

（案）
第二部
農薬評価書

イミノクタジン酢酸塩

2019年3月29日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
6	○ 要約.....	11
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	12
9	1. 用途.....	12
10	2. 有効成分の一般名.....	12
11	3. 化学名.....	12
12	4. 分子式.....	12
13	5. 分子量.....	12
14	6. 構造式.....	12
15	7. 開発の経緯.....	12
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	13
18	1. 動物体内運命試験.....	13
19	(1) ラット.....	13
20	(2) <i>In vitro</i> 代謝試験(ラット).....	18
21	2. 植物体内運命試験.....	18
22	(1) 水稻.....	18
23	(2) りんご.....	19
24	(3) イヌリンゴ.....	20
25	(4) 植物体への吸収移行性試験.....	23
26	3. 土壌中運命試験.....	24
27	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	24
28	(2) 好氣的土壌中運命試験.....	24
29	(3) 土壌溶脱試験.....	25
30	(4) 土壌吸着試験①.....	25
31	(5) 土壌吸着試験②.....	26
32	4. 水中運命試験.....	26
33	5. 土壌残留試験.....	26
34	6. 作物等残留試験.....	27
35	(1) 作物残留試験.....	27
36	(2) 後作物残留試験.....	27
37	(3) 乳汁移行試験.....	27
38	(4) 畜産物残留試験.....	28

1	7. 一般薬理試験.....	28
2	8. 急性毒性試験.....	30
3	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	33
4	(1) 眼及び皮膚刺激性試験(ウサギ) <参考資料>	33
5	(2) 皮膚感作性試験(モルモット)	33
6	10. 亜急性毒性試験.....	34
7	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	34
8	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	34
9	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ①.....	35
10	(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ②.....	36
11	(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ③.....	36
12	(6) 28日間亜急性毒性試験(代謝/分解物K、ラット)	37
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	37
14	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	37
15	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	38
16	(3) 2年間発がん性試験(マウス)	40
17	12. 生殖発生毒性試験.....	41
18	(1) 2世代繁殖試験(ラット) ①.....	41
19	(2) 2世代繁殖試験(ラット) ②<参考資料>	42
20	(3) 発生毒性試験(ラット)	44
21	(4) 発生毒性試験(ウサギ) ①	44
22	(5) 発生毒性試験(ウサギ) ②<参考資料>	45
23	13. 遺伝毒性試験.....	45
24	14. その他の試験.....	47
25	(1) ラット摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験	47
26	(2) イヌの精巣毒性発現機序検討試験	48
27	(3) マウスの腎毒性発現機序検討試験	49
28	(4) ラットの副腎褐色細胞腫発生機序検討試験	50
29		
30	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	52
31		
32	・別紙1: 代謝物/分解物略称	58
33	・別紙2: 検査値等略称	59
34	・別紙3: 作物残留試験成績	60
35	・参照.....	82
36		
37		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関係ー

- 1983年 12月 16日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（イミノクタジン酢酸塩を含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会
- 2013年 4月 9日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照6）
- 2013年 4月 15日 第471回食品安全委員会（取下げについて説明）

3

4 ー適用拡大、ポジティブリスト制度及び畜産物の残留基準設定関係ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2009年 12月 14日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：大麦、ライ麦等）及び畜産物への基準値設定依頼
- 2010年 1月 25日 厚生労働大臣から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0125第2号）、関係書類の接受（参照4、5）
- 2010年 1月 28日 第318回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 9月 8日 第2回農薬専門調査会評価第三部会
- 2019年 1月 28日 追加資料受理（参照7、8）
- 2019年 1月 30日 第79回農薬専門調査会評価第三部会
- 2019年 2月 20日 第80回農薬専門調査会評価第三部会
- 2019年 3月 29日 第169回農薬専門調査会幹事会

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓

坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

1

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

2

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

3

4 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

5

(2007年3月31日まで)

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 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	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	

1

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

2

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充

泉 啓介
 今井田克己
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 大谷 浩
 小澤正吾
 川合是彰
 小林裕子
 三枝順三***

津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 中澤憲一*
 永田 清
 納屋聖人
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄

松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦**
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2009年1月19日まで
 ** : 2009年4月10日から
 *** : 2009年4月28日から

1

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)
 林 真(座長代理)
 相磯成敏
 赤池昭紀
 浅野 哲**
 石井康雄
 泉 啓介
 上路雅子
 臼井健二
 太田敏博
 小澤正吾
 川合是彰
 川口博明
 栗形麻樹子***
 小林裕子
 三枝順三

佐々木有
 代田眞理子
 高木篤也
 玉井郁巳
 田村廣人
 津田修治
 津田洋幸
 長尾哲二
 永田 清
 長野嘉介*
 西川秋佳
 布柴達男
 根岸友恵
 根本信雄
 八田稔久

平塚 明
 福井義浩
 藤本成明
 細川正清
 堀本政夫
 本間正充
 増村健一**
 松本清司
 柳井徳磨
 山崎浩史
 山手丈至
 與語靖洋
 義澤克彦
 吉田 緑
 若栗 忍

* : 2011年3月1日まで
 ** : 2011年3月1日から
 *** : 2011年6月23日から

2

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人(座長)
 西川秋佳*(座長代理)

上路雅子
 永田 清

松本清司
 山手丈至**

三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	栞形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

1

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充

小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栞形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

1

(2018年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳(座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人(座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲(座長)	栞形麻樹子	平林容子
平塚 明(座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫(座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦(座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫

石井雄二
太田敏博

篠原厚子
代田眞理子

増村健一
吉田 充

* : 2017年9月30日まで

1

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

代田眞理子

本間正充

納屋聖人 (座長代理)

清家伸康

松本清司

赤池昭紀

中島美紀

森田 健

浅野 哲

永田 清

與語靖洋

小野 敦

長野嘉介

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

篠原厚子

福井義浩

平塚 明 (座長代理)

清家伸康

藤本成明

堀本政夫 (座長代理)

豊田武士

森田 健

赤池昭紀

中塚敏夫

吉田 充*

石井雄二

・評価第二部会

松本清司 (座長)

栗形麻樹子

山手丈至

平林容子 (座長代理)

中島美紀

山本雅子

義澤克彦 (座長代理)

本多一郎

若栗 忍

小澤正吾

増村健一

渡邊栄喜

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦 (座長)

佐藤 洋

中山真義

納屋聖人 (座長代理)

杉原数美

八田稔久

美谷島克宏 (座長代理)

高木篤也

藤井咲子

太田敏博

永田 清

安井 学

腰岡政二

・評価第四部会

本間正充 (座長)

加藤美紀

玉井郁巳

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

中島裕司

與語靖洋 (座長代理)

代田眞理子

西川秋佳

乾 秀之

高橋祐次

根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

2

3 <第79回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

三枝順三

1

2 <第 80 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

三枝順三

3

4 <第 169 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三

5

6

要 約

グアニジン系殺菌剤「イミノクタジン酢酸塩」（CAS No.57520-17-9）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、りんご等）、作物等残留、亜急性毒性（イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イミノクタジン酢酸塩投与による影響は主に腎臓（尿細管上皮変性等）及び雄性生殖器〔精子低形成等（イヌ）、精子肉芽腫等（ラット）〕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、ラットの雌雄で副腎褐色細胞腫、雄で単核細胞性白血病の発生頻度増加が、マウスの雌雄で腎上皮性腫瘍の発生が認められたが、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、受胎率低下が認められ、雄ラットの精子肉芽腫に起因する精液減少によると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイミノクタジン酢酸塩及びイミノクタジンと設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.20 mg/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0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イミノクタジン酢酸塩の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量8 mg/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0.08 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

1 I. 評価対象農薬の概要

2 1. 用途

3 殺菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：イミノクタジン酢酸塩 (ISO名、旧名称：グアザチン)

7 英名：iminocytidine triacetate (ISO名、旧名称：guazatine triacetate)

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 和名：1,1'-イミノジ(オクタメチレン)ジグアニジン=トリアセタート

12 英名：1,1'-iminodi(octamethylene)diguandine triacetate

13

14 CAS (No.57520-17-9)

15 和名：N,N''-(イミノジ-8,1-オクタニジール)ビス[グアニジン]トリアセタート

16 英名：N,N''-(iminodi-8,1-octanediy)bis[guanidine]triacetate

17

18 4. 分子式

19 $C_{24}H_{53}N_7O_6$

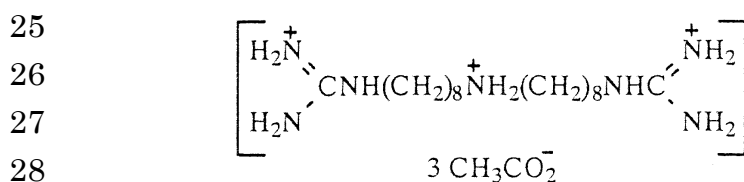
20

21 5. 分子量

22 535.7

23

24 6. 構造式



29

30 7. 開発の経緯

31 イミノクタジン酢酸塩は、大日本インキ化学工業(株)により開発されたグアニ
 32 ジン系殺菌剤である。生物活性はイミノクタジンによるもので、作用機構は病原菌
 33 の脂質生合成系や細胞膜機能に作用し、胞子の発芽、侵入菌糸の伸長を抑制するこ
 34 とで殺菌効果を示すと考えられている。

35 国内では1983年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う
 36 暫定基準がイミノクタジンとして設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬
 37 登録申請(適用拡大：大麦、ライ麦等)及び畜産物への基準値設定の要請がなされ
 38 ている。海外では台湾及び韓国において農薬登録されている。

39

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~3]は、イミノクタジン酢酸塩のイミノクタジンのグアニジノ基の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩」という。)、2本のメチレン鎖における両端の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩」という。)又は2本のメチレン鎖のうち一方の両端の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[1,8- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からイミノクタジン酢酸塩の濃度(mg/kg又は $\mu\text{g/g}$)に換算した値として示した。なお、イミノクタジン酢酸塩の遊離体について「イミノクタジン」と表記した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

基準値はイミノクタジンとして設定されているが、各種試験はイミノクタジン酢酸塩を用いて実施されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雄4匹)に[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を30 mg/kg体重(以下[1.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与若しくは3 mg/kg体重(以下[1.(1)]において「低用量」という。)で単回静脈内投与、又は[met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を低用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

経口投与群において、血中放射能濃度は投与後0.2時間以内に最高値に達し、その後減衰した。 $T_{1/2}$ は α 相で4.6時間、 β 相で51.5時間であった。(参照4、7)

表1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体		[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩	[met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩
投与経路		経口	静脈内
投与量		30 mg/kg 体重	3 mg/kg 体重
T_{\max} (hr)		0.2	0.2 ^a
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)		0.127	0.540
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	4.6	0.44
	β 相	51.5	10.6
	γ 相	-	68.6

^a: 初回採血時間

1 **b. 吸収率**

2 尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] において、[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩
3 の投与後 168 時間における尿中排泄率は、低用量の静脈内投与群で 56.2%TAR、
4 低用量の経口投与群で 4.59%TAR であったことから、投与後 168 時間における
5 消化管吸収率は 8.17 %と算出された。（参照 4、7）

6
7 **② 分布**

8 Wistar ラット（一群雄 4 匹）に[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量若し
9 くは高用量で単回経口投与、又は[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩若しくは
10 [met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量で単回静脈内投与して、体内分布試験が
11 実施された。

12 主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

13 経口投与群では放射能の組織移行性は高く、大部分の臓器及び組織から血漿中
14 より高い濃度で検出された。残留放射能濃度は腎臓で最も高く、体内残留放射能
15 の約 30%が腎臓に分布した。次いで骨髄、脾臓、甲状腺、唾液腺、下垂体及び肝
16 臓から比較的高濃度の放射能が検出された。静脈内投与群においても分布パター
17 ンは経口投与群と同様であり、標識体による差も認められなかった。（参照 4、
18 7）

19
20 **表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）**

標識体	投与量 (投与経路)	投与 24 時間後	投与 168 時間後
[gua- ¹⁴ C] イミノクタ ジン酢酸塩	3 mg/kg 体重 (経口)	腎臓(1.53)、脾臓(0.217)、肝臓 (0.177)、骨髄(0.135)、唾液腺 (0.107)、下垂体(0.094)、甲状 腺(0.079)、精囊(0.072)、肺 (0.068)、外涙腺(0.054)、胸腺 (0.048)、副腎(0.044)、カーカ ス ¹ (0.038)、心臓(0.033)、膵臓 (0.031)、精管(0.031)、精巣上 体(0.023)、筋肉(0.022)、精巣 (0.011)、脂肪(0.010)、脳 (0.005)、血液(0.002)、血漿 (0.001)	腎臓(0.523)、骨髄(0.095)、甲 状腺(0.068)、脾臓(0.060)、肝 臓(0.043)、下垂体(0.037)、唾 液腺(0.033)、肺(0.029)、外涙 腺(0.026)、胸腺(0.017)、副腎 (0.013)、カーカス(0.012)、膵 臓(0.011)、精巣上体(0.009)、 心臓(0.009)、精囊(0.008)、精 管(0.007)、筋肉(0.006)、精巣 (0.005)、脂肪(0.005)、脳 (0.003)、血液(0.001)、血漿 (<0.001)
	30 mg/kg 体重 (経口)	腎臓(18.7)、脾臓(4.51)、肝臓 (1.77)、骨髄(2.02)、唾液腺 (1.39)、甲状腺(1.27)、下垂体 (1.09)、肺(0.802)、外涙腺 (0.742)、胸腺(0.625)、カーカ	腎臓(6.15)、骨髄(1.06)、脾臓 (0.741)、甲状腺(0.724)、下垂 体(0.573)、肝臓(0.474)、唾液 腺(0.538)、肺(0.279)、外涙腺 (0.257)、胸腺(0.221)、カーカ

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

		ス(0.547)、副腎(0.460)、精囊(0.410)、精管(0.387)、睪臓(0.362)、心臓(0.334)、筋肉(0.298)、精巣上体(0.263)、精巣(0.103)、脂肪(0.093)、脳(0.074)、血液(0.031)、血漿(0.029)	ス(0.164)、副腎(0.138)、心臓(0.113)、睪臓(0.111)、精囊(0.099)、精管(0.096)、精巣上体(0.096)、筋肉(0.072)、精巣(0.056)、脂肪(0.043)、脳(0.037)、血液(0.006)、血漿(0.004)
	3 mg/kg 体重 (静脈内)	腎臓(43.1)、唾液腺(9.16)、甲状腺(4.36)、肝臓(3.30)、脾臓(3.15)、下垂体(2.91)、骨髄(1.68)、肺(1.59)、外涙腺(1.10)、精囊(0.808)、精管(0.746)、精巣上体(0.434)、脳(0.188)、精巣(0.139)、血液(0.028)、血漿(0.015)	腎臓(10.1)、唾液腺(1.95)、下垂体(1.43)、甲状腺(1.27)、肝臓(0.835)、骨髄(0.835)、脾臓(0.656)、肺(0.649)、心臓(0.500)、胸腺(0.429)、外涙腺(0.427)、副腎(0.314)、カーカス(0.230)、睪臓(0.195)、筋肉(0.157)、脳(0.131)、精巣上体(0.127)、精囊(0.125)、精管(0.107)、精巣(0.072)、脂肪(0.047)、血液(0.002)、血漿(0.001)
[met- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	3 mg/kg 体重 (静脈内)	腎臓(39.9)、唾液腺(18.7)、甲状腺(5.47)、心臓(4.36)、肝臓(4.25)、下垂体(3.80)、脾臓(3.15)、肺(2.12)、骨髄(1.98)、外涙腺(1.27)、精管(1.24)、精囊(1.23)、精巣上体(0.636)、脳(0.277)、精巣(0.219)、脂肪(0.210)、血液(0.042)、血漿(0.025)	腎臓(16.7)、甲状腺(3.60)、唾液腺(3.33)、下垂体(2.54)、肝臓(1.57)、肺(1.40)、骨髄(1.31)、脾臓(1.12)、心臓(1.07)、外涙腺(0.922)、副腎(0.755)、胸腺(0.536)、睪臓(0.520)、カーカス(0.390)、精巣上体(0.362)、精囊(0.269)、筋肉(0.268)、精管(0.234)、脳(0.192)、脂肪(0.169)、精巣(0.127)、血液(0.011)、血漿(0.007)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

③ 代謝

a. 尿及び糞中代謝物

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] において、[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩又は[met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量で単回静脈内投与したラットから得られた投与後4日の尿及び投与後2日の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物は表3に示されている。

糞中で最も多く検出されたのはイミノクタジンであり、次いで代謝物B(モノデアミジン体)であった。

尿中にイミノクタジンは検出されなかった。[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩投与群における主要代謝物はイミノクタジンのアミジンが解離後生じたDと推定され、約76%TRR(約35%TAR)を占めた。[met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸

1 塩投与群では、未同定代謝物 U_{Mm} が約 38%TRR (約 11%TAR) を占め、推定分
 2 子量約 300 の脂溶性の低い塩基性の非抱合体であった。両標識体投与群に共通し
 3 て認められた代謝物として B が、[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩投与群で約
 4 5%TRR (約 2.4%TAR)、[met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩投与群で約 16%TRR
 5 (約 4.5%TAR) 認められた。(参照 4、7)

表 3 尿中代謝物 (%TAR)

標識体	TLC 溶媒系 ^a	放射性成分			
		U_{GM}	U_G	U_M	未知
[gua- ^{14}C] イミノクタジン 酢酸塩	①	8.2 (17.8)	37.8 (82.1)	—	<1
	②	8.2 (17.8)	36.9 (80.3)	—	<1
[met- ^{14}C] イミノクタジン 酢酸塩	①	9.3 (33.3)	—	14.9 (53.1)	4
	②	10.1 (36.1)	—	15.7 (56.2)	2

8 -: 該当なし

9 a: ①n-ブタノール/エタノール/酢酸/水(8/2/1/3, v/v)

