

農薬抄録

一般名 イタコン酸

(用途別種類名) 植物成長調整剤

(作成年月日) 平成 17年 11月 27日

平成 20年 12月 15日改訂

平成 21年 4月 20日改定

平成 21年 5月 18日改定

平成 27年 2月 10日改定

(作成会社名) 白石カルシウム株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生理活性	6
IV. 適用及び使用上の注意	8
V. 残留性及び水質汚濁性	10
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	11
VII. 使用時安全上の注意、解毒方法	26
VIII. 毒性	27
1. 原 体	
(1) 復帰突然変異試験	30
(2) 染色体異常試験	33
(3) 小核試験	36
2. 製 剤	
(1) 急性経口毒性試験	38
(2) 急性経皮毒性試験	39
(3) 皮膚刺激性試験	40
(4) 眼刺激性試験	41
(5) 眼刺激性試験(200倍希釈液)	42
(6) 皮膚感作性試験	43
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	45
[附] イタコン酸水溶剤の開発年表	47

I. 開発の経緯

1. CS-11H（有効成分：イタコン酸）は有機酸を有効成分としりんご用摘花剤として開発された植物生長調節剤である。

りんごの栽培において摘花・摘果作業は、果実の養分競合による品質低下を回避するので、高品質果実を生産するために非常に重要な作業の1つとなっている。特に摘花は、摘果作業よりも早く結実させる果実を選別することで更なる高品質果実の生産が可能となっている。しかし、その作業のほとんどが手作業で行われているのが実状であり、そのため摘花・摘果作業にかかる時間は、りんご栽培における全労働時間の20%も占めるものとなっている。現在、その対策として石灰硫黄合剤がりんごの摘花剤として、NAC水和剤がりんごの摘果剤としてそれぞれ農薬の登録を取得している。しかし、摘花剤として登録されている石灰硫黄合剤は散布時の特有な硫黄臭と薬剤が強アルカリであるために散布器具及び周辺施設等の腐食の問題があり、対応に苦慮している。

CS-11Hは、平成11年度より日本植物調節剤研究協会の委託試験を開始し、散布時期、濃度、回数等の検討を行い、効果的な使用方法がほぼ確立された。試験の結果から、樹体に対する影響は少ないことが確認されており、生産者や試験機関から早期の登録上市が望まれている。

2. イタコン酸は澱粉、粗糖等を原料とし、麹菌の一種(*Aspergillus terreus*)で発酵させた後、分離精製して得られるもので、主に高級アート紙の品質向上などに使われるSBRラテックスの性能増進剤として、あるいはポリマー変性用の各種樹脂改良剤として使用されている

またイタコン酸は化学合成品以外の食品添加物（天然添加物）として昔から使用（酸味料）されており、平成7年の食品衛生法改正によりその範囲を既存添加物として引き続き販売・製造・輸入等が認められていた。

しかし、既存添加物については従来からの指定添加物と異なり、品目ごとの安全性のチェックがなされていないため、国会でそれらの安全性が求められ、全ての既存添加物について安全性の検討が行われることになった。その結果、平成8年度厚生科学研究報告書「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」（主任研究者 林裕造）において、既存添加物489品目のうち139品目については、今後安全性試験の実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は白石カルシウム株式会社にある。

も含めその安全性について検討する必要があると報告され、イタコン酸についても上記139品目中のリストに掲載されていた。

その後、イタコン酸は「28日間以上の反復投与試験成績」及び「変異原性試験成績」の双方の資料を入手できたとして、安全性試験成績に対する評価が実施され、平成11年にイタコン酸は新たな安全性試験を早急に実施する必要はないものと、「既存添加物の安全性に関する調査研究」（主任研究者 黒川雄二）において結論が下された。

また、経済協力開発機構（OECD）の化学物質対策のなかで、高生産量化学物質（HPVC；年間生産量が1カ国で1000t以上の化学物質）について既存化学物質の環境に対する影響を評価するために、OECD加盟国が分担してデータを収集し、その安全評価を1990年より実施がなされている。イタコン酸はHPVCに該当し、OECD加盟国のフランスにて、物理化学性、急性毒性、環境に対する毒性等のデータが収集、評価され、その資料が公開されている。その中でイタコン酸は、水棲動物や陸棲動物等に影響はないと結論づけられている。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造、

