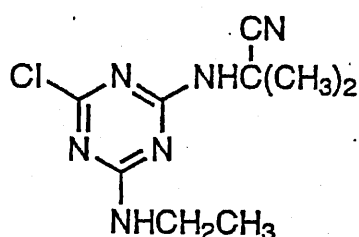


1. シアナジン

1. 品目名 シアナジン (Cyanazine)

2. 用途 除草剤 (トリアジン系)

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_9H_{13}ClN_6$

分子量 : 240.7

水溶解度 : 171mg/L(25°C)

分配係数 : $\log P_{ow}=2.1$

蒸気圧 : 2×10^{-4} mPa(20°C)

(Pesticide Manual第11版より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

ラットを用いた経口(5mg/kg)投与による試験において、血漿中濃度の T_{max} は2.7~3.6時間、 C_{max} は1.11~1.34 μ g eq./g、 $T_{1/2}$ は46~52時間と考えられる。

投与96時間後の組織内濃度は全血、肝、腎、甲状腺、副腎で比較的高く、0.637~0.751, 0.467~0.630, 0.507~0.597, 1.060~1.457, 0.584~0.853 μ g eq./gである。なお、血漿中濃度は0.069~0.082 μ g eq./gである。投与96時間後までに尿中に31~33%、糞中に56~72%排泄され、胆汁排泄試験で胆汁中には、56~62%排泄され、吸収率は85~89%と考えられる。

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

(2) 植物

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

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

小麦を用いた代謝試験において、土壌処理110日後で残留放射能は、穀粒中

で0.04~0.10ppmである。

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

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

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで1,028~1,242mg/kg, ラットで306~367mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

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

CDラットを用いた混餌(1, 5, 25, 50ppm)投与による24カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、50ppm投与群の雄で死亡の増加、25ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で乳腺腫瘍の早期発現が認められる。本試験における無毒性量は5ppm(0.198mg/kg/day)と考えられる。本試験で認められた乳腺腫瘍の早期発現に関し、追加実施された卵巢摘出SDラットを用いた経口(25, 50, 100mg/kg)投与の4日間のエストロゲン及び抗エストロゲン様活性に関する試験(投与期間中コーン油または17β-エストラジオール(2μg/rat)を3日間皮下投与)において、エストラジオール同時投与群の100mg/kg群で膺の角化細胞数の減少が認められる。従って、本薬は、エストロゲン作用は認められないが、軽微な抗エストロゲン様活性を持つ可能性が示唆されるが、この作用は高用量域でかつ弱い作用にとどまるものである。以上のことから、ラットで認められた乳腺腫瘍の早期発現は変異原性試験の

結果を加味し、非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

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

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

(3) 繁殖試験

Long Evansラットを用いた混餌 (3, 9, 27, 81ppm) 投与による3世代繁殖試験において、親動物では、81ppm投与群のF₂及びF₃の雄並びにF₁及びF₂の雌に体重増加抑制が認められる。児動物では、81ppm投与群の雌に脳比重量の増加及び腎比重量の減少が認められる。本試験における無毒性量は27ppm (1.35mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

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

ニュージージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (1.0, 2.0, 4.0mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では、4.0mg/kg投与群で全胚吸収、2.0mg/kg以上投与群で体重増加抑制 (2.0mg/kg投与群のみ)、摂餌量の減少、死亡 (2.0mg/kg投与群のみ)、流産が認められる。胎児動物では本薬投与に関連する影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物では、1.0mg/kg/day、胎児動物では4.0mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、Rec-assay、酵母を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球初代培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験、ラット精母細胞を用いた不定期DNA合成試験、マウスを用いた優性致死試験、雄マウスを用いた宿主経路試験の結果はいずれも陰性と考えられる。マウスリンパ腫

細胞を用いた遺伝子突然変異試験，ラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験の結果は陽性と考えられるが，充分高用量まで試験されたラット肝を用いた不定期DNA合成試験及びマウスを用いた染色体異常試験がともに陰性であったことから，生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め別添1に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ，次のように評価する。

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

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。

各農産物について基準値案の上限まで本農薬が残留していると仮定した場合，国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比率は57.9%以下である。