10 ②n-プロパノール/ギ酸/水(20/2/5, v/v)

11 U_{GM} : 両標識体投与群共通の代謝物 3~4 種類の含量(代謝物 B を含む。)

12 U_G : [gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩投与群固有の代謝物 3~4 種の含量(代謝物 D と推定される
 13 化合物を含む。)

14 U_M : [met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩投与群固有の代謝物 5 種の含量(未同定代謝物 U_{Mm} を含む。)
 15 (): %TRR

17 b. 組織中代謝物

18 尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いたラットから採取した腎臓及び肝臓、
 19 [met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を 15 mg/kg 体重で単回腹腔内投与又は
 20 [gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 4 回腹腔内投与したラット
 21 から採取した腎臓を試料として、組織中の代謝物について検討された。

22 腎臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

23 腎臓中残留放射能の主要成分はイミノクタジン及び代謝物 B であった。ほかに、
 24 [met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩の静脈内投与群では代謝物 C (ジデアミジン体)
 25 の存在が確認された(投与 7 日後で 0.9%TAR)。腎臓中の代謝物構成には、投
 26 与経路及び投与回数の変化による大きな変動はみられなかった。

27 [met- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を静脈内投与したラットの肝臓では、イミノク
 28 タジン(投与 1 日後で約 3%TAR) 及び代謝物 B (投与 1 日後で約 1%TAR) が
 29 検出された。(参照 4、7)

表 4 腎臓中の主要代謝物

投与 経路	標識体	投与量	投与 回数	採取時間 (投与後日数)	腎臓中濃度($\mu g/g$)	
					イミノクタ	代謝物 B

					ジン	
経口	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	30 mg/kg 体重	1	7	1.3	2.7
静脈内	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	3 mg/kg 体重	1	1	28.4	5.8
				7	1.9	4.6
	[met- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	3 mg/kg 体重	1	1	24.6	5.6
				7	1.8	3.9
腹腔内	[met- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	15 mg/kg 体重	1	7	16	23
	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	10 mg/kg 体重/日	4 ^a	6 ^a	51	141

^a : 1、2、3及び5日目の4回投与後、6日目に試料採取された。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雄4匹）に[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩若しくは[met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表5に示されている。

経口投与群では、投与後72時間で90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。

静脈内投与群では尿中排泄率に標識体による差がみられた。（参照4、7）

表5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路		経口		静脈内	
標識体		[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン 酢酸塩	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン 酢酸塩	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン 酢酸塩	[met- ¹⁴ C] イミノクタジン 酢酸塩
投与量		3 mg/kg 体重	30 mg/kg 体重	3 mg/kg 体重	3 mg/kg 体重
投与後 72時間	尿	4.03	3.77	40.6	22.0
	糞	90.8	88.9	20.3	20.4
投与後 168時間	尿	4.59	4.58	56.2	37.9
	糞	91.0	89.1	25.0	29.0
	呼気 ^a	—	1.4	0.2	0.3
	体内残留	1.1	1.3	20.6	34.2

— : 測定されず

a: 経口投与群では投与後24時間における呼気中排泄率を示す。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄 4 匹) に、[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩又は[met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を低用量で単回静脈内投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24時間の胆汁中排泄率は表6に示されている。

胆汁への排泄は0.57%TAR~1.26%TARであった。糞中へは胆汁中排泄率の7~17倍に相当する8.7%TAR~9.9%TARが排泄されたことより、腸管排泄が示唆された。糞中排泄率に標識体による差はほとんどみられなかったことより、イミノクタジン及び未開裂代謝物が主成分と考えられた。尿中排泄率には標識体間で顕著な差がみられた。(参照4、7)

表6 投与後24時間の胆汁中排泄率(%TAR)

標識体	[gua- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩	[met- ¹⁴ C] イミノクタジン酢酸塩
胆汁	0.57	1.26
尿	19.7	5.25
糞	9.9	8.7

(2) *In vitro*代謝試験(ラット)

[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩又は[met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を、ラット肝9,000g上清画分又はミクロゾーム画分を含む緩衝液に添加し、NADPH存在下、好氣的条件、37°Cで60分間反応させ、*in vitro*代謝試験が実施された。各画分又はNADPH非添加の対照群区が設けられた。

その結果、TLCオートラジオグラム及びアルカリ性水相からのクロロホルムへの転溶率の調査において、対照群区と試験群区の間で有意な差は認められず、イミノクタジン酢酸塩の代謝に関して、肝9,000g上清画分及びミクロゾーム画分の酵素系が直接関与しているという明確な証拠は得られなかった。(参照4、7) 中島専門委員コメントに基づき事務局修文

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻(品種:テンタカタてんたかく)の穂ばらみ期に、粉剤に調製した[1,8-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を1,800g ai/ha(最大慣行施用量の3回処理分相当)の用量で散布し、処理0、14及び52日後(収穫期)に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。與語専門委員修文

各試料における放射能分布及び代謝物は表7に示されている。

1 処理放射能の大部分が茎葉に残留した。玄米への移行は僅かであり、玄米中放
 2 射能の58%が抽出されなかったことから、移行した残留物は植物組織内に取り込
 3 まれると考えられた。処理直後の茎葉における残留放射能の主要成分はイミノク
 4 タジンであり、イミノクタジンは処理直後から代謝され、処理14日後では全て
 5 の試料で20%TRR未滿、収穫期では10%TRR未滿まで減少した。ほかにUK-10
 6 が葉表面で最大45.4%TRR、玄米で13.1%TRR認められた。UK-10は代謝/分解
 7 物Kと推定された。玄米の抽出残渣中に脂質が14.6%TRR(イミノクタジン換
 8 算で0.012 mg/kg)含まれた。(参照4、7、8)

9 **【與語専門委員より】**

都道府県で育成された品種はひらがな表示、国で育成された品種はカタカナ表示です。この
 品種は富山県で育成されました。

10

11

表7 各試料における放射能分布及び代謝物

試料	処理後 日数	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	画分	抽出放射能の主要成分						抽出 残渣 %TRR
				イミノクタジン		UK-10		未同定代謝物 ^b		
				%TRR	mg/kg ^a	%TRR	mg/kg ^a	%TRR	mg/kg ^a	
茎葉	0	12.3	表面洗浄液	71.5	8.82	10.6	1.31	3.3	0.412	—
			溶媒抽出液	4.9	0.611	5.1	0.629	0.6	0.077	0.2
	14	12.2	表面洗浄液	5.6	0.684	45.4	5.52	14.5	1.76	—
			溶媒抽出液	11.8	1.44	10.7	1.30	0.3	0.051	1.4
	52	25.4	表面洗浄液	1.3	0.337	24.5	6.24	46.4	11.8	—
			溶媒抽出液	5.3	1.35	14.0	3.56	4.2	1.06	1.6
穂	14	0.516	表面洗浄液	1.7	0.009	17.6	0.091	9.6	0.050	—
			溶媒抽出液	15.1	0.08	20.7	0.107	3.7	0.019	19.1
粃殻	52	0.544	表面洗浄液	1.6	0.008	32.9	0.179	9.4	0.051	—
			溶媒抽出液	2.0	0.011	19.8	0.108	5.3	0.029	15.4
玄米	52	0.085	表面洗浄液	—	—	—	—	—	—	—
			溶媒抽出液	0.3	0.000	13.1	0.011	6.6	0.005	57.9

12 — : 測定されず

13 ^a : イミノクタジン換算値14 ^b : UK-10を除く未同定代謝物の合計

15

16 **(2) りんご**

17 ポット栽培したりんご樹(品種:王林)に、液剤に調製した[1,8-¹⁴C]イミノク
 18 タジン酢酸塩を1,750 g ai/haの用量で、最終収穫日の44及び16日前の2回散
 19 布(2回の合計施用量は慣行施用量の3回処理分に相当)し、最終散布1、7及
 20 び16日後に果実試料、最終散布1及び16日後に葉試料を採取して、植物体内運
 21 命試験が実施された。

22 各試料における放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

1 果実及び葉のいずれにおいても、試料中放射能の主要成分はイミノクタジンで
 2 あり、10%TRR以上の代謝/分解物としてKが認められた。ほかに多数の微量代
 3 謝物が検出された。代謝/分解物Kはその多くが表面洗浄液中に検出されたこと
 4 から、植物体表面においてイミノクタジン酢酸塩の光化学反応により生成したこ
 5 とが示唆された。(参照7)

6

7

表8 各試料における放射能分布及び代謝物

試料	最終 散布後 日数	総残留 放射能 (mg/kg)	画分	抽出放射能の主要成分						抽出 残渣 %TRR
				イミノクタジン		代謝/分解物 K		その他 ^a		
				%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
果実	1	0.869	表面洗浄液	56.2	0.488	8.3	0.072	9.1	0.079	10.7
			溶媒抽出液	12.7	0.110	1.9	0.017			
	7	0.731	表面洗浄液	31.3	0.229	13.3	0.097	17.3	0.126	8.9
			溶媒抽出液	24.9	0.182	1.3	0.009			
	16	1.09	表面洗浄液	30.4	0.332	9.6	0.105	30.8	0.337	10.8
			溶媒抽出液	10.1	0.110	3.4	0.037			
葉	1	61.1	表面洗浄液	26.2	16.0	5.3	3.22	21.0	12.8	8.4
			溶媒抽出液	34.7	21.2	3.0	1.83			
	16	66.5	表面洗浄液	19.8	13.2	7.5	5.00	29.9	19.9	12.6
			溶媒抽出液	28.8	19.1	4.8	3.20			

8 ^a: 複数成分の合計で最大 4.0%TRR

9

10 (3) イヌリンゴ

11 ① 浸透移行性試験

12 [gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩に展着剤を添加した施用液を、イヌリンゴ(品
 13 種不明)の葉又は果実表面に塗布処理して浸透移行性試験が実施された。イヌリ
 14 ンゴにおける浸透移行性試験設計概要は表9に示されている。

15

16

表9 イヌリンゴにおける浸透移行性試験設計概要

試験の種類	葉における 浸透移行性試験	<u>シンプラスト²系</u> 移行性試験	果実における 浸透移行性試験
施用液濃度 (処理量)	1,000 mg/L	500 mg/L (1 mg)	1,000 mg/L
処理時期	開花 1 か月後	開花 1 か月後	開花 2 か月後
処理部位	葉表面又は裏面の 中央部	植物全体の葉表面	果実表面
処理方法	塗布	塗布	塗布
試料採取時期	処理直後、1、4、8 及び	処理 4、8 及び 12 週後	処理 4、8 及び 12 週後

² 原形質連絡を通じてひとつながりになった原形質のまとまりのこと(以下同じ。)

	12 週後		
採取部位	処理葉	果実及び処理後に発生した新葉	処理果実

1

【與語専門委員より】
 （二重下線部について）処理部位以外（新葉や果実）に移行したものをこのように表現するのでしょうか。

【事務局より】
 抄録の記載に合わせて、原形質連絡を通じてひとつながりになった原形質のまとまりのこととして記載されました。

2

3 いずれの処理においても、塗布された放射能は付着したまま残留し、ほとんど
 4 移行はみられなかった。

5 シンプラスト系移行性試験においても、処理 12 週後で果実及び新葉への移行
 6 量は極めて少なく、果実 1 個当たり 0.017%TAR (0.04 mg/kg)、新葉 1 枚当
 7 たり 0.002%TAR (0.057 mg/kg) であった。このことから、シンプラスト系によ
 8 る移行は僅かであると考えられた。（参照 4、7）

9

10 ② 代謝試験

11 [gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩に展着剤を添加した施用液を、イヌリンゴ（品
 12 種不明）の葉又は果実表面に塗布処理して代謝試験が実施された。

13 イヌリンゴにおける代謝試験設計概要は表 10 に示されている。

14

15

表 10 イヌリンゴにおける代謝試験設計概要

試験の種類	葉における代謝試験	果実における代謝試験	シンプラスト移行した ¹⁴ Cの分析
施用液濃度 (処理量)	50 µL (50 µg)	1,000 mg/L	500 mg/L (1 mg)
処理時期	開花 1 か月後	開花 2 か月後	開花 1 か月後
処理部位	葉表面	果実表面	植物全体の葉表面
処理方法	塗布	塗布	塗布
試料採取 時期	処理直後、1、2、4、8 及び 12 週後	処理 12 週後	処理 12 週後
採取部位	葉	果実	果実

16

17 各試料における代謝物は表 11 に示されている。

18 葉及び果実ともに表面洗浄画分に多くの放射能が分布していた。いずれの試料
 19 においても残留放射能の主要成分はイミノクタジンであった。ほかに M5（代謝/
 20 分解物 K と推定される。[2. (3)③] 参照）が葉表面で最大 10.3%TAR 認められ

た。葉及び果実内部の残留物とその存在率が表面洗浄画分とほぼ同様であったことから、浸透移行した残留物は葉及び果実内部でほとんど代謝変換されないことが示唆された。

前述の浸透移行性試験 [2. (3)①] で示されたように、シンプラスト系を介して葉から果実へ移行した放射能は極めて少なく (0.04 mg/kg)、そのうち約 10% がイミノクタジンであった。(参照 4、7、8)

表 11 各試料における代謝物 (%TAR)

試料	処理後 週数	画分	抽出 放射能	抽出放射能の主要成分			抽出 残渣
				イミノクタジン	M5	未同定 代謝物	
葉	1	表面洗浄液	85.6	67.9	7.4	10.2	-
		溶媒抽出液	11.0	6.9	0.4	2.5	1.4
	4	表面洗浄液	84.5	64.2	10.3	10.0	-
		溶媒抽出液	10.7	5.5	0.7	3.1	2.5
	12	表面洗浄液	66.0	52.8	6.3	6.9	-
		溶媒抽出液	17.5	8.1	1.0	5.4	3.8
果実 ^a	12	表面洗浄液	61.8	56.6	2.5	2.7	-
		溶媒抽出液	33.0	24.4	1.6	4.0	5.2

^a: 果実は定量的に処理されておらず総処理放射能が不明であることから、果実における放射能量は総残留放射能に対する割合 (%TRR) で示されている。

-: 測定されず

③ 光分解試験

本試験は、植物表面における主要成分 M5 の生成が光分解によるものであることを確認する目的で実施された。展着剤を添加した [gua-¹⁴C] イミノクタジン酢酸塩、展着剤無添加の [gua-¹⁴C] イミノクタジン酢酸塩及び展着剤無添加の [met-¹⁴C] イミノクタジン酢酸塩の 3 種類の施用液が調製され、それぞれガラスビーカーの底部に加え風乾して薄膜とし、照度 60,000 又は 30,000 ルクスの陽光ランプを照射して光分解試験が実施された。また、展着剤を添加した施用液から調製した薄膜を自然太陽光下で光暴露して、陽光ランプによる光照射を受けた試料と比較された。さらに、M5 の同定が行われた。

陽光ランプ照射による光分解の挙動に、標識体の違い及び展着剤の有無による差はみられなかった。陽光ランプ及び太陽光照射による光分解物と植物表面で生成される代謝物とは共通であり、M5 であることが確認された。M5 は代謝/分解物 K と推定された。(参照 4、7、8)

【與語専門委員より】

(二重下線部について) 水稻やりんごにおける光による主要代謝物は K、同定前は UK-10 (水稻) としています。結果として M5 も代謝物 K ですが、どの植物で検出された代謝物

でしょうか。

【事務局より】
イヌリンゴ [2.(3)②] で認められました。

（４）植物体への吸収移行性試験

2 種の畑地土壌 [沖積土・埴壌土（埼玉）及び火山灰土・壤土（千葉）] 及び水田土壌 [沖積土・埴壌土（新潟）、湛水深 3 cm] に[$\text{gua-}^{14}\text{C}$]イミノクタジン酢酸塩を 5 mg/kg 乾土の濃度で処理し、畑地土壌には 26 週間インキュベートした後に 3 葉期のだいず（品種：白鳥）を、水田土壌には処理直後（1 時間後）又は 26 週間のインキュベーション後に 3 葉期の水稲（品種：日本晴）を移植して、植物体への吸収移行性試験が実施された。また、[$\text{gua-}^{14}\text{C}$]イミノクタジン酢酸塩を 5 mg/kg の濃度で含む水耕液に 3 葉期の水稲の根部を浸して、植物体への吸収移行性が調べられた。

各試料における放射能分布は表 12 に示されている。

土壌処理 26 週後に移植した植物において、移植 4 週後の植物体からの回収放射能は、だいずで 0.125% TAR ～0.179 % TAR 、水稲で 0.13% TAR であり、植物体への放射能の移行量は僅かであった。

土壌処理 1 時間後に移植した水稲において、移植 1 週後の地上部で 15.4 mg/kg の放射能が検出されたが、これは根からの吸収移行によるものではなく、田面水に溶存している検体が毛管現象により地上部表面に移行したものと推定された。

水耕液に根部を浸した水稲において、処理 7 日後の地上部で検出された放射能は 7.3 mg/kg であった。（参照 4、7）

表 12 各試料における放射能分布 (mg/kg)

作物	移植時期	試料	移植後週数	総残留放射能濃度
だいず	土壌処理 26 週後	茎葉	2	0.030～0.039
			4	0.229～0.770
		さや・種子	9	0.052～0.084
水稲	土壌処理 1 時間後	根	1	19.6
			4	2.36
		地上部	1	15.4
			4	2.37
	土壌処理 26 週後	根	1	0.91
			4	0.34
		地上部	1	0.84
			4	0.23

イミノクタジン酢酸塩の植物における主要代謝経路は、イミノクタジン分子中

1 央の窒素原子のホルミル化による代謝/分解物 K の生成と考えられた。代謝/分解
2 物 K は、その多くが葉及び果実の表面洗浄液中に検出されたことから、植物体表
3 面においてイミノクタジンの光化学反応によって生成したのと考えられた。

4 5 3. 土壤中運命試験

6 (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

7 埴壤土（埼玉）及び壤土（千葉）に、[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を 5 mg/kg
8 乾土となるように混合処理した後、水深約 2 cm に湛水し、好氣的条件下、28℃
9 の暗所で 26 週間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