1) 一般名 イタコン酸 itaconic acid

2) 別名 商品名：サンショット

 試験名：CS-11H

3) 化学名 2-メチリデンブタン二酸 2-methyliden butanedioic acid

4) 構造式
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$$

5) 分子式 $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$

6) 分子量 130.10

5) CAS No. 97-65-4

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	
色調		白色		
形状		固体 (微顆粒粉末)		
臭気		無臭		
密度		1.632g/cm ³	2000年	
融点		162~164℃	2000年	
沸点		268℃	2000年	
蒸気圧				
解離定数 (Pka)		K ₁ =1.5×10 ⁻⁴ K ₂ =2.2×10 ⁻⁶	1985年	
溶解度	水	83g/L(20℃)	2000年	
	有機溶媒	シクロヘキサン	<0.1g/L(25℃)	1985年
		ベンゼン	<0.1g/L(25℃)	1985年
		クロロホルム	<0.1g/L(25℃)	1985年
		アセトン	87g/L (25℃)	1985年
		メタノール	358g/L (25℃)	1985年
		エタノール	198 g/L (25℃)	1985年
		酢酸エチル	13 g/L (25℃)	1985年
オクタノール/水分配係数(log Pow)		-0.4(25℃)	2000年	
生物濃縮性		試験省略		
土壌吸着係数 (K _{oc} K)		試験省略		
加水分解性		試験省略		
水中光分解性	蒸留水(滅菌)	試験省略		
	自然水	試験省略		
安定性	対熱			
	その他			
スペクトル				

3. 原体の成分組成

区 分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又はレンジ
有効成分	イタコン酸	メチレン コハク酸	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$	130.10		

4. 製剤の組成

95.0%水和剤

イタコン酸 95.0%

界面活性剤等 5.0%

Ⅲ. 生理活性

1. 活性の範囲

りんごの花は、先ず頂芽中心花が開花後、頂芽側花、腋芽花と順次開花していく。開花のスピードは年によって変動があるが、概ね頂芽中心花は開花日から3日後に満開をむかえ、その2日後に頂芽側花が、さらにその後腋芽花が満開を迎える。摘花作業において摘花せずに結実させる花は頂芽中心花であり、その他の花は果実品質が劣ることから結実は一般的に行われていない。また、摘花作業において残した中心花も収穫までに約四分の一まで数を減らされ、商品として流通する果実は開花する花の量から換算すると非常に少ない。

りんごの花の受精能力は開花後約4日間あり、受精は花粉が花の柱頭に着床後48時間で完了する。受精した花は薬剤による摘花（摘果）がしづらく、また受精していない花はその後自然に落花することが知られている。

以上のことから、CS-11Hの活性の範囲は、頂芽中心花が受粉完了後、散布することで、まだ受粉及び受精が完了していない花に作用し、摘花効果を有するものと考えられる。

2. 作用機構

CS-11Hの作用機構については以下のことが考えられる。

1) 花粉管伸長阻害による受精阻害

CS-11Hは、弊社研究室にて花粉の花粉管発芽阻害が認められた。花粉は柱頭に着床後、花粉管を伸ばし胚珠に達した後に受精が完了するが、CS-11Hを作用させると花粉管の発芽が抑制されることにより受精が阻害されることが考えられる。

2) 有機酸により、柱頭が焼けることによる受精阻害

CS-11Hを処理した花の柱頭は有機酸により、焼けの症状が弊社研究室にて確認されている。またその花に健全な花粉を処理しても、花粉管の発芽が抑制され花自体が受精能力を消失していることも確認されている。よって、CS-11Hは、花自体の受精能力阻害をさせると考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点等

有効成分のイタコン酸は、既存食品添加物として厚生省より認められており、近年の既存食品添加物の安全性の再評価においても、平成11年に早急な毒性試験実施の必要ないものと結論されている（資料6）。よって、人体および環境への影響は極めて低いと考えられる。また、イタコン酸は粗糖を発酵し精製される天然物であり、特別栽培農産物の生産においてカウントを除外できる農薬となりうる。さらにCS-11Hは、従来使用されている石灰硫黄合剤と比較して臭気もほとんどなく、また有機酸なので散布器具及び周辺への腐食等の問題もない。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	使用目的	希釈 倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	イタコン酸を 含む農薬の 総使用回数
りんご	摘花	200～ 300倍	頂芽中心花満開 2～3日後及びそ の2～3日後	2回	立木 全面散布	2回以内

2. 使用上の注意事項

1) 準備段階における注意事項

a. 混用についての注意事項

- ・石灰硫黄合剤と混用すると有毒ガスが発生する恐れがあるため、混用は行わないこと。
- ・銅水和剤との混用は薬害発生のおそれがあるため行わないこと。

2) 製剤の特徴及び注意事項

- ・本剤は粉末であるので、開封時飛散に気を付けること。
- ・散布調製時には保護メガネを着用し、薬液が眼に入らないように注意。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受ける。
- ・皮ふにつかないように注意。皮ふについた場合は直ちに石けんでよく洗い落とす。
- ・使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

3) 使用時期、散布量、散布方法等についての注意事項

- ・薬液が滴り落ちる程度、十分に散布すること。

4) 対象作物に対する注意事項

a) 使用の際の対象作物の生育状態についての注意

- ・展葉している葉の縁が焼ける薬害が発生する場合がある。

b) 処理時の環境条件についての注意

- ・ 散布直後の降雨は効果を減ずるので、天候を見極めてから散布すること。
- ・ 異常な高温時の散布は避ける。

5) 対象作物以外への影響についての注意

- ・ 周辺作物への漂流飛散には十分注意し、風の強い場合散布をさけること。

6) 使用に当たっての全般的な注意

- ・ 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- ・ この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

