試験における影響は、主に腎臓及び雄性生殖器（精子低形成、精子肉芽種等）に認められた。
5. ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた「精子肉芽腫」については、メカニズム試験が実施され、イミノクタジンのグアニチジン類（降圧用医薬品）に類似した作用（精巣上体及び精管の交感神経に抑制的に作用し、平滑筋収縮を減少させる）と推察された。
6. イヌで認められた精巣毒性（精細管精子の低形成、精細管の萎縮等）についても、グアニチジン様作用による交感神経の抑制、間細胞の機能低下によるテストステロン分泌抑制、セルトリ細胞の恒常性機能低下、精細胞の分化過程の異常が関連していると考えられた。
7. ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最高用量群（300 ppm）で単核細胞性白血病及び副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。
 - (1) 単核細胞性白血病は、F344 系に好発する特異的な腫瘍であり、ヒトへの外挿

¹ 有効成分は、和名では「イミノクタジン酢酸塩」、英名では「iminocladine triacetate」。

【食品健康影響評価を実施する部会を振り分ける農薬】

性は低いと抄録で考察されている。

- (2) 副腎褐色細胞腫は、副腎髄質のカテコールアミン合成が阻害され髄質細胞の代償性肥大を経て腫瘍に至ると考えられた（文献等による考察が抄録にあるが、メカニズム試験は実施されていない）。
8. マウス発がん性試験の最高用量 (300 ppm) で腎上皮性腫瘍の発生数が増加した。尿細管上皮の腫大に続く持続的で重度な障害によるものと考えられた（マウス発がん性試験の腎臓を用いて PCNA 染色が実施された）。マウスの尿を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。
9. ラット繁殖試験において、本剤の精巣上体等への影響から、妊娠率低下及び産児数減少が認められた。
10. ラット及びウサギで、催奇形性は認められなかった。
11. イミノクタジン (A) 及びモノ脱アミジン体 (B) の遺伝毒性試験は、いずれも陰性であった。
12. 雄性生殖器への影響及び腎臓への影響に関するメカニズム試験については、抄録において、本剤と構造が類似する「イミノクタジンアルベシル酸塩」によるメカニズム試験も併せて考察されていることから、評価書においては各試験を相互に参照し、総合的に考察した。
13. ADI については、各塩ごと（イミノクタジン酢酸塩及びイミノクタジンアルベシル酸塩）に ADI を算出し、最終的にはイミノクタジンに換算した ADI のより小さい値を「イミノクタジン」の ADI として設定する予定。
(参考：グルホシネート（ラセミ体と光学異性体）では、各々の ADI のうち小さい ADI を評価結果とした。)

【評価を受ける部会（予定）】：評価第三部会（精巣への影響が認められることから）。