10 各土壌における放射能分布は表 13 に示されている。

11 埴壤土において、¹⁴CO₂が処理後 2 週で約 3%TAR 生成されたが、その後の生
12 成は認められなかった。壤土においても処理初期に比較的多く ¹⁴CO₂が発生し、
13 生成量は処理後 13 週で 4.7%TAR であった。埴壤土では処理 26 週後まで土壌抽
14 出放射能の減衰は認められず、残渣も一定であったが、壤土では処理 26 週後ま
15 で抽出放射能は緩やかに減少し、残渣が増加した。全ての分析試料において、ク
16 ロロホルム画分中放射能の約 97%がイミノクタジンであり、¹⁴CO₂以外の分解物
17 は検出されなかった。（参照 4、7）

18
19 表 13 各土壌における放射能分布（%TAR）

土壌	処理後 経過週数	水相	土壌抽出放射能		抽出残渣	総回収 放射能
			クロロホルム画分	水溶性画分		
埴壤土	4	0.3	83.0	4.8	9.6	97.7
	13	ND	85.8	4.0	7.2	97.0
	26	ND	87.3	6.2	8.2	102
壤土	4	ND	60.6	5.0	27.8	93.4
	13	ND	53.6	4.8	35.0	93.4
	26	ND	48.8	6.8	48.8	94.4

20 ND：検出されず

21 22 (2) 好氣的土壌中運命試験

23 壤土（千葉）及び埴壤土（埼玉）に、[gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩又は
24 [met-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩を 5 mg/kg 乾土となるように混合処理し、好氣
25 的条件下、28℃の暗所で 52 週間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が
26 実施された。

27 各土壌における放射能分布は表 14 に示されている。

28 [gua-¹⁴C]イミノクタジン酢酸塩処理区の壤土及び埴壤土において、処理後 2
29 週でそれぞれ 1.4%TAR 及び 2.4%TAR の ¹⁴CO₂が発生した。それ以降の ¹⁴CO₂
30 の発生は極めて緩やかであり、生成量は処理後 13 週でそれぞれ 1.5%TAR 及び
31 3.9%TAR であった。壤土では、処理 1 週後に抽出放射能の急速な減少及び残渣

1 の急増が認められたが、埴壤土では放射能の減衰は認められなかった。全ての分
2 析試料において、クロロホルム画分中放射能の約97%がイミノクタジンであり、
3 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の分解物は検出されなかった。

4 土壤中放射能の減衰から算出されたイミノクタジンの推定半減期は、壤土で
5 3.5年であったが、埴壤土では試験期間内において放射能の有意な減衰は認めら
6 れず、半減期の算定はできなかった。(参照4、7)

7
8 表14 各土壌における放射能分布(%TAR)

標識体	土壌	処理後 経過 週数	抽出放射能			抽出残渣	総回収 放射能
			メタノール 画分	クロロホルム 画分	水溶性 画分		
[gua- ^{14}C] イミノ クタジン 酢酸塩	壤土	0	0.2	82.8	8.8	10.2	102
		1	ND	52.8	6.5	32.6	91.9
		39	ND	44.5	4.1	32.6	81.2
		52	ND	40.0	3.6	38.6	82.2
	埴壤土	0	0.1	90.0	6.8	4.0	101
		1	ND	87.2	5.9	8.2	99.4
		39	ND	90.0	4.8	7.2	102
		52	ND	87.8	5.6	7.6	101
[met- ^{14}C] イミノ クタジン 酢酸塩	壤土	39	ND	44.5	4.1	32.6	81.2
		52	ND	40.7	4.2	37.2	82.1
	埴壤土	39	ND	85.8	5.0	6.6	97.4
		52	ND	86.5	4.8	7.4	98.8

9 ND: 検出されず

10
11 (3) 土壌溶脱試験

12 壤土(千葉)及び埴壤土(埼玉)に、[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を5 mg/kg
13 乾土で添加し、処理直後、4及び39週後に採取した土壌をそれぞれカラムにつ
14 め、これに降雨量32 mmに相当する100 mLの蒸留水を滴下して土壌溶脱試験
15 が実施された。

16 処理直後においても、水で溶脱する放射能は極めて微量であり、処理4及び
17 39週後の土壌からの溶出は認められなかった。(参照4、7)

18
19 (4) 土壌吸着試験①

20 壤土(千葉)及び埴壤土(埼玉)に[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を添加して、
21 土壌吸着試験が実施された。その結果、イミノクタジン酢酸塩の吸着分配定数
22 K_d は、壤土で4,800、埴壤土で5,100であった。

23 また、各土壌に[gua- ^{14}C]イミノクタジン酢酸塩を5 mg/kg乾土で添加し、処
24 理1週後に採取して抽出液の各腐植分画への放射能の取り込みが調べられ、大部

分の放射能がフミン画分に存在していることが確認された。（参照 4、7）

（5）土壤吸着試験②

4 種類の国内土壤〔水田土壤：軽埴土（宮城及び高知）、畑地土壤：重埴土（茨城）及び軽埴土（高知）〕を用いて、吸着平衡化時間を求める予備試験が実施された。

平衡化試験において、土壤への吸着が大きく水層中の濃度が測定できなかったことから、各種係数を求めるための高次試験の実施は不可能であった。（参照 4、7）

4. 水中運命試験

イミノクタジン酢酸塩の水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。³

5. 土壤残留試験

火山灰土・壤土（千葉①、青森②）、沖積土・壤土（新潟）、洪積土・砂壤土（愛媛）、沖積土・埴壤土（埼玉）及び崩積土・埴壤土（北海道）にイミノクタジン酢酸塩を添加して、イミノクタジンを分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 15 に示されている。（参照 4、7）

表 15 土壤残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壤	推定半減期（日）
				イミノクタジン
容器内試験	湛水状態	5 mg/kg 乾土	火山灰土・壤土①	約 145
			沖積土・壤土	約 92
	畑水分状態		火山灰土・壤土①	約 122
			洪積土・砂壤土	約 90
ほ場試験	水田	900 g ai/ha×4	火山灰土・壤土①	約 100
			沖積土・埴壤土	約 60
	畑地	1,750 g ai/ha×2 2,500 g ai/ha×8 3%原液×1	崩積土・埴壤土	約 75
		15 g ai/樹×2 7.5 g ai/樹×8 3%原液×1	火山灰土・壤土②	約 28

^a：容器内試験では標準品、ほ場試験では水田で 25%液剤、畑地で 25%液剤及び 3%塗布剤原液

³ イミノクタジンアルベシル酸塩を用いた水中運命試験が実施されており、イミノクタジン酢酸塩の水中動態はイミノクタジンアルベシル酸塩と同様と考えられた。

1 を使用。

2 3 6. 作物等残留試験

4 (1) 作物残留試験

5 水稻、キャベツ等を用いてイミノクタジンを分析対象化合物とした作物残留試
6 験が、また、きゅうり及びぶどうを用いてイミノクタジン及び代謝/分解物 K を
7 分析対象化合物とした作物残留試験がそれぞれ実施された。

8 結果は別紙 3-①及び 3-②に示されている。

9 イミノクタジンの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫した稲わらの 10.6
10 mg/kg、可食部では最終散布 1 日後に収穫したみかん(果皮)の 2.80 mg/kg で
11 あった。代謝/分解物 K の最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫したぶどう(果
12 実)の 0.10 mg/kg であった。(参照 4、7)

14 (2) 後作物残留試験

15 イミノクタジン酢酸塩を散布した水稻ほ場での小麦及びにんじん並びにイミ
16 ノクタジン酢酸塩を散布した小麦ほ場でのきゅうり及びにんじんの後作物残留
17 試験が実施された。

18 結果は表 16 に示されている。

19 いずれの作物においても、イミノクタジン酢酸塩の残留値は定量限界未満で
20 あった。(参照 4、7)

21 22 表 16 後作物残留試験成績

前作			後作物名	試験ほ場数	PHI(日)	残留値 ^a (mg/kg)	
作物名 実施年度	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				最高値	平均値
水稻 2003~2004 年度	600 ^D 散布	3	小麦	1	254	<0.01	<0.01
			にんじん	1	210	<0.01	<0.01
小麦 2003~2004 年度	1.25 g ai/kg 種子 ^{SL} ×1 種子処理 450 ^{SC} ×2 散布 375 ^{SL} ×2 散布	5	きゅうり	1	63	<0.03	<0.03
			にんじん	1	162	<0.01	<0.01

23 D: 粉剤、SL: 液剤、SC: フロアブル剤

24 a: イミノクタジンを含む。

26 (3) 乳汁移行試験

27 泌乳牛(ホルスタイン種、一群2頭)に、イミノクタジン酢酸塩を 25 又は 50
28 mg/kg 飼料(0.252 又は 0.603 mg/kg 体重/日)の用量で 14 日間混餌投与した後、
29 14 日間の休薬期間を設け、投与前、投与開始 7 日後並びに休薬 0、7 及び 14 日

後に乳汁を採取して、乳汁移行試験が実施された。

その結果、イミノクタジン酢酸塩(イミノクタジンを含む。)の残留値は全ての試料において検出限界(0.05 µg/g)未満であり、乳汁への移行はないものと考えられた。(参照4、7)

(4) 畜産物残留試験

雄子牛(ホルスタイン種、一群3頭)に、イミノクタジン酢酸塩を25又は50 mg/kg 飼料(0.554又は1.17 mg/kg 体重/日)の用量で14日間混餌投与し、投与終了0、7及び14日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液を採取して、畜産物残留試験が実施された。

結果は表17に示されている。

筋肉及び脂肪では、全ての採取試料においてイミノクタジン酢酸塩の残留値は検出限界(0.05 µg/g)未満であった。肝臓では、検出限界未満又は検出限界付近の値が認められ、血液では投与終了14日後では検出限界未満となった。腎臓では、採取時間の経過とともに残留値が増加し、投与終了14日に1.57 µg/g認められた。(参照4、7)

表17 畜産物残留試験成績

投与量		25 mg/kg 飼料 (0.554 mg/kg 体重/日)				50 mg/kg 飼料 (1.17 mg/kg 体重/日)			
		0		14		0		14	
残留値 ^a (µg/g)	筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	肝臓	<0.05	<0.05	0.05	0.07	0.09	0.09	0.09	0.12
	腎臓	0.25	0.27	0.68	0.73	0.86	0.90	1.37	1.57
	血液	0.05	0.07	<0.05	<0.05	0.05	0.05	<0.05	<0.05

^a: イミノクタジンを含む。

7. 一般薬理試験

イミノクタジン酢酸塩のラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表18に示されている。(参照4、7)

表18 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄5 雌5	0、50、100、 200、400、800	100	200	400 mg/kg 体重以上で認知力低下、

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
神経系			(経口)			運動性抑制、姿勢異常、運動失調、筋緊張及び反射低下、自律神経症状(投与 24 時間後以降) 200 mg/kg 体重以上で立毛(投与 1 時間後以降) 400 mg/kg 体重以上で死亡例	
	最大電撃 痙攣	ICR マウス	雄 10	0、100、 200、400 (経口)	400	—	影響なし
	睡眠時間	ICR マウス	雄 10	0、100、 200、400 (経口)	400	—	影響なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 10	0、100、 200、400 (経口)	400	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸、血液 量、血圧、 心拍数 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	2、4 (静脈内)	—	2	血圧低下、心拍数 及び血流量増加
自律 神経系	摘出輸精管 平滑筋収縮	SD ラット	雄 7	$1 \times 10^{-8} \sim$ 1×10^{-4} (g/mL) (マグナス管内 添加)	3×10^{-7} (g/mL)	1×10^{-6} (g/mL)	用量依存的に収縮 減弱
神経筋	神経伝達、 横隔膜収縮	SD ラット (横隔神経 —筋標本)	雄 3	$1 \times 10^{-7} \sim$ 1×10^{-4} (g/mL) (マグナス管内 添加)	1×10^{-4} (g/mL)	—	影響なし
骨	前脛骨筋	日本	雄 3	2、4	4	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
格筋	収縮 (麻酔下)	白色種 ウサギ		(静脈内)			
消化器系	小腸輸送能	SD ラット	雄 5	0、38、75、 150、300 (経口)	—	38	輸送能低下
	胃液分泌	SD ラット	雄 5	0、1、2、4 (静脈内)	4	—	影響なし
血液	溶血性試験	日本 白色種 ウサギ	雄 1	1×10 ⁻⁶ ～ 1×10 ⁻³ (g/mL) (赤血球浮遊液 に添加)	1×10 ⁻³ (g/mL)	—	影響なし
	血液凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、75、 150、300 (経口)	300	—	影響なし
泌尿器系	腎臓 PSP 排泄能	SD ラット	雄 5	0、75、 150、300 (経口)	300	—	影響なし
代謝機能	肝臓 ICG 排泄能	SD ラット	雄 5	0、75、 150、300 (経口)	300	—	影響なし

1 注) 全ての試験において溶媒は生理食塩水が用いられた。

2 —：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

3

4 8. 急性毒性試験

5 イミノクタジン酢酸塩原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施さ
6 れた。

7 結果は表 19 に示されている。（参照 4、7、8）

8

9

表 19 急性毒性試験概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット ^{a、d} 雌雄各 10 匹	220	187	投与量：134、181、244、329、444、 600 mg/kg 体重 雄： 444 mg/kg 体重以上で鎮静(投与 1 時 間後) 329 mg/kg 体重以上で呼吸緩徐(投与

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				<p>1 時間後)</p> <p>244 mg/kg 体重以上で自発運動低下(投与 1 時間後以降)、流涎(投与 6 時間後)</p> <p>181 mg/kg 体重以上で赤色眼脂(投与 3 時間後)、削瘦(投与 3 日後以降)、立毛、下痢(投与 4 日後以降)</p> <p>雌:</p> <p>329 mg/kg 体重以上で呼吸緩徐、流涎(投与 1 時間後以降)</p> <p>244 mg/kg 体重以上で自発運動低下(投与 1 時間後以降)</p> <p>181 mg/kg 体重以上で立毛(投与 2 日後以降)、削瘦(投与 3 日後以降)、鎮静、赤色眼脂(投与 4 日後以降)</p> <p>134 mg/kg 体重以上で下痢(投与 3 時間後以降)</p> <p>雌雄: 181 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	Wistar ラット ^b 雌雄各 10 匹	326	300	<p>投与量: 0、174、208、250、300、360、432、498 mg/kg 体重</p> <p>雌雄: 174 mg/kg 体重以上で自発運動低下(投与 10 分後)、呼吸数減少(投与 1 時間後)、閉眼、流涎(投与 6 時間後)</p> <p>雌雄: 208 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	ICR マウス ^{a、d} 雌雄各 10 匹	308	391~417	<p>投与量: 178(雌のみ)、231、300、390、507、659(雄のみ)</p> <p>雄:</p> <p>659 mg/kg 体重で異常発声(投与 3 時間後以降)</p> <p>390 mg/kg 体重で昏睡(投与 2 日後以降)</p> <p>300 mg/kg 体重以上で鎮静(投与 3 時間後以降)、下痢(投与 2 日後)</p> <p>雌:</p> <p>507 mg/kg 体重で昏睡、下痢(投与 4 日後以降)</p> <p>390 mg/kg 体重以上で鎮静(投与 1 日後以降)</p> <p>300 mg/kg 体重で異常発声(投与 10 日後)</p> <p>雌雄: 300 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	ICR マウス ^b 雌雄各 10 匹	377	427	投与量:0、200(雄のみ)、240(雄のみ)、288、346、415、498、598、716(雌のみ)mg/kg 体重 雄: 200 mg/kg 体重以上、雌: 288 mg/kg 体重以上で自発運動低下、閉眼(投与 10 分後)、歩行失調(投与 30 分後)、立毛、眼分泌物、伏臥、呼吸数減少、歩行困難、間欠性痙攣(投与 6 時間後以降) 雄: 240 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 346 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,500	1,400	流涎、流涙、歩行失調、背面湾曲、眼分泌物、呼吸数減少 雄: 死亡例なし 雌: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット ^d 雌雄各 5 匹	>826	>826	鼻周囲汚れ、挙尾、自発運動亢進、易刺激性、うずくまり、投与部位の紅斑、壊死及び痂皮 雄: 死亡例なし 雌: 826 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット ^d 雌雄各 5 匹	>826	>826	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	21.8	24.0	自発運動低下、間欠性痙攣、立毛、うずくまり 雄: 10.7 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 23.6 mg/kg 体重以上で死亡例
	DD マウス 雌雄各 10 匹	17.5	17.5	自発運動低下、立毛、閉眼、歩行失調、全身痙攣 雌雄: 15.3 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	23.6	20.2	自発運動低下、間欠性痙攣、立毛、閉眼、脱毛 雄: 10.7 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 14.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	DD マウス 雌雄各 10 匹	28	31	自発運動低下、立毛、閉眼、歩行失調、間欠性痙攣 雌雄: 25 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入 ^{c,d}	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸パターンの異常(雑音、ラ音、頻回呼吸)、異常姿勢(猫背姿勢)、嗜眠、チアノーゼ、削瘦
		0.028	0.028	

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				雄：0.025 mg/L 以上で死亡例 雌：0.046 mg/L 以上で死亡例

1 a：溶媒として蒸留水が用いられた。

2 b：溶媒として生理食塩水が用いられた。

3 c：4 時間暴露（ミスト）

4 d：水溶液が用いられた試験については投与量及び LD₅₀/LC₅₀ 値は有効成分換算値

5
6 代謝/分解物 K を用いた急性毒性試験が実施された。

7 結果は表 20 に示されている。（参照 7）

8
9 表 20 急性毒性試験概要（代謝/分解物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
K	経口	SD ラット 雌 1～5 匹	/		流涎、自発運動低下、 肛門周囲汚染、軟便 腹臥位、側臥位、よろめき歩行、紅潮、回転、 半眼、閉眼、散瞳、皮温低下、口周囲汚染 300 mg/kg 体重以上 で死亡例