イタコン酸は、既存食品添加物として認められて（酸味料・pH調整剤）おり、その使用量についての基準は設定されていないため、残留しても問題ないと思われる。また、独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センターの既存化学物質安全性点検データより、「分解性は良好と判断されている物質」であるとされており、作物残留は問題ないと考えられる。

2. 土壌残留

イタコン酸は、既存食品添加物として認められて（酸味料・pH調整剤）おり、その使用量についての基準は設定されていないため、残留しても問題ないと思われる。また、経済開発協力機構（OECD）の高生産化学物質（HPVC）の評価のレポート（スポンサー国：フランス）において、イタコン酸の生分解性は、13日間で96%との表記があり、土壌残留については問題ないと考えられる。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響 (原体)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 値(mg/L)*				試験機関 (報告年)	備考・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体(99.6%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7匹	止水式	22.9	>100	>100	>100	>100	(2009)	12
2 GLP	シロコ類急性遊泳 阻害試験 原体(99.6%)	オシロコ (<i>Daphnia magna</i>)	20頭	止水式	20.0~ 20.1	53	51			(2009)	13
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体(99.6%)	緑藻 (<i>Pseudoki rchneriella subcapitata</i>)	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	巡回 振とう 培養	pH未調整 21.2~ 22.2°C pH調整 22.0~ 23.0°C	pH未調整 E _R C ₅₀ (0h-72h) 45 NOEC 35 pH調整 E _R C ₅₀ (0h-72h) >100 NOEC 20			(2009)	14	

*LC50 又は EC50 値(mg/L)は純度補正值

2. 水産動植物に対する影響（製剤）

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50 又は EC50 値 (ppm)				試験機関 (報告年)	備考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
4 GLP	魚類急性毒性試験 水和剤 (95%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	7匹	止水式	20.2~ 21.0	420	300	300	300	(2004)	12
5 GLP	シロコ類急性遊泳 阻害試験 水和剤 (95%)	オシロコ (<i>Daphnia magna</i>)	20頭	止水式	20.1~ 21.0	280	190			(2004)	13
5 GLP	藻類生長阻害試験 水和剤 (95%)	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.7±2	E _B C ₅₀ (0h-72h) 160 E _R C ₅₀ (0h-72h) >1000				(2004)	14

3. 水産動植物への影響に関する試験成績概要

水産動物への影響に関する試験（原体）

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料1)

試験機関：

[GLP対応]

報告作成年 2009年

被験物質 : イタコン酸原体 (純度 99.6%)
 供試生物 : コイ (Cyprinus carpio)
 1群各7匹、体長：5.3±0.32cm 体重：1.7±0.22g
 方法 : 止水式にて試験。
 試験液の調製 : 必要量の供試試料と試験用水を試験容器で混合、攪拌、溶解させ調整
 試験期間 : 96時間
 試験容器 : 50L容ガラス製水槽 (縦60.0cm、横29.5cm、深さ36.0cm)
 試験溶媒 : 十分にエアレーションし、温度調節をした脱塩素水道水
 密度 : 7匹/50L試験溶媒
 照明 : 室内灯による16時間明/8時間暗
 通気 : 試験水温での飽和溶存酸素の60%以上、暴露期間中エアレーションを実施
 給餌 : 暴露期間中給餌なし
 試験水温 : 22.9℃
 結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100 (純度補正実施)	
	実測濃度	97	
LC50 (mg/L) [95%信頼限界]	24h	>100	
	48h	>100	
	72h	>100	
	96h	>100	

試験設定区のpHは4.3~4.5と低かったが、結果として、試験生物に何ら影響はみられなかったことから、被験物質は試験法での上限濃度 (100mg/L) において試験生物に急性的な影響を及ぼさないと判断される。

試験期間中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は98mg/L (設定濃度の98%)、試験終了時は96mg/L (設定濃度の96%) であった。

水産動物への影響に関する試験（原体）

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

（資料2）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告作成年 2009年

- 被験物質 : イタコン酸原体（純度 99.6%）
 供試生物 : オオミジンコ (Daphnia magna)
 1 群各 20 頭（生後 24 時間以内の幼体）
 試験期間 : 48 時間
 試験タイプ : 止水式
 試験容器 : 100ml のガラスビーカー
 溶媒 : 十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水
 密度 : 100ml の溶媒の入った容器に 5 頭
 照明 : 室内灯による 16 時間明/8 時間暗
 給餌 : 暴露期間中給餌なし
 通気 : 溶存酸素濃度 3mg/L 以上、暴露期間中エアレーションは行わない
 ミジンコの導入 : 試験溶液が準備後 1 時間以内
 試験水温 : 20.0~20.1℃
 pH : 試験液の pH 調整は行わなかった。ただし、100mg/L 区については pH を試験用水の pH 付近に調整した濃度区を別に設けた。
 試験液の調製 : 必要量の供試試料を秤量し、試験用水に溶解させて 10000mg/L の試験原液を調製した。調整容器にて必要量の試験原液と試験用水を混合、攪拌して試験液を調製し、各試験容器に分割した。