(別添1)

＜代謝分解試験一覧表＞

資料No	試験の種類	供試動植物等	投与方法・処理量	試験機関 (報告年)
M-1	動物体内	ラット	経口 0.8～1.22mg/匹 1回 (約 3.2～ 6.1mg/kgに相当) 経口 12.5mg/匹 4回 (約50.0～62.5mg/kgに相当)	トースタル研究所 (英国) 1970年
M-2	動物体内	ラット	経口 1.0～6.4 mg/匹 1回 (約 4.0～32.0mg/kgに相当) 経口 12.5mg/匹 4回 (約50.0～62.5mg/kgに相当)	トースタル研究所 (英国) 1972年
M-3	動物体内	ラット	経口 50mg/kg 1回 経口 5mg/kg 1回 経口 30mg/kg 1回 経口 5mg/kg 15回	ハーゼルトヨーロッパ (英国) 1995年
参考 4	代謝物の作物残留	アスパラガス (可食部)	50%水和剤を200g/10aの割合で 1回 土壌処理	セルジャパン (株) 掛川研究所 1993年

＜毒性試験一覧表＞

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	投与 方法	試験機関 (報告年)
1	急性毒性 (7日間観察)	マウス	経口	静岡薬大 (1973)
1-2		ラット	経口	
2		マウス	皮下	
2-2		ラット	皮下	
3		マウス	腹腔内	
3-2		ラット	腹腔内	
4		マウス	経皮	昭和大 (1976)
4-2		ラット	経皮	
5		マウス	吸入	
参考 1-1	代謝物の毒性 (代謝物 G)	ラット	経口	トスター 研究所 (1970)
参考 1-2	代謝物の毒性 (代謝物 AD)	ラット	経口	
6	急性毒性 (14日間観察)	ラット	吸入	ウエスター (1983)
7	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	飼料 混入	慶応大学 佐々木研 日本実験 医学研 (1979)
8	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	飼料 混入	トスター 研究所 (1968)
9	a) 亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	飼料 混入	トスター 研究所 (1968)
	b) 腎機能影響 (1) 水分負荷 1回投与後5時間	ラット	腹腔内	
	(2) 塩分負荷 1回投与後5時間	ラット	腹腔内	
	(3) カラジニル比較 1回投与後5時間	ラット	経口	
	(4) 週間毒性	ラット	飼料 混入	

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	投与 方法	試験機関 (報告年)
10 GLP	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	飼料 混入	デュボノ・ヘス ケル研究所 (1989)
11 GLP	亜急性毒性 (3ヶ月)	マウス	飼料 混入	食品農薬 安全性 評価センター (1994)
12	亜急性毒性 (3ヶ月)	イヌ	経口 投与	トシター 研究所 (1968)
13	亜急性毒性 (3ヶ月)	マウス	飼料 混入	トシター 研究所 (1980)
参考 2-1	代謝物亜急性毒 性 (13週間)	ラット	飼料 混入	トシター 研究所 (1970)
参考 2-2	代謝物亜急性毒 性 (13週間)	ラット	飼料 混入	トシター 研究所 (1970)
14	慢性毒性/ 発がん性 (24ヶ月)	ラット	飼料 混入	トシター 研究所 (1970) 癌研究所 順天堂大 (1978)
15 GLP	慢性毒性/ 発がん性 (24ヶ月)	ラット	飼料 混入	デュボノ・ヘス ケル研究所 (1990)
16	慢性毒性 (24ヶ月)	イヌ	経口 投与	トシター 研究所 (1970) 癌研究所 順天堂大 (1978)
17	慢性毒性 (24ヶ月)	ラット	飼料 混入	トシター 研究所 (1973)
17-2	発がん性 (24ヶ月)	マウス	飼料 混入	シタイン・ホ ー研究所 (1981)