10
11 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

12 **(1) 眼及び皮膚刺激性試験（ウサギ）＜参考資料⁴＞**

13 イミノクタジン酢酸塩 25%液剤を用いたウサギにおける眼刺激性試験及び皮
14 膚刺激性試験が実施された。その結果、NZW ウサギ（雄）を用いた眼刺激性試
15 験では、投与 1 日後から角膜混濁、虹彩充血、結膜発赤等が認められ、眼粘膜に
16 対して可逆性の重度の刺激性が認められた。日本白色種ウサギ（雄）を用いた試
17 験では、100 及び 300 倍希釈液で眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、日本
18 白色種ウサギ（雌）を用いた試験では、250 倍希釈液で眼粘膜に対する刺激性は
19 認められなかった。NZW ウサギ（雌）を用いた皮膚刺激性試験では、中等度の
20 刺激性が認められた。（参照 4、7）

21
22 **(2) 皮膚感作性試験（モルモット）**

23 原体を用いた Hartley モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）
24 が実施され、結果は陰性であった。（参照 4、7）

25
⁴ 製剤を用いた試験であることから、参考資料とした。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

SDラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、80、160、240及び320 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表21 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	160 ppm	240 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	11.1	17.5	25.4
	雌	5.8	11.8	19.0	26.7

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。（参照4、7、8）

表22 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与3週以降） ・Hb減少 ・血漿ChE及びTP減少
240 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与5週以降）^a ・WBC減少 ・腎比重量⁶増加 ・腎糸球体線維化及び基底膜肥厚 ・腎間質結合織増殖 ・腎尿細管蛋白円柱及び上皮変性 ・肝細胞変性及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎糸球体線維化及び基底膜肥厚 ・腎間質結合織増殖 ・腎尿細管蛋白円柱及び上皮変性 ・肝細胞変性及び壊死
160 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：320 ppm投与群では投与3週以降

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁷＞

ICRマウス（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、80、160、240及び320 ppm：平均検体摂取量は表23参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表23 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	160 ppm	240 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.7	20.3	29.6	41.4
	雌	10.4	19.7	32.5	42.6

⁵ 所見の発生例数等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁶ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁷ 所見の発生例数等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。(参照4、7)

3 表24 90日間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少[§](投与1~13週) ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与6週以降) ・摂餌量減少[§](投与1~13週) ・Ht減少
240 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与11週以降)^a ・慢性糸球体腎炎 ・肝細胞変性及び壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・慢性糸球体腎炎
160 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

4 ^a: 320 ppm 投与群では投与1週以降

5 [§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

7 (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①

8 ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、25、100及び250 ppm :
9 平均検体摂取量は表25参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

11 表25 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	250 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	3.14	8.34
	雌	0.90	2.89	6.90

12 ^a: 切迫と殺前の値。

14 各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

15 250 ppm 投与群では、投与3週から全動物に体重増加抑制及び摂餌量減少がみ
16 られ、投与5週から6週まで投与を休止(基礎飼料を給餌)しても症状の回復が
17 認められなかったことから、投与6週に全例が切迫と殺された。100 ppm 投与群
18 では雌1例が体重減少のため、投与7週に切迫と殺された。

19 本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で尿細管上皮の変性/再生等が認め
20 られたので、無毒性量は雌雄とも25 ppm 未満(雄:1.01 mg/kg 体重/日未満、
21 雌:0.90 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。(参照4、7、8)

23 表26 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm ^a	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与3週以降) ・切迫と殺(全例、投与6週) ・Hb、RBC及びMCV増加 ・腎比重量増加 ・精巢絶対及び比重量減少 ・尿細管上皮の変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与3週以降) ・切迫と殺(全例、投与6週) ・Hb、RBC及びMCV増加 ・ALT及びBUN増加 ・腎比重量増加 ・尿細管上皮の変性/再生

	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣萎縮 ・胸腺退縮 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺退縮 ・肝細胞空胞化
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・精巣絶対及び比重量減少 ・精巣萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（1例、投与 7 週） ・腎比重量増加
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・摂餌量減少（投与 3 週以降） ・尿細管上皮の変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・摂餌量減少（投与 3 週以降） ・尿細管上皮の変性/再生

^a: 投与 5 週目から投与を休止、6 週目で全例が切迫と殺されたことから、この群で観察された所見を記載。

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

前述の試験 [10. (3)] において、最低用量（25 ppm）でも毒性影響がみられたことから、無毒性量を求めるために本試験が追加実施された。

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、5 及び 10 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	10 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.19	0.39
	雌	0.20	0.38

10 ppm 投与群では、雄 2 例で精巣絶対及び比重量減少が、雄 1 例で精細管内の多核巨細胞増加が認められた。5 ppm 投与群においても、精巣絶対及び比重量減少並びに両側精巣の軽度な精細管萎縮が各 1 例に認められた。

本試験において、5 ppm 以上投与群の雄で精巣の重量減少及び病理組織学的変化が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 5 ppm 未満（0.19 mg/kg 体重/日未満）、雌で本試験の最高用量 10 ppm（0.38 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7、8）

（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）③

追加試験 [10. (4)] において、最低用量群の雄で毒性影響がみられたことから、雄の無毒性量を求めるために本試験が実施された。

ビーグル犬（一群雄 8 匹）を用いた混餌（原体：0、5、10 及び 25 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）③の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	10 ppm	25 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	0.38	0.92

1
2 本試験において、25 ppm 投与群で腎皮質尿細管変性/再生、精巣比重量減少及
3 び精細管精子の低形成又は無精子症が認められたので、雄の無毒性量は 10 ppm
4 (0.38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、8)

5
6 イヌを用いた亜急性毒性試験①～③[10. (3)～(5)]の雄で認められた精巣への
7 影響について、各試験における発現状況を総合的に評価して、無毒性量は 5 ppm
8 と判断された。したがって、イヌを用いた亜急性毒性試験①～③[10. (3)～(5)]
9 の無毒性量は雄で 5 ppm (0.20 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.38 mg/kg 体
10 重/日) であると考えられた。

11 12 (6) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝/分解物 K、ラット)

13 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝/分解物 K : 0、100、300 及
14 び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験
15 が実施された。

16
17 表 29 28 日間亜急性毒性試験 (代謝/分解物 K、ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	21	41
	雌	8	23	45

18
19 本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性影響は認められず、600
20 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性
21 量は雄で本試験の最高用量 600 ppm (41 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23
22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

23 24 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

25 (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

26 ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、10 及び 25 ppm :
27 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。腎
28 臓については、病理組織学的検査の再評価が実施された。

29
30 表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	10 ppm	25 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	0.41	1.01
	雌	0.22	0.40	1.03

31
32 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

1 本試験において、10 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮が、25 ppm 投与群の
2 雌で近位尿細管上皮の変性/再生が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm (0.20
3 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参
4 照 4、7、8)

5
6 (精巣毒性の発現機序に関しては [14. (2)] を参照。)

7
8 表 31 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 ppm	・精巣絶対及び比重量減少 ^a ・近位尿細管上皮の変性/再生	・近位尿細管上皮の変性/再生 ^b
10 ppm 以上	・精細管萎縮 ^{b、c}	10 ppm 以下
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9 ^a: 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

10 ^b: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

11 ^c: 対照群において軽微な精細管萎縮が 2 例で認められるが、10 ppm においては軽微及び軽度の精
12 細管萎縮が各 1 例に認められたことから、検体投与の影響と判断した。

13
14 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

15 Fischer ラット(一群雌雄各 80 匹、うち投与 26 及び 52 週に一群雌雄各 8 匹
16 を中間と殺)を用いた混餌(原体: 0、10、100 及び 300 ppm: 平均検体摂取量
17 は表 32 参照)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

18
19 表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.356	3.56	11.3
	雌	0.428	4.41	14.2

20
21 各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 33 に、単核細胞性白血
22 病及び副腎褐色細胞腫の発生頻度は表 34 に示されている。

23 検体投与に関連した腫瘍性病変として、300 ppm 投与群の雄で単核細胞性白血
24 病及び雌雄で副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。

25 本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精管精子肉芽腫等が、雌で体重増
26 加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.356 mg/kg 体
27 重/日、雌: 0.428 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、8)

28
29 (精子肉芽腫の発現機序に関しては [14. (1)]、副腎褐色細胞腫の発現機序に
30 関しては [14. (4)] を参照。)

31
32 表 33-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

1 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、RBC及びHb減少 ・BUN増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・心比重量増加 ・び慢性近位尿細管上皮変性 ・び慢性遠位尿細管上皮腫大 ・腎尿細管上皮単一細胞性壊死 ・腎尿細管のう胞化 ・腎皮質鉍質沈着 ・腎間質線維増生 ・塊状肝細胞過形成 ・前胃潰瘍 ・膵臓結節性動脈炎 ・精巢間細胞過形成 ・精巢上体精子肉芽腫 ・副腎び慢性皮質脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・摂餌量減少 ・Ht、RBC及びHb減少 ・WBC及びBUN増加 ・TP及びAlb減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・心比重量増加 ・び慢性近位尿細管上皮変性 ・び慢性遠位尿細管上皮腫大 ・腎尿細管上皮単一細胞性壊死 ・腎尿細管のう胞化 ・腎間質線維増生 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・膵臓結節性動脈炎 ・脾臓うっ血及びヘモジデリン沈着増加 ・上皮小体過形成
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム増加 ・カリウム減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・脾比重量増加 ・腺胃粘膜上皮腸腺上皮化生 ・精管精子肉芽腫 ・精管粘膜炎[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎及び脾絶対及び比重量増加 ・腺胃粘膜上皮腸腺上皮化生
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

2
3
4 表 33-2 1年間慢性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与1週以降) ・摂餌量減少^{§1}(投与3週以降) ・Ht^a、RBC^b及びHb^b減少 ・カリウム減少^a ・副腎及び心比重量増加^a ・び慢性近位尿細管上皮変性^a ・び慢性遠位尿細管上皮腫大^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少^{§1}(投与2週以降) ・Ht、RBC及びHb減少^a ・WBC及びBUN増加^a ・TP及びAlb減少^a ・副腎^b及び心^a比重量増加 ・び慢性近位尿細管上皮変性^a ・び慢性遠位尿細管上皮腫大^a ・腎尿細管上皮単一細胞性壊死^b
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム増加^a ・腎絶対及び比重量増加^c ・脾比重量増加^c ・精管精子肉芽腫^{§2、a} ・精管粘膜炎^{§2、c} 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与6週以降)^d ・腎及び脾絶対及び比重量増加^a
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

5 ^{§1} : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

1 §2 : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

2 a : 投与 26 及び 52 週

3 b : 投与 52 週

4 c : 投与 26 週では 100 ppm 以上投与群、投与 52 週では 300 ppm 投与群

5 d : 300 ppm 投与群では投与 1 週以降

6

7 表 34 単核細胞性白血病及び副腎褐色細胞腫の発生頻度 (全動物^a)

投与群		0 ppm	10 ppm	100 ppm	300 ppm
単核細胞性白血病	雄	4/64	10/64	4/64	23/64 **
	雌	7/64	7/64	10/64	36/64 **
副腎褐色細胞腫	雄	2/64	1/64	4/64	21/64 **
	雌				

8 ^a : 投与 26 及び 52 週の計画と殺時には腫瘍性病変は認められなかったことから、この時期の
9 と殺動物は含まれていない。

10 **: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

11

12 (3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

13 ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 300 ppm :
14 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

15

16

表 35 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.833	8.55	26.0
	雌	0.787	7.94	29.5

17

18 各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 36 に、腎上皮性腫瘍の
19 発生頻度は表 37 に示されている。

20 300 ppm 投与群では、顕著な体重増加抑制と高い死亡率により腫瘍発生は他の
21 投与群より低率であったが、充実性明細胞型の腎上皮性腫瘍が投与 70 週時に初
22 発し、雄で 7 例、雌で 1 例認められ、これらは検体投与に関連した腫瘍性変化で
23 あると考えられた。

24 本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮腫大等が認めら
25 れたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.833 mg/kg 体重/日、雌: 0.787 mg/kg
26 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、8)

27

28 (腎腫瘍の発現機序に関しては [14. (3)] を参照。)

29

30 表 36 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見
31 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少[§] (投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少[§] (投与 1 週以降)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ WBC 減少 ・ ALP 増加 ・ Glu、T.Chol 及びカルシウム減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎尿細管拡張、のう胞形成、尿円柱、石灰沈着、間質線維化 ・ 小葉周辺性及びび慢性肝細胞肥大 ・ 白脾髄萎縮 ・ 内涙腺上皮萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ ALP 及び BUN 増加 ・ 腎比重量増加 ・ 腎尿細管拡張、のう胞形成、尿円柱、石灰沈着、間質線維化 ・ 小葉周辺性及びび慢性肝細胞肥大 ・ 白脾髄萎縮 ・ 卵巣萎縮、褐色色素沈着
100 ppm 以上	・ 近位尿細管上皮腫大	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glu 減少 ・ 近位尿細管上皮腫大
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 37 腎上皮性腫瘍の発生頻度

投与群		0 ppm	10 ppm	100 ppm	300 ppm
腎上皮性腫瘍	雄	0/79 (0/44)	0/80 (0/47)	0/79 (0/46)	7/79** (7/30 **)
	雌	0/80 (0/53)	0/80 (0/53)	0/80 (0/50)	1/78 (1/26)

** : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

()内の数値は、70 週以降の有効生存動物数を分母としたもの。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、50 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 38 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群			25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.46	2.93	5.84
		雌	1.75	3.50	6.98
	F ₁ 世代	雄	1.76	3.57	6.90
		雌	1.94	3.97	7.76

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雄で精管の上皮細胞変性/再生等が、雌で遠位尿細管細胞肥大等が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物の雌雄で 50 ppm (P 雄 : 2.93 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.50 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 3.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 3.97 mg/kg 体重/日)、児動物では本試験の最高用量 100 ppm (P 雄 : 5.84

1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.98 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.90 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：
 2 7.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、100 ppm 投与群で受胎率低下
 3 が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm (P 雄：2.93 mg/kg 体重
 4 /日、P 雌：3.50 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：3.97 mg/kg
 5 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

7 表 39 2 世代繁殖試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体の精子数増加 ・精囊絶対及び比重量増加 ・前立腺絶対及び比重量減少^a ・精管の上皮細胞変性/再生 ・精管腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・遠位尿細管細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体の精子数増加 ・精囊絶対及び比重量増加 ・前立腺絶対^a及び比重量減少 ・精管の上皮細胞変性/再生 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・腎絶対重量増加 ・遠位尿細管細胞肥大
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

8 ^a：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

9
 10 (2) 2 世代繁殖試験(ラット)②<参考資料⁸>

11 Wistar ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体：0、20 及び 200 ppm：
 12 平均検体摂取量は表 40 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。F₂ 児動
 13 物については、離乳後 10 週間投与を継続した後、病理学的検査に供された。

14
 15 表 40 2 世代繁殖試験(ラット)②の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.6	16.1
		雌	1.7	15.7
	F ₁ 世代	雄	1.9	18.8
		雌	2.0	17.8

16 各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

17 検体投与に関連した繁殖能に対する影響として、P 及び F₁ 世代の 200 ppm 投
 18 与群で受胎率低下及び産児数減少が認められたことから、P 世代の 200 ppm 投
 19 与群の雄を繁殖期終了後に未処置の雌と交配して、優性致死突然変異誘起性の有
 20 無が検討された。その結果、雄の交尾能力は正常であったが、膣垢中の精子数の
 21

⁸ 2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。

1 減少傾向がみられ、受胎率、黄体数、着床数及び生存胚数が減少した。しかし、
 2 初期死亡胚数及び着床前胚死亡数の増加はみられず、優性致死を示す遺伝毒性は
 3 認められなかった。また、病理学的検査では、200 ppm 投与群の雄で精巣上体及
 4 び精管の精子肉芽腫形成、精液のうっ滞等の変化が認められた。以上より、200
 5 ppm 投与群にみられた授精能の阻害は、雄の精子肉芽腫に起因する精液減少によ
 6 るものと考えられた。(参照4、7)

【代田専門委員より】

- ①繁殖期について、季節性の繁殖期と混同されないように「交配期間」としてはいかがでしょうか。
- ②黄体数減少について、未処置雌動物の黄体数減少は偶発的な変化と考えられます。着床率の減少が認められているようでしたら、そちらを記載する方が良いと考えられます。
- ③精子肉芽腫及び精液減少について、14.(1)を読むと、精子肉芽腫と精液減少はともに精管の収縮低下による影響とも考えられますが、議論はありましたでしょうか。

【事務局より】

②優性致死試験における試験結果は下表のとおりでした。着床率については算出されていませんでした。

投与群(ppm)	0	200
動物数(雌雄)	23	24
妊娠数	23	11
妊娠率(%)	100	45.8***
黄体数	16.7	14.4*
着床数	13.7	7.0**
生存胚数	13.0	6.6**
初期死亡胚数	16	4
死亡着床率(%)	5.2	3.6

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

③部会において、ラット摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験 [14.(1)] の結果が確認され、まとめとして「イミノクタジン酢酸塩はラット輸精管の筋収縮を抑制することが示され、ラットにおける精子肉芽腫の発現機序は輸精管の筋収縮抑制に起因する可能性が考えられた。」と記載されました。また、2世代繁殖試験② [12.(2)] 及び食品健康影響評価 [Ⅲ.] に、2世代繁殖試験の受胎率低下について、雄ラットに認められた精子肉芽腫に起因する精液減少によると考えられた旨、記載されました。

7
 8 (精子肉芽腫の発現機序に関しては [14. (1)] を参照。)

9
 10 表41 2世代繁殖試験(ラット)②で認められた毒性所見

投与群	親:P、児:F ₁		親:F ₁ 、児:F ₂		F ₂ *	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動 200 ppm	・精管の精液う つ滞、管腔拡張	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・精管の精液う つ滞、管腔拡張	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少