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	pH 未調整	26, 36, 51, 71, 100 (純度補正実施)	
		pH 調整	100	
	実測濃度	pH 未調整	26, 36, 51, 72, 99	
		pH 調整	100	
EC50 (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	pH 未調整	53	
		pH 調整	> 100	
	48 h	pH 未調整	51	
		pH 調整	> 100	

暴露期間中に観察された症状は嗜眠状態、遊泳阻害及び活動の低下であった。pH調整した100mg/L区では、症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時では設定濃度に対して97~102%、暴露終了時は100~102%であった。pH調整した100mg/L区については設定濃度に対して暴露開始時及び終了時は99及び100%であった。

pHの調整を行わなかった場合、試験液は被験物質濃度に依存して低pHを示し、51~100mg/L区で試験生物に影響が確認された。しかし、pHを調整した100mg/L区では何ら影響が認められなかったことから、試験濃度区でみられた生物への影響は、試験液の低pHに起因していると考えられる。

水産動物への影響に関する試験（原体）

3) 藻類生長阻害試験

(資料3)

試験機関：

[GLP対応]

報告作成年 2009年

- 被験物質：イタコン酸原体（純度 99.6%）
 供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*；株名：ATCC22662）
 初期濃度 10⁴cells/ml
 試験期間：72 時間
 試験タイプ：旋回振とう培養（約 100 回/分）
 試験容器：滅菌した 500ml 容ガラス製三角フラスコ（通気性のシリコン栓付き）
 培地：OECD テストガイドライン(Guideline 201, 23 March 2006)に示される培地
 照明：400~700nm のスペクトル幅をもつ蛍光灯を用い、液面付近の光強度が 60~120 μE/m²/s(平均値±15%の変動幅)の連続照明
 培養：光照射式恒温振とう培養器 ユーエスアイ製
 水温：pH未調整：21.2~22.2℃、pH調整：22.0~23.0℃
 試験液の調製：pH未調整
 必要量の供試試料を秤量し、培地に溶解させて 100mg/L の試験原液を調製した。調整容器に必要な量の試験原液と培地を混合し、攪拌して試験液を調製し、各試験容器に分割した。
 pH調整
 必要量の供試試料を秤量し、培地に溶解させて 100mg/L の試験原液を調製した後、1mol/L 水酸化ナトリウム溶液及び 1mol/L 塩酸により培地の pH 付近になるように調整し、メンブランフィルターで加圧ろ過して試験原液を調製した。調整容器に必要な量の試験原液と培地を混合し、攪拌して試験液を調製し、各試験容器に分割した。

結果

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	pH 未調整	12, 20, 35, 59, 100 (純度補正実施)	
		pH 調整	12, 20, 35, 59, 100 (純度補正実施)	
	実測濃度	pH 未調整	12, 20, 35, 58, 99	
		pH 調整	12, 20, 36, 60, 100	
E r C ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0h~72h	pH 未調整	45	
	0h~72h	pH 調整	> 100	
NOE C _r (mg/L)	pH 未調整	35 (設定濃度に基づく値)		
	pH 調整	20 (設定濃度に基づく値)		

外見等の異常としては、pH未調整の 59mg/L 区において一部凝集した細胞が見られた。

試験液中の被験物質濃度は、pH未調整の試験では暴露開始時では設定濃度に対して 99~101%、暴露終了時では 98~100%であった。また、pH調整の試験では暴露開始時では設定濃度に対して 97~103%、暴露終了時では 98~102%であった。

水産動物への影響に関する試験（製剤）

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

（資料4）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤（95%）
 供試生物 : コイ (Cyprinus carpio)
 1群各7匹、体長：3.4cm±0.4cm、体重：1.46g±0.50g
 方法 : 止水式にて試験。
 試験期間 : 96時間
 試験容器 : 30Lの試験溶媒の入った40Lのガラス製
 試験液 : 溶存酸素を飽和に到達させるまで空気を送り、pHを安定させたISO溶媒。エアレーション後、硬度が250mgCaCO₃/LでpHが7.7-7.9。
 密度 : 0.34g/リットル、7尾/30L試験溶媒
 照明 : 毎日16時間の光周期
 空気 : 空気は暴露72時間後に導入し、試験終了まで維持
 給餌 : 試験前48時間から試験終了まで給餌なし
 魚の導入 : 試験溶媒準備後15分以内
 安楽死 : 試験終了後生存している魚は、1.2%エチレングリコールモノフェニルエーテルに暴露させ速やかに殺した。
 試験水温 : 20.2～21.0℃
 試験液の調製 : 最終試験の全ての試験溶液は、試験溶媒中の供試物質の溶解を促進させるために、20秒間の機械的攪拌処理し分画され準備された。試験溶液のpHは1M NaOHで5.9-6.1に合わされた。コントロール区のpHは1M HClで同様な値に合わされた。

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100, 180, 320, 1000
LC50 (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	420[320~560]
	48 h	300[260~400]
	72 h	300[260~400]
	96 h	300[260~400]
NOEC (mg/L)		180
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)		180