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試生物	投与 方法	試験機関 (報告年)
18	繁殖試験 (3世代)	ラット	飼料 混入	ハイン 研究所 (1969)
19	催奇形性試験 妊娠 6~19 日 投与	ラット	経口	食品農医 薬安全性 評価センター (1981)
20	催奇形性試験 妊娠 6~18 日 投与	ウサギ	経口 注射	トシター 研究所 (1982)
21	催奇形性試験 妊娠 6~15 日 投与、出産後 20 日間観察	ラット	経口	シェン・ベロフ ラボ (1981)
22	催奇形性試験 妊娠 6~15 日 投与	ラット	経口	リサーチ・ライフ ラボ研究所 (1984)
23 GLP	催奇形性試験 妊娠 6~15 日 投与	ラット	経口	リサーチ・ライフ 研究所 (1985)
24	43%乳剤 催奇形性試験 妊娠 6~18 日 投与	ウサギ	経皮	リサーチ・ライフ 研究所 (1986)
25	変異原性 (a)Rec-assay	H-17 M-45	—	残留農薬 研究所 (1977)
	(b)復帰変異	WP2her TA1535 TA100 TA1537 TA1538 TA98	—	
26	復帰変異	WP2uvr A TA1535 TA100 TA1537 TA1538 TA98	—	日本食品 分析センター (1979)
27	復帰変異	Saccharomyces ceresiae D4 Serratia marcescens Salmonella typhimurium	—	トシター 研究所 (1974)
	宿主経由	Saccharomyces ceresiae D4 マウス	—	
28	優性致死	マウス	経口	トシター 研究所 (1974)
29	骨髓細胞	マウス	経口	
29-2 GLP	染色体異常	ヒソバ球	—	デューボン・ヘス ケル研究所 (1987)
33 GLP	In vivo 不定期 DNA 合成	ラット 肝細胞	経口	シロバ・イホ ジナル・アソシ エイ(1997)
参考 3-1	遺伝子突然変異	マウス 球 LS178YTK	—	ウェストロー・研 (1986)

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	投与 方法	試験機関 (報告年)
参考 3-2 GLP	In vivo 不定期 DNA 合成	ラット 精母細胞	経口	デボ・ハス ケル研究所 (1993)
参考 3-3	In vitro 不定期 DNA 合成	ラット 肝細胞	—	デボ・ハス ケル研究所 (1987)
30	薬理試験 ①循環器系、自 律神経系、血 圧、心拍数、 心電図(急性 投与)	ラット	経口	トスター 研究所 (1970)
	慢性投与	ラット	経口	
	血圧	ネコ	経口	
30-2	薬理試験 ②中枢神経系 脳波	ウサギ	腹腔	松本歯科 大学 (1992)
	③呼吸循環器系 呼吸、血圧、 心拍数	ウサギ	耳静 脈内	
	心電図	ウサギ	耳静 脈内	
		ウサギ	腹腔	
	④自律神経系 摘出回腸	モモット	マグヌ ス法	
	⑤消化器系 小腸輸送能	マウス	皮下	
	⑥骨格筋 前脛骨筋収縮	ウサギ	耳静 脈内	
	⑦血液 溶血性	ウサギ	—	
31	卵巣摘出ラットに いけるエストロゲン 様活性	ラット	経口	7/リカン・サイ ナット社 (1997)
32	卵巣摘出ラットに いけるエストロゲン 及び抗エストロゲン 様活性	ラット	経口	

(別添2)

農産物名	基準値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験結果 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.1				0.1	アメリカ
大麦	0.05				0.05	フランス
とうもろこし	0.1				0.1	イタリア
大豆	0.02				0.02	オーストラリア
小豆類(含いんげん、ささげ※)	0.02				0.02	オーストラリア
えんどう	0.1				0.1	ドイツ
そらまめ	0.05				0.05	オランダ
上記以外の豆類	0.02				0.02	オーストラリア
ばれいしょ	0.1	○	0.05		0.1	ドイツ
たまねぎ	0.05	○	0.05		0.05	ドイツ
ねぎ(含リーキ)	0.05				0.05	ドイツ
にんにく	0.05				0.05	ドイツ
アスパラガス	0.05	○	0.05			
わけぎ	0.02				0.02	オーストラリア
上記以外のゆり科野菜	0.02				0.02	オーストラリア
きゅうり(含ガーキン)	0.05				0.05	オランダ
未成熟えんどう	0.02				0.02	オーストラリア
マッシュルーム	1				1	ドイツ

※: いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びビレンズを含む。