物		<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上部及び精管の黄色結節 ・脾絶対及び比重量増加 ・精巣上部及び精管の精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・産児数減少 ・脾比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上部及び精管の黄色結節 ・脾絶対重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・産児数減少 ・腎及び脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・精管の精液うつ滞、管腔拡張 ・精巣上部及び精管の黄色結節 ・腎比重量増加 ・精管粘膜上皮増生、粘膜上皮線毛癒着 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳及び心比重量増加 ・卵巣比重量減少 ・腎及び脾絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮色素変性、遠位尿細管好酸性腫大/剥離
	20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし			

1 * : 離乳後 10 週間投与を継続した後、病理学的検査に供された。

2

3 **(3) 発生毒性試験（ラット）**

4 Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、5 及

5 び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

6 10 mg/kg 体重/日投与群で母動物に検体投与の影響は認められなかったが、胎

7 児死亡率（11.6%）が試験実施施設の背景データの範囲（4.5%～9.6%）を僅かに

8 超えた。

9 本試験に先立って、Wistar ラット（一群雌 6 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口

10 （原体：0、0.1、1、10、30、60 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒不明）投与して

11 実施された予備試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児死亡率は 3.5% であ

12 り、胎児死亡率に再現性は認められなかった。また、本試験及び予備試験におい

13 て、10 mg/kg 体重/日以下投与群の胎児死亡率に用量相関性は認められなかった。

14 予備試験における 10 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 13 日以降に母動物の摂餌

15 量減少が認められ、30 mg/kg 体重/日以上投与群では、母動物の死亡（60 mg/kg

16 体重/日投与群：全例、30 mg/kg 体重/日投与群：2 例）、体重減少/増加抑制（妊娠 7

17 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7～9 日以降）並びに胚胎児死亡率上昇が認められ

18 た。

19 以上より、本試験及び予備試験の結果を総合的に判断すると、10 mg/kg 体重/

20 日投与群の母動物への影響は明確ではないが、軽度ながら摂餌量減少が認められ

21 たので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 mg/kg

22 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、7、8）

23

24 **(4) 発生毒性試験（ウサギ）①**

25 NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、4、8 及び

1 12 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

2 各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

3 本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で食欲不振等が認められ、
4 胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動
5 物で 4 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 12 mg/kg 体重/日であると考
6 えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、7)

8 表 42 発生毒性試験(ウサギ)①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
12 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例、妊娠 20 日) ・切迫と殺(5例、妊娠 15～19 日) ・流産(3例、妊娠 21～23 日) ・排糞量減少(妊娠 8 日以降) ・肝退色、腎退色及び陥凹 	毒性所見なし
8 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食欲不振(妊娠 9 日以降)^a ・体重増加抑制(妊娠 14 日以降)^{§、b} ・摂餌量減少(妊娠 10 日以降)^c 	
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

9 [§] : 8 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

10 ^a : 12 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

11 ^b : 12 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 10 日以降

12 ^c : 12 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6 日以降

13 (5) 発生毒性試験(ウサギ)②<参考資料⁹>

14 NZW ウサギ(一群雌 16～18 匹)の妊娠 6～18 日に強制経口(原体：0、2、4
15 及び 8 mg/kg 体重/日、溶媒：水)投与して、発生毒性試験が実施された。

16 4 mg/kg 体重/日以上投与群において生存胎児数の減少が認められた。この減少
17 は、投与群の着床前吸収胚の増加による着床数減少の影響と考えられ、投与時期
18 から判断すると、検体投与との関連性はないものと考えられた。着床後吸収胚数
19 及び死亡胎児数には投与の影響は認められなかった。

20 本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性所見は認められな
21 かった。(参照 4、7、8)

22 1 3. 遺伝毒性試験

23 イミノクタジン酢酸塩(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異
24 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)及び肺由来細胞(CHL)を
25 用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた優性致死試
26 験が実施された。

27 結果は表 43 に示されている。

28 CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で弱

9 母動物及び胎児において最高用量でも検体投与の影響が認められないことから、参考資料とした。

1 い陽性反応が認められたが、高い濃度まで実施された CHL 細胞を用いた染色体異
 2 常試験及び *in vivo* 小核試験では陰性の結果が得られている。その他の試験では全
 3 て陰性であったことから、イミノクタジン酢酸塩には生体において問題となる遺伝
 4 毒性はないものと考えられた。(参照 4、7)

5
6

表 43 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> (<i>uvrA</i>) 株)	1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	0.536~161 µg/mL (+S9) (処理 6 時間、回復 6 又は 18 時間)	弱陽性
			0.536~16.1 µg/mL (-S9) (24 又は 48 時間連続処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	1,350~5,400 µg/mL (+/-S9)	陰性
120~480 µg/mL (-S9) (24 時間連続処理) 10~40 µg/mL (-S9) (48 時間連続処理)			陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF ₁ マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6~8 匹)	雄：0、160、240、320 mg/kg 体重 雌：0、220、360、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
			雌雄：90 mg/kg 体重/日 (4 日間強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	Wistar ラット ^a (一群雄 23~24 匹)	0、16.1 mg/kg 体重/日 (28 週間混餌投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 15 匹)	0、2、10、20 mg/kg 体重/日 (10 週間強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 20 匹)	0、10、20、40 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与)	陰性

7 +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

8 ^a : 2 世代繁殖試験② [12. (2)] における対照群及び 200 ppm 投与群の P 世代、繁殖期終了後の雄ラット

9

10 代謝物 B (動物由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝/分解物 K (植
 11 物由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験及び遺伝子突
 12 然変異試験が実施された。

13 結果は表 44 に示されている。

14 代謝/分解物 K の細菌を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下
 15 の TA1537 株で陽性の結果であったが、マウスを用いた小核試験及び遺伝子突然変

1 異試験では陰性であった。(参照4、7)

2

3

表44 遺伝毒性試験概要(代謝/分解物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝/分解物 K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①6.25~200 µg/プレート(-S9) 3.13~100 µg/プレート(+S9) ②3.13~100 µg/プレート (+/-S9) ③3.13~100 µg/プレート(-S9) (TA1537株)	TA1537 (+S9)で陽性
	<i>in vivo</i>	遺伝子突然変異試験	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) (一群雄5匹) (肝臓及び腺胃)	10.0, 20.0, 40.0 mg/kg 体重/日 (28日間強制経口投与、最終投与3日後に採取)	陰性
		小核試験	ICRマウス(骨髄細胞) (一群雄5匹)	62.5, 125, 250 mg/kg 体重/日 (24時間間隔で2回強制経口投与、最終投与24時間後に採取)	陰性

4 注) +/-S9: 代謝活性化系存在化及び非存在化

5

6 14. その他の試験

7 (1) ラット摘出輸精管に及ぼす影響に関する試験

8 ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び2世代繁殖
9 試験② [12. (2)] において、雄の生殖器官に精子肉芽腫の発生が認められた。グ
10 アニジノ基を有する降圧用医薬品の一種であるグアネチジンは、イミノクタジン
11 と化学構造の類似性があり、ラットの精巣、精巣上体及び精管の交感神経に抑制
12 的に作用し、精子肉芽腫を誘発することが知られている¹⁰。本試験は、ラット摘
13 出輸精管を用いた薬理学的実験により、検体がグアネチジン類似作用を有するか
14 否かを検討する目的で実施された。

15 SDラット(一群雄7匹)より摘出した輸精管に、イミノクタジン酢酸塩又は
16 グアネチジンを 1×10^{-8} ~ 1×10^{-4} g/mLの濃度で添加し、通電刺激による輸精管
17 平滑筋の収縮に対する影響について検討された。

18 イミノクタジン酢酸塩では 1×10^{-6} g/mL以上の濃度で用量依存的に有意な収
19 縮の減弱が認められ、最大用量の 1×10^{-4} g/mLでは適用前値と比較して収縮力
20 は10%以下に減少した。グアネチジンでは、 3×10^{-7} g/mL以上の濃度で用量依
21 存的に収縮力が減弱し、 1×10^{-5} g/mL以上の濃度で適用前値の10%以下に減少

¹⁰ Bhathal, P.S. et al., 1974. Spermatic granuloma of the epididymis in rats treated with guanethidine. J. Path. 112, 19

1 した。

2 以上より、本試験においてイミノクタジン酢酸塩はグアネチジンと同様に、
3 ラット輸精管交感神経に作用し、筋収縮抑制作用を示すと考えられた。

4 本試験の結果から、イミノクタジン酢酸塩はラット輸精管の筋収縮を抑制する
5 ことが示され、ラットにおける精子肉芽腫の発現機序は輸精管の筋収縮抑制に起
6 因する可能性が考えられた。(参照4、7、8)

7 (2) イヌの精巣毒性発現機序検討試験

9 イヌを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(3)～(5)]及び1年間慢性毒性試験
10 [11.(1)]において精巣毒性が認められたことから、ビーグル犬(一群雄3匹)
11 に、イミノクタジン酢酸塩を0、0.625、1.25及び2.5 mg/kg 体重/日の用量で28
12 日間カプセル経口投与し、精巣毒性の発現機序に関する検討試験が実施された。

13 各投与群で認められた影響は表45に示されている。

14 精巣中のカテコールアミン(アドレナリン及びノルアドレナリン)及びテスト
15 ステロンが測定されたが、検体投与によると考えられる変化はみられなかった。
16 精細管上皮の細胞計数学的解析が、ステージI及びIIをA相、ステージIII、IV
17 及びVをB相、ステージVI、VII及びVIIIをC相に分類して実施され、その結果、
18 1.25 mg/kg 体重/日以上投与群で総上皮細胞数並びにB相(精母細胞及びround
19 精子細胞)及びC相(精母細胞)の細胞数の有意な減少が認められた。精巣のノ
20 ルアドレナリン免疫組織化学染色では、陽性の精巣間細胞数に変化は認められな
21 かったが、1.25 mg/kg 体重/日以上投与群で全例に精巣間細胞のノルアドレナリ
22 ン染色性の低下がみられた。

23 精巣の電子顕微鏡学的検査において、1.25 mg/kg 体重/日以上投与群の変性し
24 た精細管では、精子細胞の崩壊、多核化及び不規則な先体小胞の形成がみられた。
25 また、セルトリ細胞の空胞形成及び脂肪滴の増加、間細胞の小胞体の小型化及び
26 分散化並びにミトコンドリアの変性が認められた。

27 本試験の結果から、イヌの精巣中のカテコールアミン及びテストステロン濃度
28 にイミノクタジン酢酸塩投与による影響は認められず、イヌにおける精子低形成
29 の発現機序は性ホルモンを介した影響とは考えられなかった。(参照4、7、8)

30
31 表45 イヌを用いた精巣毒性発現機序検討試験で認められた影響

投与群	雄
2.5 mg/kg 体重/日	・嘔吐
1.25 mg/kg 体重/日以上	・軟便(1.25 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・Cre 増加 ・精細管上皮変性/腐肉形成、精細管萎縮 ・精細管上皮細胞数減少 ・精巣間細胞のノルアドレナリン染色性の低下
0.625 mg/kg 体重/日	影響なし

1
2 **(3) マウスの腎毒性発現機序検討試験**

3 マウスを用いた発がん性試験 [11. (3)] において、腎上皮性腫瘍が認められた
4 ことから、以下の発現機序に関する検討試験が実施された。

5
6 **① マウス腎病変の発現機序に関する試験**

7 ICR マウス（対照群：雌雄各 10 匹、投与群：雌雄各 15 匹）に、イミノクタ
8 ジン酢酸塩を 200 mg/kg 体重/日の用量で 6 日間強制経口投与し、腎病変の発現
9 機序について検討された。

10 投与群において雄 5 例、雌 10 例が死亡し、雌雄に立毛、異常歩調、活動性低
11 下、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。剖検では投与群全例で腎
12 臓の退色及び肥大が認められ、雌の腎比重量が有意に増加した。病理組織学的検
13 査の結果、投与群全例で近位尿細管上皮細胞に微小空胞がみられ、雄 2 例では好
14 塩基性尿細管が認められた。電子顕微鏡学的検査では、投与群全例で近位尿細管
15 上皮細胞質に小空胞及び大型ライソゾームの増加が認められ、ミトコンドリアの
16 膨化及びゴルジ囊の拡張もみられた。これらの変化は検体又はその代謝物が近位
17 尿細管上皮細胞に取り込まれ、ライソゾームにより分解されずに残留したこと
18 によると考えられた。（参照 4、7）

19
20 **② マウス腎腫瘍の PCNA 免疫組織化学を含む病理組織学的診断**

21 マウスを用いた発がん性試験 [11. (3)] において発現した腎腫瘍について、
22 PCNA 免疫組織化学による検索を含む病理学的検索が実施された。

23 その結果、7 例（雄 5 例、雌 2 例）のうち雄 2 例で腫瘍の最大直径が大きく (>6
24 mm)、細胞分裂像及び PCNA 反応の強陽性細胞数の増加が認められた。（参照
25 4、7、8）

26
27 **③ マウス発がん性試験における腎臓の PCNA 免疫組織学的検索**

28 マウスを用いた発がん性試験 [11. (3)] における投与 26 及び 52 週のと殺動物
29 の腎臓（0 及び 300 ppm 投与群の雌雄各 5 例）について、PCNA を指標として
30 尿細管の分化状態が検討された。

31 300 ppm 投与群の雌雄では、投与 26 及び 52 週のいずれにおいても、対照群
32 に比べて PCNA 濃染及び淡染細胞の増加がみられ、高度の尿細管の再生及び緩
33 解が繰り返されていることが示唆された。（参照 4、7、8）

34
35 **④ 雄マウスを用いた腎毒性発現機序検討試験**

36 ICR マウス（一群雄 5 匹）に、イミノクタジン酢酸塩を 0、10、100 及び 300
37 ppm（平均検体摂取量は表 46 参照）の用量で 4 又は 8 週間混餌投与し、腎毒性
38 発現機序検討試験が実施された。

表 46 雄マウスを用いた腎毒性発現機序検討試験の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4 週間投与	1.47	13.3	41.0
	8 週間投与	1.40	12.1	33.8

各投与群で認められた影響は表 47 に示されている。

300 ppm 投与群で近位尿細管の変性及び再生が認められ、Ki-67 陽性細胞数の増加が認められた。投与による近位尿細管の変性及び再生の持続による細胞増殖が腎上皮腫瘍発生の一因と考えられた。また、300 ppm 投与群の雌雄で Ki-67 mRNA の増加が認められ、100 ppm 投与群においても投与 4 週に一過性の増加が認められた。（参照 7）

表 47 雄マウスを用いた腎毒性発現機序検討試験で認められた影響

投与群	4 週間投与	8 週間投与
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 近位尿細管 P3 末端上皮再生[§] ・ Ki-67 陽性細胞数増加（皮質近位尿細管及び近位尿細管 P3 末端） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 3 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 7 週以降） ・ 腎比重量増加 ・ 近位尿細管上皮変性 ・ 近位尿細管 P3 末端上皮再生 ・ Ki-67 陽性細胞数増加（皮質近位尿細管及び近位尿細管 P3 末端）
100 ppm 以下	影響なし	影響なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、投与の影響と判断した。

⑤ マウス尿の細菌を用いた復帰突然変異試験

マウス腎病変の発現機序に関する試験 [14. (3)①] に用いた雌雄マウスから採取した尿を被験試料とし、原尿 100 µL/プレートの濃度で、*S. typhimurium* の 2 菌株（TA98 及び TA100）を用いて復帰突然変異誘発性の検定が行われた。その結果、代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれにおいても陰性であった。（参照 4、7）

<腎毒性発現機序検討試験のまとめ>

腎毒性発現機序検討試験の結果から、イミノクタジン酢酸塩は、マウスの尿細管上皮の変性及び再生を亢進することが示された。尿細管上皮の変性及び再生の持続による細胞増殖がマウスの腎上皮性腫瘍発生の一因と考えられた。

(4) ラットの副腎褐色細胞腫発生機序検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において副腎褐色細胞腫が認められたことから、以下の発生機序に関する検討試験が実施された。

1
2 **① イミノクタジン酢酸塩の雄ラットを用いた副腎毒性機序検討試験**

3 SDラット（一群雄4匹）に、イミノクタジン酢酸塩を0及び400 ppmの用量
4 で1、4又は8週間混餌投与（平均検体摂取量：1、4及び8週間投与群でそれぞ
5 れ58.6、51.3及び43.6 mg/kg 体重/日）して、副腎毒性機序検討試験¹¹が実施さ
6 れた。

7 いずれの投与群においても、一般状態、体重、摂餌量並びに副腎の重量及び病
8 理組織学的所見に投与に関連した変化は認められなかった。副腎のKi-67ラベリ
9 ングインデックスに群間で差はみられず、PCR分析でもクロム親和性細胞の増
10 殖を示唆する変化は認められなかった。

11 4及び8週間投与により、精嚢比重量増加、精嚢及び凝固腺の拡張並びに上皮
12 扁平化、近位尿細管上皮変性及び遠位尿細管上皮肥大が認められた。

13 以上より、イミノクタジン酢酸塩は少なくとも投与初期（投与1～8週間）に
14 おいて副腎に対して影響を及ぼさないと考えられた。（参照7）

15
16 **② ラット肝臓ミトコンドリアを用いた脱共役試験**

17 イミノクタジン酢酸塩のミトコンドリアの脱共役作用について、Wistar ラッ
18 ト（雌）の肝臓ミトコンドリアを用いた酸素電極法により検討された。

19 イミノクタジン酢酸塩では、最終濃度（ 1.0×10^{-4} mol/L）においても酸素消費
20 量の増加は認められず、脱共役作用はないと判断された。（参照7）

21
22 <副腎褐色細胞腫発生機序検討試験のまとめ>

23 副腎褐色細胞腫発生機序検討試験において、イミノクタジン酢酸塩によるラット
24 の副腎クロム親和性細胞の増殖及びラット肝臓ミトコンドリアの脱共役作用は認
25 められず、副腎褐色細胞腫発生機序については明らかにならなかった。