症状としてはコントロール区に比較しタンク下をゆっくり泳ぐ、または動かない症状が見られた。

水産動植物への影響に関する試験成績（製剤）

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

（資料5）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告作成年 2004年

- 被験物質 : 水和剤（95%）
 供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)
 1群各20頭（生後24時間以内の個体）
 試験期間 : 48時間
 試験タイプ : 止水式
 試験容器 : 100mlのガラス製
 試験液 : ISO, 85%オクトリン酸により pH6.0に調整
 密度 : 80mlの溶媒の入った容器に5頭
 照明 : 毎日16時間の光周期
 給餌 : 給餌なし
 通気 : 試験溶液に通気はしない
 ミジンコの導入 : 試験溶液が準備後1時間以内
 試験水温 : 20.1～21.0℃
 試験液の調製 : 試験溶液の準備は試験溶媒中に試験物質の溶解を促進させるため、短期間に溶解させた貯蔵された1000mg/Lの溶液から始めた。貯蔵溶液のpHは1M NaOHで6.0に調整された。低濃度試験区は試験溶液として貯蔵の溶液を希釈後に準備された。

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100, 180, 320, 560, 1000	
EC50 (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	280 [210～360]	
	48 h	190 [170～220]	
NOEC (mg/L)	100		

水産動植物への影響に関する試験成績（製剤）

3) 藻類生長阻害試験

（資料6）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告作成年 2004年

- 被験物質 : 水和剤（95%）
 供試生物 : 緑藻（*Selenastrum capricornutum* ; 株名：NIVA CHL 1）
 初期濃度 10⁴cells/ml
 試験期間 : 72時間
 試験タイプ : 振とう培養法
 試験容器 : 試験培地を50ml含む100mlのガラス製
 培地 : M2、pHは1M HCL溶液にて調整
 照明 : 30ワットの蛍光色タイプのTDLランプ。ライトの強度は73~96 $\mu E \cdot m^{-2} \cdot S^{-1}$ の範囲。
 培養 : 培養中は藻類の細胞は振動を続けることにより、懸濁状態を保たせた
 水温 : 22.7 \pm 2℃
 試験液の調製 : 試験溶液の準備は試験培地中に試験物質の溶解を促進させるため、短期間に溶解させ貯蔵された1000mg/Lの溶液から始めた。貯蔵溶液のpHは1M NaOHで6.0（用量設定試験）と6.3（最終試験）に調整された。

結果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.2, 10, 32, 100, 320, 1000
E b C50 (mg/L) [95%信頼限界]		(0h~72h) 160 [31~820]
E r C50 (mg/L) [95%信頼限界]		(0h~72h) >1000
NOEC r (mg/L)		32

4. 水産動物以外の有用生物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	試験 方法	死亡率 (%)			試験期間 (報告 年)	備考 ・ 頁	
					その他考察					
1	蚕影響試験 水和剤 (95%)	カイコ 系統:春嶺×鐘月 4令1日目幼虫	25頭 4反復	供試薬剤 200 倍希 釈溶液に桑葉を 60 秒間浸漬乾燥後に 4 齢期間中に毎日 給餌	平均累積死亡率 1.0 ----- 考察 死亡率無処理区と同等 異常行動は認められない			(2004)	16	
2	ミツバチ影響試験 水和剤 (95%)	セイヨウミツバチ	8匹 5反復	投与方法 胸部背面処理 投与量 100 μg/頭	24h	48h	96h	(2004)	18	
					0	0	3.1			考察 死亡率は無処理区と同等 異常行動は認められない
3-1	天敵昆虫等 影響試験 水和剤 (95%)	タイリキカマムシ 成虫	12~ 19頭 4反復	供試薬剤 200 倍希 釈溶液に成虫を 10 秒間浸漬	24h	48h		(2004)	19	
					6.5	13.4				考察 死亡率は無処理区と同等 異常行動は認められない
3-2		チャハアラアヲコハチ 成虫	20~ 33頭 4反復	供試薬剤 200 倍希 釈溶液をスクリュー管内 壁に広げた後に余 分な薬液を除去風 乾。その後に成虫を スクリュー管内に入れフ タをした。	24h	48h		(2004)	20	
					1.3	4.8				考察 死亡率は無処理区と同等 異常行動は認められない
3-3		ナミントウ 2~3 齢幼虫	12頭 3反復	供試薬剤 200 倍希 釈溶液に幼虫を 10 秒間浸漬	24h	48h	平均羽 化率 (%)	(2004)	21	
					0	0	94.4			死亡率・羽化率は無処理区と 同等 異常行動は認められない

5. 水産動物以外の有用生物に対する影響試験概要

水産動植物以外の有用生物に対する影響に関する試験

1) 蚕幼虫に及ぼす影響試験 (急性毒性試験)

(資料1)

試験機関：

[GLP未対応]
報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤 (95%)
 供試生物 : 蚕 (Bombyx mori) 系統; 春嶺×鐘月、4令1日目幼虫
 1区25頭 4反復
 試験期間 : 薬剤処理 2004年6月21日 観察期間 2004年6月21日~7月13日
 試験タイプ : 桑葉浸漬法 (浸漬濃度 200倍)
 給 餌 : 200倍希釈した被験物質溶液に桑葉を浸漬・風乾後給餌 (4齢期間中)
 無処理の桑葉あるいは無処理の人工飼料を給餌 (5齢期間中)
 温 度 : 25℃
 湿 度 : 60%
 その他 : 長日 (16L-8D) 条件下
 結 果 :

試験薬剤	希釈 倍数	反復	処理後日数(日)及び累積死虫率(%)														平均累積 死虫率(%)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
CS-11H	200	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	
無処理		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は白石カルシウム株式会社にある。

供試薬剤	希釈 倍数	反復	供試数	4-5 齡 期間(日)	発育の 斉一度	結繭 蚕数	健蛹 蚕数	健蛹 歩合%	平均 健蛹歩合%
CS-11H	200	1	25	15-18	斉	25	18	72	76.1 (82.7*)
		2	25	15-18	斉	25	21	84	
		3	25	15-18	斉	23	14	56	
		4	25	15-18	斉	24	23	92	
無処理		1	25	15-18	斉	23	22	88	84.0
		2	25	15-18	斉	25	19	76	
		3	25	15-18	斉	23	20	80	
		4	25	15-18	斉	25	23	92	

*反復3を除いた場合の平均値。反復3はウイルス病の影響を受けていると思われる。

供試 薬剤	反復	繭質(雌)						繭質(雄)					
		繭重 (g)	平均	繭層重 (cg)	平均	繭層 歩合%	平均	繭重 (g)	平均	繭層重 (cg)	平均	繭層 歩合%	平均
CS- 11H	1	2.34	2.38	47.1	47.2	20.1	19.8	1.86	1.93	43.7	46.2	23.6	24.0
	2	2.46		49.8		20.2		2.08		50.1		24.1	
	3	2.30		42.7		18.6		1.88		45.8		24.3	
	4	2.42		49.0		20.3		1.89		45.3		24.0	
無処理	1	2.36	2.29	46.4	45.4	19.6	19.8	1.86	1.93	48.1	46.7	25.9	24.2
	2	2.32		47.0		20.2		2.03		48.0		23.7	
	3	2.28		44.1		19.4		1.89		43.8		23.2	
	4	2.21		43.9		19.9		1.95		46.7		23.9	

薬剤の蚕幼虫死虫率は無処理区と同等であった。またその他の異常行動は見られなかった。健蛹歩合と繭質について無処理区とほぼ同等であった。

水産動植物以外の有用生物に対する影響に関する試験

2) セイヨウミツバチ成虫に及ぼす影響試験 (急性毒性試験)

(資料2)

試験機関:

[GLP未対応]
報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤 (95%)
 供試生物 : セイヨウミツバチ成虫 (Apis mellifera)
 1区8頭 5反復
 試験期間 : 薬剤処理 2004年7月8日 観察期間 2004年7月9日~12日
 試験タイプ : 局所施用法 (暴露量 100 μ g/頭)
 給餌 : 暴露後 50%シヨ糖液を含ませた脱脂綿で給餌
 温度 : 25 \pm 1 $^{\circ}$ C
 湿度 : 60 \pm 5%
 その他 : 暗条件下
 結果 :

供試薬剤	処理量 (μ g/頭)	反復	供試数	処理後時間と 死虫率(%)			処理時間と 平均死虫率(%)		
				24	48	96	24	48	96
CS-11H	100	1	8	0	0	12.5	0	0	3.1
		2	8	0	0	0			
		3	8	0	0	0			
		4	8	0	0	0			
		5	8	0	0	0			
無処理		1	8	0	0	0	5.0	5.0	5.0
		2	8	0	0	0			
		3	8	0	0	0			
		4	8	0	0	0			
		5	8	25.0	25.0	25.0			

薬剤の 100 μ g/頭の死虫率は無処理区とほぼ同等であった。異常行動は特に認められなかった。薬剤のセイヨウミツバチに対する影響は低いと思われた。

水産動植物以外の有用生物に対する影響に関する試験

3) タイリクヒメハナカメムシ成虫に及ぼす影響試験 (急性毒性試験)

(資料3-1)

試験機関:

[GLP未対応]
報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤 (95%)
 供試生物 : タイリクヒメハナカメムシ成虫 (*Orius strigicollis*)
 1区12~19頭 4反復
 試験期間 : 薬剤処理 2004年7月8日 観察期間 2004年7月9日~10日
 試験タイプ : 虫体浸漬法 (供試倍率 200倍 10秒間浸漬)
 給餌 : 水を含ませた脱脂綿とスジコナマダラメイガ卵を与えた
 温度 : 25±1℃
 湿度 : 60±5%
 その他 : 日長; 10L-14D
 結果 :

供試薬剤	希釈倍数	反復	供試数	処理後時間と 死虫率 (%)		処理時間と 平均死虫率 (%)	
				24	48	24	48
CS-11H	200	1	15	6.7	20.0	6.5	13.4
		2	14	0	14.3		
		3	12	8.3	8.3		
		4	18	11.1	11.1		
無処理		1	19	5.2	10.5	4.6	10.9
		2	16	0	6.3		
		3	16	0	0		
		4	15	13.3	26.7		