26
27
28

¹¹ 神経系を介したクロム親和性細胞の刺激によって褐色細胞腫を誘発するレセルピンを用いた試験か
ら、副腎髄質のクロム親和性細胞増殖に関して、Ki-67ラベリングインデックス及びVGF mRNA
発現の2つの指標が得られたことから、本試験では、これらの指標について検討された。

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「イミノクタジン酢酸塩」の食品健康影響評価
3 を実施した。

4 ¹⁴C で標識したイミノクタジン酢酸塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、
5 経口投与後 168 時間の吸収率は少なくとも 8.17%と算出された。臓器及び組織への
6 移行性は高く、大部分の臓器及び組織から血漿中濃度より高い濃度で検出された。
7 残留放射能濃度は腎臓で最も高く、体内残留放射能の約 30%が腎臓に分布した。投
8 与後 72 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞
9 中放射能の主要成分はイミノクタジン及び代謝物 B であった。尿中ではイミノクタ
10 ジンは検出されず、主要代謝物は D と推定された。腎臓中放射能の主要成分はイミ
11 ノクタジン及び代謝物 B であった。

12 ¹⁴C で標識したイミノクタジン酢酸塩の植物体内運命試験の結果、いずれの植物
13 においても処理放射能は大部分が植物表面に残留し、植物内部への移行性は低かつ
14 た。植物における主要成分はイミノクタジンで、10%TRR を超える代謝/分解物と
15 して K が認められた。

16 イミノクタジン及び代謝/分解物 K を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、
17 イミノクタジンの最大残留値は稲わらの 10.6 mg/kg、可食部ではみかん（果皮）
18 の 2.80 mg/kg であった。代謝/分解物 K の最大残留値はぶどう（果実）の 0.10 mg/kg
19 であった。

20 乳汁移行試験及び畜産物残留試験では、腎臓で最大 1.57 µg/g の残留放射能がみ
21 られたが、筋肉、脂肪、肝臓、血液及び乳汁における残留値は検出限界未満又は検
22 出限界付近であった。

23 各種毒性試験結果から、イミノクタジン酢酸塩投与による影響は、主に腎臓（尿
24 細管上皮変性等）及び雄性生殖器 [精子低形成等（イヌ）、精子肉芽腫等（ラット）]
25 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。

26 発がん性試験において、ラットの雌雄で副腎褐色細胞腫、雄で単核細胞性白血病
27 の発生頻度増加が、マウスの雌雄で腎上皮性腫瘍の発生が認められたが、腫瘍の発
28 生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定するこ
29 とは可能であると考えられた。

30 ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率低下が認められ、雄ラットに認
31 められた精子肉芽腫に起因する精液減少によると考えられた。

32 植物体内運命試験の結果、代謝/分解物 K が 10%TRR を超えて認められた。~~が、~~
33 代謝/分解物 K はラットで認められないが、ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試
34 験の結果、反復経口投与による毒性はイミノクタジン酢酸塩より弱いと考えられる
35 こと、*in vivo* 遺伝子突然変異試験及び小核試験において陰性の結果が得られてい
36 ることから、農産物中の暴露評価対象物質をイミノクタジン酢酸塩及びイミノクタ
37 ジンと設定した。與語専門委員コメントに基づき事務局修文

38 各試験における無毒性量等は表 48 に、単回経口投与等により惹起されると考え

1 られる毒性影響等は表 49 に示されている。

【與語専門委員より】
代謝/分解物 K について、動物代謝で認められない代謝物であることを明記する必要はない
でしょうか。

2 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うち最小値は、
3 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.20 mg/kg 体重/
4 日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日
5 をイミノクタジン酢酸塩の一日摂取許容量（ADI）と設定した。

6 また、イミノクタジン酢酸塩の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響
7 に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①
8 の無毒性量 8 mg/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
9 した 0.08 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

10

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
（イミノクタジン換算値*）	0.0013 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	亜急性毒性試験及び慢性毒性 試験
（動物種）	イヌ
（期間）	90 日及び 1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.20 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

11

ARfD	0.08 mg/kg 体重
（イミノクタジン換算値*）	0.053 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験①
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

12

*：換算係数 0.664

13

14 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
15 ることとする。

16

1

表 48 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、100、300 ppm	雄：0.356 雌：0.428	雄：0.356 雌：0.428
		雄：0、0.356、3.56、 11.3 雌：0、0.428、4.41、 14.2	雄：精管精子肉芽腫等 雌：体重増加抑制等 単核細胞性白血病発生頻 度増加(雄)、副腎褐色細胞 腫発生頻度増加(雌雄)	雄：精管精子肉芽腫等 雌：体重増加抑制等 単核細胞性白血病発生頻 度増加(雄)、副腎褐色細胞 腫発生頻度増加(雌雄)
	2世代 繁殖試験 ①	0、25、50、100 ppm	親動物 P雄：2.93 P雌：3.50 F ₁ 雄：3.57 F ₁ 雌：3.97	親動物 P雄：2.93 P雌：3.50 F ₁ 雄：3.57 F ₁ 雌：3.97
		P雄：0、1.46、2.93、 5.84 P雌：0、1.75、3.50、 6.98 F ₁ 雄：0、1.76、 3.57、6.90 F ₁ 雌：0、1.94、 3.97、7.76	児動物 P雄：5.84 P雌：6.98 F ₁ 雄：6.90 F ₁ 雌：7.76 繁殖能 P雄：2.93 P雌：3.50 F ₁ 雄：3.57 F ₁ 雌：3.97	児動物 P雄：5.84 P雌：6.98 F ₁ 雄：6.90 F ₁ 雌：7.76 繁殖能 P雄：2.93 P雌：3.50 F ₁ 雄：3.57 F ₁ 雌：3.97
発生毒性 試験 (予備試 験)	0、0.1、1、10、30、 60、100	母動物：1 胎児：10 母動物：摂餌量減少 胎児：死亡		
発生毒性 試験	0、1、5、10	母動物：10 胎児：10 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし	母動物：5 胎児：10 母動物：胎児死亡率上昇 胎児：毒性所見なし	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
	予備試験と本試験の総合評価		母動物：5 胎児：10	
マウス	2年間 発がん性 試験	0、10、100、300 ppm	雄：0.833 雌：0.787	雄：0.833 雌：0.787
		雄：0、0.833、8.55、 26.0 雌：0、0.787、7.94、 29.5	雌雄：近位尿細管上皮腫大 等 腎上皮性腫瘍発生(雌雄)	雌雄：近位尿細管上皮腫大 等 腎上皮性腫瘍発生(雌雄)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、4、8、12	母動物：4 胎児：12 母動物：食欲不振等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：4 胎児：12 母動物：食欲不振等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、25、100、250 ppm	雌雄：－	雌雄：－
		雄：0、1.01、3.14、 8.34 雌：0、0.90、2.89、 6.90	雌雄：尿細管上皮の変性/ 再生等	雌雄：腎臓病症等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、5、10 ppm	雄：－ 雌：0.38	雄：－ 雌：0.38
		雄：0、0.19、0.39 雌：0、0.20、0.38	雄：精巣の重量減少及び病 理組織学的変化 雌：毒性所見なし	雄：精巣の重量減少及び病 理組織学的変化 雌：毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	0、5、10、25 ppm	雄：0.38	雄：0.38
		雄：0、0.20、0.38、 0.92	雄：腎皮質尿細管変性/再 生、精巣比重量減少、精細 管精子の低形成又は無精 子症	雄：腎皮質尿細管変性/再 生、精巣比重量減少、精細 管精子の低形成又は無精 子症
90日間亜急性毒性試験①②③ の総合評価			雄：0.20 雌：0.38	
1年間 慢性毒性 試験	0、5、10、25 ppm	雄：0.20 雌：0.40	雄：0.20 雌：0.40	雄：0.41 雌：0.40
	雄：0、0.20、0.41、 1.01	雄：精細管萎縮 雌：近位尿細管上皮の変性	雌雄：近位尿細管上皮の変 性/再生	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
		雌：0、0.22、0.40、 1.03	/再生	
	ADI		NOAEL：0.20 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.356 SF：100 ADI：0.0035
	ADI 設定根拠資料		イヌ 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

1 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

2 -：無毒性量は設定できなかった。

3 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

5

1 表49 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	134、181、244、329、 444、600	雄：134 雌：－ 雄：赤色眼脂 雌：下痢
	急性毒性試験	0、174、208、250、 300、360、432、498	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、呼吸数減少等
	発生毒性試験 (予備試験)	0、0.1、1、10、30、 60、100	母動物：10 母動物：体重減少/増加抑制
	発生毒性試験	0、1、5、10	母動物：10 母動物：毒性所見なし
	予備試験と本試験の総合評価		母動物：10 母動物：体重減少/増加抑制
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、50、100、200、 400、800	雌雄：100 雌雄：立毛
	急性毒性試験	雄：231、300、390、 507、659 雌：178、231、300、 390、507	雌雄：231 雌雄：鎮静等
	急性毒性試験	雄：0、200、240、 288、346、415、498、 598 雌：0、288、346、 415、498、598、716	雌雄：－ 雌雄：自発運動低下、閉眼等
ウサギ	発生毒性試験①	0、4、8、12	母動物：8 母動物：体重増加抑制
ARfD			NOAEL：8 SF：100 ARfD：0.08
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 ー：無毒性量は設定できなかった。

4 ¹⁾：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

5

6

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称(略称)	化学名
A	イミノクタジン	1,1'-iminodi(octamethylene)diguandine
B	モノデアミジン	1-{8-[(8-aminoctyl)amino]octyl}guanidine
C	ジデアミジン	1,1'-iminodi(octamethylene)-diamine
D		2-imino-5-(mercaptomethyl)-imidazolidin-4-one
K		N,N'-bis(8-guanidinoctyl)formamide (イミノクタジン分子中央の窒素原子のホルミル化体)

2

3

1 <別紙2:検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
ICG	インドシアニンググリーン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PCNA	増殖性細胞核抗原
PCR	ポリメラーゼ・チェーン・リアクション
PHI	最終使用から収穫までの日数
PSP	フェノールスルホンフタレイン
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2

3

1 <別紙3:作物残留試験成績>

2 ① イミノクタジン

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 1980年度	1	800 ^D 散布	2	14	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				21	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
				28	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
			1	4	14	<0.04	<0.04	<0.04
	21				<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	28				<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1			2	13	0.04	0.04	<0.04
			19		<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
26		<0.04	<0.04		<0.04	<0.04		
1		4	13	0.04	0.04	<0.04	<0.04	
	19		0.04	0.04	<0.04	<0.04		
	26		0.04	0.04	<0.04	<0.04		
	水稲 [露地] (玄米) 1984年度	1	600 ^D 散布	4	14	0.015	0.013	0.010
21					0.015	0.013	0.005	0.005
27					0.006	0.006	0.011	0.009
1		4		14	0.015	0.014	0.014	0.013
				20	0.007	0.006	0.007	0.006
				28	0.007	0.007	0.008	0.008
水稲 [露地] (玄米) 2002年度	1	600 ^D 散布	3	14			0.007	0.007
				21			0.006	0.006
	28					<0.005	<0.005	
	1		3	14			0.005	0.005
				21			<0.005	<0.005
	18					<0.005	<0.005	
	1		3	14			0.015	0.015
				21			0.009	0.008
28					<0.005	<0.005		
1	3	14			0.008	0.008		
		21			<0.005	<0.005		
		28			<0.005	<0.005		
水稲 [露地] (稲わら) 1980年度	1	800 ^D 散布	2	14	4.54	4.48	1.6	1.5
				21	6.18	6.12	6.2	5.9
				28	6.90	6.69	2.4	2.4
			4	14	4.15	4.05	3.9	3.7
				21	8.29	7.81	10.6	10.5
				28	7.03	6.65	6.1	5.8
	1		2	13	5.38	5.27	5.4	5.2
				19	3.34	3.05	2.7	2.4
				26	3.96	3.53	2.7	2.4
			4	13	6.41	6.20	7.8	7.5
				19	5.39	4.97	5.8	5.3
				26	5.13	4.78	4.6	4.5

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (稲わら) 1984年度	1	600 ^D 散布	4	14	4.68	4.26	3.8	3.6
				21	4.09	3.65	2.8	2.8
				27	1.02	0.92	2.5	2.3
	1		4	14	4.03	3.75	1.4	1.4
				20	1.74	1.67	1.4	1.3
				28	4.05	3.59	4.0	3.7
水稲 [露地] (稲わら) 2002年度	1	600 ^D 散布	3	14			3.24	3.20
				21			2.99	2.99
				28			2.54	2.54
	1			3	14			2.72
				21			2.08	2.06
				18			1.41	1.38
	1		3	14			2.79	2.78
				21			1.99	1.98
				28			0.39	0.38
	1		3	14			2.37	2.36
				21			1.87	1.75
				28			1.22	1.14
小麦 [露地] (子実) 1982年度	1	250 ^{SL} 散布	1	273	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	262	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
小麦 [露地] (脱穀した種子) 1983年度	1	450 ^D 散布	1	245	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
	1		1	256	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
小麦 [露地] (子実) 1984年度	1	2.5 g ai/kg 種子 ^{SL} ×1 種子処理 500 ^{SL} ×2 散布 750 ^{SL} ×1 散布	4	245	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
	1	25 g ai/kg 種子 ^{SL} ×1 種子処理 750 ^{SL} ×3 散布	4	254	<0.003	<0.003	<0.004	<0.004
小麦 [露地] (脱穀した種子) 1990、1991年度	1	375 ^{SL} ×3 散布 188 ^{SL} ×1 散布	4	30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				40	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
		1	4	30	0.004	0.004	<0.004	<0.004
		375 ^{SL} ×4 散布	4	41	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
小麦 [露地] (子実) 1993年度	1	375 ^{SL} ×1 散布 450 ^{SC} ×2 散布 450 ^D ×2 散布 188 ^{SL} ×1 散布	6 ^a	30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				40	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
	1		6 ^a	30	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				40	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 [露地] (脱穀した種子) 1994-1996年度	1	375 SL×3 散布	9 ^a	14	0.013	0.013	0.026	0.025
		450 SC×2 散布		21	0.004	0.004	0.007	0.007
	1	450 D×2 散布	9 ^a	14	0.025	0.024	0.041	0.038
		188 SL×2 散布		21	0.020	0.018	0.025	0.023
	1	375 SL×3 散布 450 SC×2 散布	9 ^a	14	0.035	0.033	0.044	0.044
				21	0.022	0.021	0.025	0.025
	1	450 D×2 散布 375 SL×2 散布	9 ^a	14	0.082	0.080	0.100	0.100
21				0.030	0.029	0.044	0.044	
1		9 ^a	14			0.052	0.052	
			21			0.023	0.021	
1		9 ^a	14			0.052	0.050	
			21			0.033	0.033	
小麦 [露地] (玄麦) 2005年度	1	209~256 SC ×2 出穂前 ×1 出穂後 無人へり散布	3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			3	7	<0.01	<0.01	<0.01
1	314 SC ×2 出穂前散布 196 SC ×1 出穂後散布	3	7	0.03	0.03	<0.01	<0.01	
			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	471 SC ×2 出穂前散布 294 SC ×1 出穂後散布	3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
			14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
1		3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			7	0.08	0.08	0.04	0.04	
1	250~325 SL ×2 出穂前散布 ×1 出穂後散布	3	14	0.04	0.04	0.02	0.02	
			28	0.02	0.02	0.01	0.01	
1		3	7	0.05	0.04	0.01	0.01	
			14	0.02	0.02	0.01	0.01	
1		3	28	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
			7			0.02	0.02	
1		3	14			0.01	0.01	
			28			0.01	0.01	
1		3	7			0.01	0.01	
			14			0.04	0.04	
1		3	28			0.01	0.01	
			7			0.01	0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イミノクタジン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 [露地] (種子) 2006年度	1	250~375 SL ×2 出穂前散布 ×1 出穂後散布	3	7	/	/	0.02	0.02	
				14			0.04	0.04	
				28			0.01	0.01	
	1		3	7			0.02	0.02	
				14			0.01	0.01	
				28			<0.01	<0.01	
	1		3	7			0.02	0.02	
				14			0.01	0.01	
				28			<0.01	<0.01	
小麦 [露地] (種子) 2005、2006年度	1	471 SC×2 出穂前散布 294 SC×1 出穂後散布	3	7	0.06	0.06	0.01	0.01	
				14	0.04	0.04	0.01	0.01	
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
			1	3	7	/	/	0.02	0.02
				14	/	/	0.02	0.02	
				28	/	/	<0.02	<0.01	
	1		3	7	/	/	0.05	0.05	
				14	/	/	0.03	0.02	
				28	/	/	0.02	0.02	
	1		3	7	/	/	0.01	0.01	
				14	/	/	<0.01	<0.01	
				28	/	/	<0.01	<0.01	
大麦 [露地] (種子) 1981年度	1	0.1% SL×1 30分間種子浸漬 250 SL×2 散布	3	40	0.06	0.06	<0.06	<0.06	
	1	0.1% SL×1 30分間種子浸漬 375 SL×2 散布	3	57	<0.04	<0.04	<0.06	<0.06	
	1	0.05% SL×1 30分間種子浸漬	1	232	<0.04	<0.04	<0.06	<0.06	
大麦 [露地] (種子) 2006年度	1	1.25 g ai/kg 種子 SL ×1 塗沫処理	3	197	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	375 SL×2 散布	3	177	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
大麦 [露地] (種子) 2007年度	1	236 SC ×2 出穂前散布 ×1 出穂後散布	3	7	0.440	0.438	0.25	0.24	
					14	0.353	0.352	0.17	0.16
					28	0.125	0.124	0.06	0.06
	1		3	7	0.686	0.674	0.20	0.20	
				14	0.354	0.340	0.07	0.06	
				28	0.096	0.096	0.02	0.02	
キャベツ [露地] (葉球) 1989年度	1	125 WP 散布	3	14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	
					21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
					14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
			3	21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ [露地] (鱗茎) 1983年度	1	100 WP 散布	5	3	<0.02	<0.02	<0.007	<0.007
	7			<0.02	<0.02	<0.007	<0.007	
	1		5	3	<0.02	<0.02	<0.007	<0.007
				7	<0.02	<0.02	<0.007	<0.007
根深ねぎ [露地] (茎葉) 1991年度	1	0.01% WP×1 定植時根部浸漬 43.3~66.7 WP ×3 散布	4 ^a	14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	30		<0.007	<0.007	<0.007	<0.007		
	4 ^a		14	<0.007	<0.007	0.020	0.02	
21		<0.007	<0.007	0.007	0.007			
			30	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	
葉ねぎ [露地] (茎葉) 1991年度	1	0.01% WP ×1 浸漬 66.7 WP ×3 散布	4 ^a	13			0.013	0.013
				20			<0.007	<0.007
	29				<0.007	<0.007		
	4 ^a		14			<0.007	<0.007	
21				0.013	0.013			
			30			0.013	0.013	
にんにく [露地] (鱗茎) 1989年度	1	150 WP 散布	3	3	0.02	0.02		
				7	0.02	0.02		
	14		0.02	0.02				
	3		3	0.02	0.02			
7		<0.02	<0.02					
			14	<0.02	<0.02			
アスパラガス [露地] (若茎) 1985年度	1	1,000 SL 散布	8 ^a	261	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1		5	283	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
にんじん [露地] (根部) 1990年度	1	53.3~66.7 WP 散布	5	7 ^a	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	5		7 ^a	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	
			14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007	
トマト [施設] (果実) 1983年度	1	100 WP 散布	3	1	0.013	0.013	0.013	0.013
				3	0.020	0.013	0.013	0.013
				7	0.020	0.013	0.007	0.007
				5	1	0.020	0.020	0.040
	1		3	3	<0.007	<0.007	0.020	0.013
				7	0.020	0.020	0.020	0.013
				1	0.040	0.040	0.060	0.053
				3	0.046	0.040	0.053	0.046
			7	0.046	0.040	0.040	0.040	
			5	1	0.053	0.046	0.100	0.093
				3	0.046	0.046	0.100	0.093
				7	0.040	0.040	0.046	0.040
なす [施設] (果実)	1	100~150 WP 散布	3	1	0.027	0.027	0.060	0.053
				3	0.013	0.013	0.033	0.027
				7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1996年度	1		3	1	0.013	0.013	0.027	0.020
				3	<0.007	<0.007	0.020	0.020
				7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
きゅうり [露地] (果実) 1981年度	1	250 wp 散布	3	1	0.09	0.08	0.07	0.07
				3	0.02	0.02	0.05	0.05
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		5	1	0.07	0.07	0.05	0.04
				3	<0.02	<0.02	0.05	0.04
			7	<0.02	<0.02	0.03	0.02	
			3	2	0.09	0.08	0.03	0.02
				5	0.02	0.02	<0.02	<0.02
9	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
きゅうり [施設] (果実) 1981年度	1	250 wp 散布	3	1	0.09	0.08	0.05	0.05
				3	0.02	0.02	0.02	0.02
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
				5	1	0.09	0.09	0.04
	1		3	3	0.03	0.03	0.02	0.02
				7	0.02	<0.02	0.02	0.02
			5	1	0.07	0.06	0.03	0.03
				3	0.02	0.02	0.03	0.02
7	<0.02	<0.02	0.02	0.02				
きゅうり [施設] (果実) 1987年度	10	100~125 wp 散布	3	1	0.04	0.04	0.053	0.053
					0.027	0.027	0.013	0.013
							0.020	0.020
							0.046	0.046
							<0.007	<0.007
							0.013	0.013
							0.013	0.013
							0.013	0.013
							0.013	0.013
							0.040	0.040
きゅうり [施設] (果実) 1984年度	1	100 WP 散布	3	1	0.033	0.027	0.046	0.046
				3	0.020	0.020	0.027	0.027
			5	1	0.053	0.046	0.053	0.046
				3	0.027	0.027	0.033	0.027