薬剤の死虫率は無処理区とほぼ同等であった。また異常行動は見られなかった。

水産動植物以外の有用生物に対する影響に関する試験

4) チャバラアブラコバチ成虫に及ぼす影響試験 (急性毒性試験)

(資料3-2)

試験機関:

[GLP未対応]
報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤 (95%)
 供試生物 : チャバラアブラコバチ成虫 (Aphelinus asychis)
 1区20~33頭 4反復
 試験期間 : 薬剤処理 2004年7月13日 観察期間 2004年7月14日~15日
 試験タイプ : ドライフィルム法 (供試倍率 200倍)
 給餌 : 50%ハチミツ水を含ませた濾紙片を与えた。
 温度 : 25 ± 1℃
 湿度 : 60 ± 5%
 その他 : 日長; 10L-14D
 結果 :

供試薬剤	希釈倍数	反復	供試数	処理後時間と 死虫率 (%)		処理時間と 平均死虫率 (%)	
				24	48	24	48
CS-11H	200	1	27	0	3.7	1.3	4.8
		2	33	0	6.1		
		3	20	5.0	5.0		
		4	26	0	4.3		
無処理		1	29	0	0	0	2.7
		2	28	0	7.4		
		3	24	0	0		
		4	30	0	3.4		

薬剤の死虫率は無処理区とほぼ同等であった。また異常行動は見られなかった。

水産動植物以外の有用生物に対する影響に関する試験

5) ナミテントウ幼虫に及ぼす影響試験 (急性毒性試験)

(資料3-3)

試験機関:

[GLP未対応]
報告作成年 2004年

被験物質 : 水和剤 (95%)
 供試生物 : ナミテントウ幼虫 (*Harmonia axyridis*) 2~3 齢幼虫
 1区12頭 3反復
 試験期間 : 薬剤処理 2004年6月22日 観察期間 2004年6月23日~7月2日
 試験タイプ : 虫体浸漬法 (供試倍率 200倍 10秒間浸漬)
 給餌 : 水を含ませた脱脂綿とスジコナマダラメイガ卵を与えた
 温度 : 25±1℃
 湿度 : 60±5%
 その他 : 日長; 10L-14D
 結果 :

供試薬剤	希釈倍数	反復	供試数	処理後時間と死虫率 (%)		羽化率 %	処理時間と平均死虫率 (%)		平均羽化率 %
				24	48		10日後	24	
CS-11H	200	1	12	0	0	100	0	0	94.4
		2	12	0	0	100			
		3	12	0	0	83.3			
無処理		1	12	0	0	91.7	0	0	94.4
		2	12	0	0	100			
		3	12	0	0	91.7			

薬剤の死虫率と羽化率は無処理区とほぼ同等であった。また異常行動は見られなかった。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意

- 1) 散布液調整時には保護メガネを着用し、薬液が眼に入らないように注意。薬液が眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受ける（強い刺激性）
- 2) 皮ふにつかないように注意。皮ふについた場合は直ちに石けんでよく洗い落とす（刺激性）
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン、長袖の作業着などを着用する。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

2. 解毒方法

毒性は極めて低いが、誤飲などのないよう注意すること。

万一、誤って飲み込んだ場合は、多量の水を飲ませるなどして胃の中のものを吐き出させ、安静にして直ちに医者の手当てを受けること。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	投与方法	投与量	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	カビ菌:TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌:WP2 uvrA	in vitro	0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/ プレート)	+S9 で陽性 (5000 μ g/プレート区)	(2007)	24 頁
2 (GLP)	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター肺由来の 肺線維芽細胞 (CHL/IU)	in vitro	-S9:0, 163, 325, 650, 1300 μ g/ml +S9:0, 435, 522, 627, 752, 903, 1080, 1300 μ g/ml	-S9 及び+S9 で 陰性	(2008)	27 頁
3 (GLP)	小核試験	マウス 1 群当り供試数 5	in vivo	0, 250, 500, 1000mg/kg 24hr. 間隔で 2 回	陰性	(2008)	30 頁
省略	急性経口 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の①のア					
省略	急性経皮 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の②のアの (ア)					
省略	急性吸入 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の③のアの (ア)					
省略	皮膚 感作性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の④のアの (ア)					
省略	急性神経 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑦のイの (ア)					
省略	急性遅発性 神経毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑧のウの (ア)					
省略	90 日間 反復吸入 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑩のウ					
省略	21 日間反復 経皮投与 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑩のウ					
省略	90 日間反復 経口投与毒性 ラット	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) の⑨のイ					