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		3	1 3	0.033	0.027	0.020	0.020
					0.020	0.013	0.020	0.013
					0.027	0.027	0.040	0.040
			5	1 3	0.013	0.013	0.027	0.020
きゅうり [施設] (果実) 2015年度	4	79.5~139 WP 散布	7	1	/	/	0.01	0.01
					/	/	<0.01	<0.01
					/	/	0.02	0.02
					/	/	0.04	0.04
かぼちゃ [露地] (果実) 1990年度	1	125 WP 散布	5 ^a	1	0.013	0.013	<0.007	<0.007
	1			7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1	77.5~100 WP 散布	4	7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1			14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
かぼちゃ [露地] (果実) 1991年度	1	77.5~100 WP 散布	4	21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1			7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1	75 WP 散布	5	1	<0.007	<0.007	<0.004	<0.004
	1			3	<0.007	<0.007	<0.004	<0.004
すいか [施設] (果肉) 1984年度	1	75 WP 散布	5	1	<0.007	<0.007	<0.004	<0.004
	1			3	<0.007	<0.007	<0.004	<0.004
メロン [施設] (果肉) 1986年度	1	75 WP 散布	5	1	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1			3	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1	75 WP 散布	5	7	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1			1	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
温州みかん [露地] (果肉) 1974年度	1	2,500 SL	1	3	0.10	0.09	0.12	0.12
	1	5,000 SL	1	8	0.04	0.03	0.07	0.07
	1	267 WP×2 散布 1,000 WP×1 散布	3	13	<0.02	<0.02	0.05	0.05
	1			18	0.07	0.07	<0.04	<0.04
	1	267 WP×2 散布 1,000 WP×1 散布	3	3	<0.02	<0.02	0.05	0.04
	1			8	<0.02	<0.02	0.04	0.04
	1	267 WP×2 散布 1,000 WP×1 散布	3	15	<0.02	<0.02	0.04	0.04
	1			18	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
温州みかん [露地] (果肉)	1	267 WP×2 散布 1,000 WP×1 散布	3	7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				28	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1983年度	1	333 WP×2 散布 1,250 WP×1 散布	3	7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				28	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
温州みかん [施設] (果肉) 1990年度	1	1,250 SL 散布	2	7	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	4		<0.007	<0.007	<0.006	<0.006		
1990年度	1	1,250 SL 散布	2	7	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	4		<0.007	<0.007	<0.006	<0.006		
温州みかん [施設] (果肉) 1991年度	1	500 SL 散布	5	7	0.020	0.020	0.02	0.02
	4	0.033	0.027	<0.02	<0.02			
1991年度	1	625 SL 散布	5	7	0.013	0.013	0.02	0.02
	4	0.027	0.027	<0.02	<0.02			
温州みかん [施設] (果肉) 2000年度	1	500 SL 散布	3	1	0.04	0.04	<0.02	<0.02
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		3	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
3	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
温州みかん [施設] (果肉) 2005年度	1	419 SC 散布	3	1	0.09	0.09	<0.04	<0.04
				7	0.05	0.05	<0.04	<0.04
				21	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		3	1	0.05	0.05	<0.04	<0.04
7	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04				
21	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04				
温州みかん [施設] (果肉) 2006年度	1	419 SC 散布	3	1			0.09	0.09
				7			0.09	0.08
				21			0.07	0.06
	1		3	1			0.06	0.06
	7				<0.04	<0.04		
	21				<0.04	<0.04		
	1		3	1			0.08	0.07
	7				0.06	0.06		
21			0.04	0.04				
1	3	1			0.13	0.12		
7			0.11	0.11				
21			0.04	0.04				
温州みかん [施設] (果肉) 2007年度	1	523 SC 散布	3	1			0.08	0.08
				7			0.13	0.12
				21			0.06	0.06
	1		3	1			0.08	0.08
7			0.07	0.06				
21			<0.04	<0.04				
温州みかん [露地] (果皮) 1974年度	1	2,500 SL 散布	1	3	0.20	0.20	1.86	1.79
				8	0.27	0.20	0.73	0.66
				13	0.27	0.27	0.73	0.66
				18	0.27	0.20	0.33	0.33

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イミノクタジン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
	1	5,000 SL 散布	1	3	0.53	0.53	1.00	0.93	
				8	0.86	0.86	1.39	1.33	
				13	0.60	0.53	1.00	0.93	
				18	0.60	0.53	0.73	0.66	
温州みかん [露地] (果皮) 1983年度	1	267 WP×2 散布 1,000 WP×1 散布	3	7	0.896	0.890	0.82	0.81	
				14	0.558	0.558	0.63	0.62	
				21	0.684	0.664	0.89	0.88	
				28	0.604	0.584	0.48	0.48	
	1	333 WP×2 散布 1,250 WP×1 散布	3	7	0.677	0.664	0.58	0.54	
				14	0.465	0.452	0.51	0.48	
				21	0.325	0.319	0.37	0.31	
				28	0.212	0.206	0.21	0.19	
温州みかん [施設] (果皮) 1990年度	1	1,250 SL 散布	2	7	2.57	2.56	2.71	2.70	
				4	1.90	1.87	2.37	2.35	
	1		2	7	1.42	1.42	1.75	1.74	
				4	1.55	1.51	1.65	1.64	
温州みかん [施設] (果皮) 1991年度	1	500 SL 散布	5	7	2.59	2.55	2.3	2.2	
				4	2.05	1.99	2.1	2.1	
	1	625 SL 散布	5	7	1.32	1.29	1.4	1.4	
				4	1.33	1.30	1.2	1.1	
温州みかん [施設] (果皮) 2000年度	1	500 SL 散布	3	1	2.09	2.04	2.24	2.15	
				3	2.29	2.17	2.14	2.12	
				7	1.67	1.61	1.63	1.56	
	1		3	1	0.98	0.96	1.45	1.44	
				3	0.69	0.68	1.19	1.18	
				7	0.52	0.52	0.99	0.98	
温州みかん [施設] (果皮) 2005年度	1	419 SC 散布	3	1	2.64	2.59	1.15	1.12	
				7	1.26	1.26	1.45	1.37	
				21	0.91	0.90	0.61	0.61	
	1	576 SC 散布	3	1	1.33	1.28	0.22	0.21	
				7	0.59	0.58	0.11	0.10	
				21	0.55	0.55	0.09	0.09	
温州みかん [施設] (果皮) 2006年度	1	419 SC 散布	3	1			1.34	1.30	
				7			1.22	1.22	
				21			1.22	1.14	
	1		3	1			0.83	0.80	
				7			0.74	0.71	
				21			0.42	0.41	
	1		3	1			0.62	0.60	
				7			0.69	0.68	
				21			0.54	0.53	
	1		523 SC 散布	3	1			0.71	0.70
					7			0.72	0.72
					21			0.92	0.91

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設] (果皮) 2007年度	1	523 ^{SC} 散布	3	1			2.80	2.75
				7			1.56	1.52
				21			1.02	1.00
	1		3	1			1.59	1.48
				7			0.67	0.64
				21			0.61	0.60
なつみかん [露地] (果肉) 1983年度	1	1,250 ^{SL} 散布	1	7	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				28	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
	1		1	7	0.007	0.007	0.007	0.007
				14	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				28	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
なつみかん [露地] (果肉) 1989年度	1	1,000 ^{SL} 散布	2	7	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				14	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
	1	1,250 ^{SL} 散布	2	7	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
				14	<0.007	<0.007	<0.006	<0.006
なつみかん [露地] (果肉) 1992年度	1	500 ^{SL} 散布	3	7	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
				14	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1	625 ^{SL} 散布	3	7	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
				14	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
なつみかん [露地] (果皮) 1983年度	1	1,250 ^{SL} 散布	1	7	0.07	0.07	0.11	0.11
				14	0.02	0.02	0.07	0.07
				21	0.04	0.04	0.07	0.05
				28	0.05	0.05	0.09	0.08
	1		1	7	0.33	0.32	0.28	0.28
				14	0.25	0.24	0.27	0.24
				21	0.17	0.16	0.12	0.11
				28	0.09	0.08	0.14	0.12
なつみかん [露地] (果皮) 1989年度	1	1,000 ^{SL} 散布	2	7	0.99	0.98	1.03	1.02
				14	0.65	0.65	0.64	0.64
	1	1,250 ^{SL} 散布	2	7	0.80	0.76	0.82	0.82
				14	0.66	0.64	0.70	0.69
なつみかん [露地] (果皮) 1990年度	1	1,000 ^{SL}	2	7			0.31	0.31
				14			0.29	0.29
	1		2	7			0.68	0.66
				14			0.74	0.72
	1		2	7			0.86	0.84
				14			0.81	0.81

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	1,250 SL	2	7 14			0.74 0.80	0.73 0.78
	1		2	7 14			0.99 0.97	0.97 0.96
	1		2	7 14			1.06 0.68	1.04 0.66
	1		2	7 14			0.82 0.67	0.80 0.66
	1		2	7 14			0.58 0.42	0.55 0.40
	1		2	7 14				
なつみかん [露地] (果皮) 1992年度	1	500 SL 散布	3	7 14	0.78 0.31	0.74 0.31	0.7 0.4	0.6 0.3
	1	625 SL 散布	3	7 14	0.42 0.11	0.42 0.10	0.3 0.3	0.3 0.3
なつみかん [露地] (果実全体) 2003年度	1	619 SL 散布	2	1 7 21	0.37 0.13 0.02	0.36 0.13 0.02	0.19 0.11 0.07	0.18 0.11 0.07
	1	500 SL 散布	2	1 7 21	0.40 0.31 0.13	0.39 0.30 0.13	0.28 0.24 0.12	0.28 0.24 0.12
なつみかん [露地] (果実全体) 2004年度	1	800 WP 散布	2	1 3 21	0.16 0.16 0.05	0.16 0.16 0.05	0.24 0.21 0.07	0.24 0.21 0.07
	1	427 WP 散布	2	1 3 21	0.06 0.07 <0.05	0.06 0.07 <0.05	0.17 0.13 <0.05	0.16 0.12 <0.05
なつみかん [露地] (果実全体) 2005年度	1	419 SC 散布	2	1 7 21	0.48 0.13 0.15	0.46 0.13 0.14	0.11 0.08 0.06	0.11 0.08 0.06
	1		2	1 7 21	0.30 0.17 0.15	0.30 0.17 0.15	0.20 0.13 0.09	0.19 0.12 0.08
ゆず [露地] (果実全体) 2003年度	1	500 SL 散布	2	1 3 21			0.11 0.09 0.05	0.10 0.09 0.05
	1	1,050~1,400 SL 散布	2	1 3 21			0.47 0.37 0.15	0.46 0.37 0.14
すだち [露地] (果実全体) 2003年度	1	625 SL 散布	2	1 3 21			0.44 0.25 <0.05	0.43 0.24 <0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すだち [露地] (果実全体) 2003年度	1	267 ^{WP} 散布	2	1 3 21			0.12 0.11 0.09	0.12 0.10 0.09
すだち [露地] (果実全体) 2005年度	1	523 ^{SC} 散布	2	1 14 28			0.19 0.05 0.06	0.18 0.04 0.05
かぼす [露地] (果実全体) 2003年度	1	750 ^{SL} 散布	2	1 3 21			0.21 0.16 0.06	0.21 0.15 0.06
かぼす [露地] (果実全体) 2003年度	1	427 ^{WP} 散布	2	1 3 21			0.12 <0.05 <0.05	0.12 <0.05 <0.05
かぼす [露地] (果実全体) 2005年度	1	670 ^{SC} 散布	2	1 13 28			0.08 <0.04 <0.04	0.08 <0.04 <0.04
りんご [露地] (果実) 1979年度	1	250~1,250 ^{SL} ×2 散布 3%原液 ^{EM} ×1 塗布	3	189	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			182	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
りんご [露地] (果実) 1979年度	1	250~1,250 ^{SL} ×2 散布 3%原液 ^{EM} ×1 塗布 625 ^{SL} ×8 散布	11 ^a	14 30 50	0.13 0.09 0.05	0.13 0.09 0.05	0.09 0.05 0.05	0.09 0.05 0.04
	1			14 28 43	0.02 0.07 0.09	0.02 0.07 0.09	0.04 0.07 0.09	0.04 0.07 0.09
りんご [露地] (果実) 1983年度	1	3%原液 ^{EM} ×1 樹幹塗布 1,250 ^{SL} ×4 散布	5	30 45 60	0.120 0.113 0.093	0.120 0.106 0.093	0.053 0.100 0.093	0.053 0.100 0.080
	1			30 45 60	0.080 0.033 0.040	0.080 0.027 0.040	0.046 0.046 0.020	0.040 0.040 0.013
りんご [露地] (果実)	1	750 ^{SL} ×3 散布 3%原液 ^{EM} ×1 塗布	4	147	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1986年度	1	1,250 SL ×3 散布 3%原液 EM ×1 塗布	4	171	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1	750 SL×3 散布 1,250 SL×3 散布	6	30 46 60	0.040 0.027 0.020	0.040 0.027 0.020	0.07 0.05 0.02	0.07 0.04 0.02
	1	1,250 SL 散布	6	30 45 60	0.066 0.046 0.027	0.066 0.040 0.027	0.07 0.05 0.02	0.07 0.05 0.02
りんご [露地] (果実) 1987年度	1	1,000 SL 散布	5	30 40	<0.007 <0.007	<0.007 <0.007	0.03 <0.02	0.03 <0.02
	1	1,170 SL 散布	5	30 45	0.013 0.020	0.013 0.013	0.03 0.02	0.03 0.02
りんご [露地] (果実) 1989年度	1	1,000 SL 散布	5	21 31	0.066 0.060	0.066 0.053	0.05 0.04	0.04 0.04
	1			21 30	0.013 0.007	0.013 0.007	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
	1		5	21 30			0.08 0.06	0.08 0.06
	1		5	21 30			0.03 0.02	0.03 0.02
	1	1,170 SL 散布	5	21 30			0.08 0.06	0.08 0.05
	1			20 30			0.04 0.02	0.04 0.02
りんご [露地] (果実) 1990年度	1	1,000 SL 散布	5	20 30			0.02 <0.02	0.02 <0.02
りんご [露地] (果実) 1991年度	1	1,000 SL 散布	5	21 30			0.03 <0.02	0.03 <0.02
	1			21 30			<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
	1			21 30			<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
りんご [露地] (果実) 1995年度	1	1,750 SL ×3 芽出期散布 原液 EM ×1 樹幹塗布 833 SL ×3 散布	7	7 14	0.100 0.060	0.100 0.053	0.100 0.053	0.093 0.053

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	3,000 SL ×3 芽出期散布 原液 EM ×1 樹幹塗布 1,000SL ×3 散布	7	7 14	0.080 0.033	0.080 0.027	0.066 0.033	0.066 0.027
りんご [露地] (果実) 2003年度	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 1,000 SL ×3 散布	8	1 3 7 21	0.12 0.12 0.03 0.05	0.12 0.12 0.03 0.05	0.22 0.16 0.08 0.04	0.22 0.16 0.08 0.04
	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1	0.10	0.10	0.13	0.12
	3			0.08	0.08	0.13	0.12	
	7			0.08	0.08	0.06	0.06	
	21			0.02	0.02	0.06	0.05	
	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.22	0.22
3					0.16	0.15		
7					0.12	0.12		
21					0.09	0.08		
1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.22	0.22	
3					0.14	0.14		
7					0.13	0.13		
21					0.04	0.04		
りんご [露地] (果実) 2005年度	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.07	0.07
	3					0.06	0.06	
	7					0.03	0.03	
	21					<0.02	<0.02	
1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.03	0.03	
3					<0.02	<0.02		
7					<0.02	<0.02		
21					<0.02	<0.02		
りんご [露地] (果実) 2006年度	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.24	0.22
	3					0.10	0.10	
	7					0.10	0.10	
	21					0.03	0.02	
1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 833 SL ×3 散布	8	1			0.21	0.20	
3					0.11	0.10		
7					0.09	0.08		
21					0.06	0.05		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地] (果実) 2003年度	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 560 WP ×3 散布	8	1 3 14	0.11 0.09 0.08	0.11 0.09 0.08	0.08 0.10 0.06	0.08 0.10 0.04
	1	1,500 SL ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 467 WP ×3 散布	8	1 3 14	0.05 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02	0.05 0.05 0.02	0.04 0.04 0.02
	1		8	1 3 14	/	/	0.08 0.04 0.04	0.08 0.04 0.04
	1		8	1 3 14	/	/	0.08 0.02 <0.02	0.08 0.02 <0.02
りんご [露地] (果実) 1986年度	1	2,800 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×1 塗布 2,000 WP* ×3 散布	7	30 45 60	0.011 0.005 <0.003	0.011 0.005 <0.003	0.02 <0.02 <0.02	0.02 <0.02 <0.02
	1	4,000 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×1 塗布 2,000 WP* ×3 散布	7	30 45 60	0.008 0.003 <0.003	0.008 0.003 <0.003	0.02 0.02 <0.02	0.02 0.02 <0.02
りんご [露地] (果実) 1995年度	1	2,800 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	14 21	0.043 0.032	0.043 0.029	0.061 0.053	0.059 0.051
りんご [露地] (果実) 1995年度	1	4,000 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	14 21	0.021 0.024	0.021 0.024	0.019 0.024	0.016 0.021

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご [露地] (果実) 1996年度	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 1,800 SC* ×3 散布	8	3 7 14	0.16 0.18 0.07	0.16 0.18 0.07	0.090 0.133 0.093	0.088 0.128 0.090
	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 1,800 SC* ×3 散布	8	3 7 14	0.17 0.11 0.07	0.16 0.10 0.07	0.210 0.117 0.088	0.200 0.112 0.085
りんご [露地] (果実) 2003年度	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,400 SC* ×3 散布	8	1 3 7 21	0.15 0.12 0.12 0.10	0.15 0.12 0.12 0.10	0.13 0.11 0.10 0.08	0.12 0.10 0.10 0.08
	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 1,500 SC* ×3 散布	8	1 3 7 21	0.16 0.13 0.08 0.05	0.16 0.13 0.08 0.04	0.21 0.14 0.10 0.07	0.20 0.14 0.10 0.06
	1			1 3 7 21	/	/	0.24 0.13 0.10 0.03	0.24 0.13 0.10 0.02
	1			1 3 7 21	/	/	0.23 0.22 0.12 0.09	0.22 0.22 0.12 0.08
	1			1 3 7 21	/	/	0.06 0.12 0.06 0.04	0.06 0.12 0.06 0.04
	1	1,500 SC* ×3 散布	8	1 3 7 21	/	/	0.18 0.22 0.11 0.06	0.18 0.22 0.11 0.06
りんご [露地] (果実) 2006年度	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布	8	1 3 7 21	/	/	0.14 0.14 0.10 0.05	0.12 0.14 0.10 0.05

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	1,800 SC* ×3 散布	8	1			0.15	0.15
				3			0.17	0.17
				7			0.09	0.08
				21			0.06	0.06
りんご [露地] (果実) 2007年度	1	1,800 SC* ×3 散布 3%原液 EM ×2 塗布 1,500 SC* ×3 散布	8	1			0.24	0.24
				3			0.18	0.18
				7			0.08	0.08
				21			0.07	0.06
	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	1			0.14	0.14
				3			0.15	0.15
				7			0.18	0.18
				21			0.11	0.11
りんご [露地] (果実) 2004年度	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	1			0.05	0.04
				3			0.03	0.03
				7			0.05	0.03
				21			<0.02	<0.02
	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	1			0.27	0.26
				3			0.19	0.19
				7			0.18	0.18
				21			0.06	0.06
りんご [露地] (果実) 2005年度	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	1			0.03	0.03
				3			0.05	0.04
				7			<0.02	<0.02
				21			<0.02	<0.02
りんご [露地] (果実) 2006年度	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布 2,000 WP* ×3 散布	8	1			0.17	0.17
				3			0.12	0.11
				7			0.08	0.08
				21			0.09	0.08
	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布	8	1			0.21	0.20
				3			0.26	0.26
				7			0.25	0.25
				21			0.08	0.08
りんご [露地] (果実) 2007年度	1	2,400 WP* ×3 散布 3%原液 EM ×2 樹幹塗布	8	1			0.10	0.10
				3			0.10	0.10
				7			0.08	0.08
				21			0.05	0.04
	1		8	1			0.21	0.20

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		2,000 WP* ×3 散布		3 7 21	/	/	0.17 0.11 0.04	0.16 0.10 0.04
なし [露地] (果実) 1985年度	1	350 WP 散布	5	14 28 45	0.120 0.073 0.007	0.120 0.073 0.007	0.12 0.07 <0.02	0.12 0.07 <0.02
なし [露地] (果実) 1985年度	1	245 WP 散布	5	14 28 45	0.053 0.033 0.100	0.053 0.033 0.093	0.06 0.03 0.08	0.06 0.03 0.08
なし [露地] (果実) 1987年度	1	2,500 SL 散布	1	158	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	1		1	153	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
なし [露地] (果実) 1988年度	1	1% EM 塗布	2	113	/	/	<0.02	<0.02
	1		2	62	/	/	<0.02	<0.02
なし [露地] (果実) 1988年度	1	2,500 SL ×1 散布 1% EM×2 塗布 133 WP×3 散布	6	14	0.040	0.040	0.05	0.04
				21	0.033	0.027	0.05	0.05
				30	0.027	0.027	0.03	0.03
	1	2,500 SL ×1 散布 1% EM×2 塗布 167 WP×3 散布	6	14	0.046	0.046	0.06	0.05
				21	0.027	0.027	0.05	0.04
				30	0.027	0.027	0.03	0.03
	1	1,250 SL ×1 散布 1% EM×2 塗布 133 WP×3 散布	6	14	0.033	0.033	0.06	0.05
				21	0.013	0.013	0.02	0.02
				30	0.013	0.013	0.03	0.02
なし [露地] (果実) 1988~1989年度	1	2,500 SL ×1 休眠期散布 1% EM ×1 樹幹塗布 500 WP ×3 散布	5	21	0.126	0.120	0.086	0.080
				30	0.066	0.066	0.040	0.040
	1		5	21	0.080	0.080	0.033	0.033
				30	0.013	0.013	0.007	0.007
				45	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
なし [露地] (果実)	1	2,500 SL ×1 休眠期散布 1% EM	5	21	0.173	0.173	0.179	0.173
				30	0.066	0.060	0.086	0.086
				45	0.053	0.046	0.020	0.020

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1990年度	1	×1 樹幹塗布 500 ^{WP} ×3 散布	5	21	0.139	0.139	0.173	0.173
				30	0.080	0.080	0.066	0.066
				45	0.033	0.033	0.013	0.013
なし [露地] (果実) 1992年度	1	2,500 ^{SL} ×1 散布	6	30 44	/	/	0.06 0.03	0.06 0.03
	1	1% ^{EM} ×2 塗布 350 ^{WP} ×3 散布	6	30 45	/	/	0.05 0.02	0.05 0.02
西洋なし [露地] (果実) 1991年度	1	833 ^{SL} 散布	2	30	0.033	0.027	0.03	0.03
	45			0.007	0.007	0.02	0.02	
1991年度	1	833 ^{SL} 散布	2	60	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
	30			0.013	0.013	0.02	0.02	
1991年度	1	833 ^{SL} 散布	2	45	0.007	0.007	<0.02	<0.02
	60			<0.007	<0.007	<0.02	<0.02	
西洋なし [露地] (果実) 1992年度	1	2,500 ^{SL} ×1 散布 3%原液 ^{EM} ×2 塗布 833 ^{SL} ×3 散布	6	30	0.040	0.040	0.033	0.027
	1	3,500 ^{SL} ×1 散布 3%原液 ^{EM} ×2 塗布 1,170 ^{SL} ×3 散布		45	0.013	0.013	0.020	0.020
60				0.007	0.007	0.020	0.020	
1992年度	1	3,500 ^{SL} ×1 散布 3%原液 ^{EM} ×2 塗布 1,170 ^{SL} ×3 散布	6	30	0.020	0.013	0.060	0.053
	45			0.007	0.007	0.020	0.020	
1992年度	1	1,170 ^{SL} ×3 散布	6	60	0.007	0.007	0.013	0.013
	1			250 ^{WP} 散布	3	7	<0.007	<0.007
1983年度	1	250 ^{WP} 散布	3			14	<0.007	<0.007
	21			<0.007	<0.007	<0.02	<0.02	
1983年度	1	400 ^{WP} 散布	3	7	<0.007	<0.007	0.02	0.02
	1			400 ^{WP} 散布	3	14	<0.007	<0.007
1983年度	1	400 ^{WP} 散布	3			21	<0.007	<0.007
	1988年度			1	625 ^{SL} 樹枝休眠期散布	1	149	<0.007
1		1	118	<0.007		<0.007	<0.02	<0.02
もも [露地] (果皮) 1988年度	1	250 ^{WP} 散布	3	7	0.465	0.452	0.63	0.62
				14	0.246	0.239	0.64	0.57
				21	0.100	0.093	0.13	0.13

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1983年度	1	400 WP 散布	3	7	0.604	0.584	0.46	0.46
				14	0.325	0.319	0.42	0.42
				21	0.286	0.279	0.36	0.35
もも [露地] (果皮) 1988年度	1	625 SL 樹枝休眠期散布	1	149	0.007	0.007	0.02	0.02
	1		1	118	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
うめ [露地] (果実) 1988年度	1	250 WP 散布	1	14	0.066	0.066	0.09	0.09
				21	0.027	0.027	0.03	0.03
	1		1	28	0.053	0.053	0.05	0.05
				45	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
ぶどう(小粒種) [露地] (果実) 1981年度	1	2,500 SL×1 375 SL×7 散布	8	14	0.23	0.17	0.21	0.21
				21	0.10	0.07	0.21	0.20
				30	0.08	0.08	0.10	0.09
		2,500 SL 散布	1	103	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
ぶどう(大粒種) [露地] (果実) 1981年度	1	2,500 SL×1 300 SL×7 散布	8	14	0.40	0.40	0.43	0.41
				21	0.27	0.24	0.37	0.37
				31	0.29	0.27	0.19	0.19
		2,500 SL 散布	1	147	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
ぶどう(小粒種) [露地] (果実) 1983年度	1	375 SL 散布	4	30	0.252	0.239	0.43	0.43
				45	0.093	0.093	0.13	0.13
				60	0.007	0.007	<0.02	<0.02
	1		4	30	0.153	0.146	0.31	0.31
		44	0.086	0.080	0.18	0.17		
		58	0.013	0.013	0.05	0.05		
ぶどう(小粒種) [施設] (果実) 1992年度	1	375 SL×2 750 SL×2 散布	4	60	0.153	0.153	0.10	0.09
	75			0.020	0.013	0.02	0.02	
	1		4	60	0.027	0.027	0.05	0.05
				75	<0.007	<0.007	<0.02	<0.02
ぶどう(大粒種) [施設] (果実) 2007年度	1	625 SL 散布	2	45	0.34	0.34	0.25	0.24
				60	0.19	0.19	0.16	0.15
				70	0.13	0.12	0.12	0.12
ぶどう(大粒種) [施設] (果実) 2017年度	1	2,670 SL×1 833 SL×2 散布	3	45			0.15	0.14
				60			0.10	0.10
				75			0.03	0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イミノクタジン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう(小粒種) [施設] (果実) 2017年度	1	3,330 SL×1 833 SL×2 散布	3	45	/	/	0.39	0.38
				60			0.40	0.40
				75			<0.01	<0.01
かき [露地] (果実) 1990年度	1	200 WP 散布	3	21	<0.007	<0.007	<0.007	<0.007
				30	<0.007	<0.007	<0.007	
				45	<0.007	<0.007	<0.007	
				60	<0.007	<0.007	<0.007	
	1	250 WP 散布	3	22	0.066	0.066	0.013	0.013
				30	0.033	0.033	<0.007	<0.007
かき [露地] (果実) 2007年度	1	350 WP 散布	3	14	0.04	0.04	<0.02	<0.02
				21	0.06	0.06	<0.02	<0.02
				28	0.03	0.03	<0.02	<0.02
	1		3	14	0.05	0.05	0.03	0.03
				21	0.03	0.03	<0.02	<0.02
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
くり [露地] (果実) 1983年度	1	3 g ai/ 樹 塗布	2	106	<0.02	<0.02	<0.007	<0.007
				113	<0.02	<0.02	<0.007	<0.007
茶 [露地] (製茶) 1981年度	1	100 WP 散布	3 ^a	14	0.25	0.21	0.25	0.23
				21	0.03	0.03	0.02	0.02
	1		3 ^a	14	0.25	0.24	0.27	0.24
茶 [露地] (荒茶) 1987年度	1	1,000 SL 散布	3 ^a	40	0.09	0.09	0.05	0.05
				50	0.02	0.02	0.04	0.03
	1		3 ^a	40	0.06	0.05	0.03	0.03
				50	0.02	0.02	0.02	0.02
茶 [露地] (荒茶) 1992年度	1	100 WP 散布	3 ^a	14	/	/	0.08	0.08
				21			<0.04	<0.04
				14			0.14	0.14
茶 [露地] (荒茶) 1993年度	1	100 WP 散布	3 ^a	21	/	/	0.10	0.08
				14			0.13	0.12
				21			0.04	0.04

1 注) ・試験にはD:粉剤、SL:液剤、SC:フロアブル、WP:水和剤、EM:塗布剤が用いられた。
 2 ・イミノクタジンアルベシル酸塩が用いられた場合は剤型に*を付した。
 3 ・イミノクタジン酢酸塩、イミノクタジンアルベシル酸塩及びイミノクタジンの含量をイミノク
 4 タジンに換算した。
 5 ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。
 6 ・農薬の使用回数及び使用時期(PHI)が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合
 7 は、回数又はPHIに^aを付した。
 8

1 ② 代謝/分解物 K

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					K			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり [施設] (果実) 2015年度	4	79.5~139 WP 散布	7	1	/	/	<0.01	<0.01
					/	/	<0.01	<0.01
					/	/	<0.01	<0.01
					/	/	<0.01	<0.01
ぶどう(大粒種) [施設] (果実) 2017年度	1	2,670 SL×1 833 SL×2 散布	3	45 60 75	/	/	0.10	0.10
					/	/	0.07	0.07
					/	/	0.02	0.02
ぶどう(小粒種) [施設] (果実) 2017年度	1	3,330 SL×1 833 SL×2 散布	3	45 60 75	/	/	0.09	0.09
					/	/	0.07	0.07
					/	/	<0.01	<0.01

注) ・試験には SL:液剤、WP:水和剤が用いられた。
 ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

2
3
4
5

- 1 <参照>
- 2 1 諮問書(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号)
- 3 2 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改
- 4 正について:食品安全委員会農薬専門調査会第1回会合資料6及び参考資料1~6
- 5 3 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
- 6 (平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号)
- 7 4 農薬抄録 イミノクタジン酢酸塩(殺菌剤)(平成21年6月1日改訂):日本曹
- 8 達株式会社、未公表
- 9 5 食品健康影響評価について(平成22年1月25日付け厚生労働省発食安0125第2
- 10 号)
- 11 6 食品健康影響評価について(平成25年4月9日付け厚生労働省発食安0409第1
- 12 号)
- 13 7 農薬抄録 イミノクタジン酢酸塩(殺菌剤)(平成30年6月15日改訂):日本
- 14 曹達株式会社、一部公表予定
- 15 8 イミノクタジンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出についてのコメント回
- 16 答(イミノクタジン酢酸塩)(平成30年2月28日):日本曹達株式会社、未公
- 17 表