省略	90日間反復 経口投与毒性 イヌ	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑨のイ	
省略	反復経口 投与神経 毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑫のイの(ア)	
省略	28日間反復 経口投与 遅発性 神経毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑬	
省略	1年間反復 経口投与 毒性ラット	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑭のイ	
省略	1年間反復 経口投与 毒性イヌ	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑭のイ	
省略	発がん性 ラット	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑭のイ	
省略	発がん性 マウス	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑭のイ	
省略	繁殖毒性	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑭のイ	
省略	催奇形性 ラット	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑨のイ	
省略	催奇形性 ウサギ	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑨のイ	
省略	生体機能 への影響	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないとないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の⑨のイ	

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

当該農薬原体中の混在物は水であり、代謝運命試験は省略のため、試験成績提出の除外に該当する。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
4 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(2004)	32 頁
5 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	>2000	(2004)	33 頁
6 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	経皮	0.5g/匹	軽微な刺激性有り	(2004)	34 頁
7 (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂1	点眼	52.6mg/匹	強い刺激性有り 腐食性有り	(2004)	35 頁
8 (GLP)	眼刺激性 200倍希釈液 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1ml/匹	軽微な刺激性有り	(2006)	36 頁
9 (GLP)	皮膚感作性	モルモット	♀20	感作・・・0.02% 惹起・・・20%		3/20例で陽性	(2004)	37 頁
省略	急性吸入 毒性	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の有効成分を気化させて使用しないため 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の③のイ						

4. 毒性試験成績概要 (原 体)

(1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2007年

検体の純度: 99.6%

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は注射用水に溶解し、156~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 範囲の6濃度又は5濃度で実施した。

用量設定根拠: 用量設定試験は、5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ を最高用量として以下公比4で6段階希釈した計7用量 (1.2, 4.9, 20, 78, 313, 1250, 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$) の用量設定試験を実施した。

その結果、本被験物質による生育阻害は、代謝活性化しない場合の *S. typhimurium* TA 株及び代謝活性化した場合の全ての菌株の 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で認められた。なお、代謝活性化した場合の *S. typhimurium* TA100, TA1535, *E. coli* WP2 *uvrA* において、陰性対照の2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。また、プレート上における被験物質の沈殿は代謝活性化の有無にかかわらず認められなかった。

このため、本試験における被験物質用量は、代謝活性化の有無にかかわらずいずれの菌株についても 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ をそれぞれ最高用量として、代謝活性化しない場合の *S. typhimurium* TA 株及び代謝活性化する場合の全ての菌株については以下公比2で5段階希釈した計6用量、代謝活性化しない場合の *E. coli* WP2 *uvrA* については以下公比2で4段階希釈した計5用量とした。

試験結果: 結果を次表に示した。

本被験物質処理により、用量設定試験、本試験ともに代謝活性化した場合の *S. typhimurium* TA100, TA1535, *E. coli* WP2 *uvrA* において、陰性対照と比較して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、再現性を示した。また、代謝活性化した場合の *S. typhimurium* TA98, TA1537 においても復帰変異コロニー数の増加傾向が認められ、本試験の *S. typhimurium* TA98 においては陰性対照の2倍以上に増加した。なお、代謝活性化したいずれの菌株についても、5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ のみで復帰変異コロニー数の増加が認められたため、用量反応性を確認するため、2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で確認試験を実施した。

確認試験の結果、代謝活性化した場合のいずれかの菌株においても用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められ、*S. typhimurium* TA100, TA1535 では陰性対照の2倍以上に増加した。

一方、陽性対照はそれぞれの菌株に対して陰性対照の2倍以上の復帰変異コロニーを出現させた。これらのことから、本被験物質の変異原性は陽性と判定した。

本試験結果表

表中の数字は2枚のプレートの平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	T98	TA1537
陰性対照 (注射用水)		-	123	16	28	22	15
イタコン酸	156	-	135	11	NT	25	10
	313	-	126	9	26	18	8
	625	-	127	11	22	18	14
	1250	-	143	09	29	20	14
	2500	-	136	15	30	22	12
	5000	-	124*	8*	39*	21*	12*
陰性対照 (注射用水)		+	144	12	28	26	21
イタコン酸	156	+	142	7	31	26	21
	313	+	129	14	22	24	12
	625	+	136	10	27	32	17
	1250	+	149	16	30	35	19
	2500	+	147	16	32	33	26
	5000	+	325*	41*	74*	52*	33*
陽性対照	AF-2	0.01	-	611		147	
		0.1				592	
	NaN ₃	0.5	-		502		
	ICR-191	1.0	-				2315
	B[a]P	5.0	+	790		221	74
	2AA	2.0	+		379		
10.0		+			282		

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acryamide

NaN₃: Sodium azide

ICR-191: 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridene·2HCl

B[a]P: Benzo[a]pyrene

2AA: 2-aminoanthracene

(備考)

* : 被験物質による生育阻害が認められた。

NT : 試験せず。

確認試験結果表

表中の数字は2枚のプレートとの平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	T98	TA1537	
陰性対照(注射用水)		-	136	15	27	19	11	
陰性対照(注射用水)		+	121	14	33	32	18	
イタコン酸	2500	+	141	10	41	41	19	
	3000	+	128	12	29	34	25	
	3500	+	160	16	28	40	17	
	4000	+	148*	15*	41	43*	28*	
	4500	+	222*	25*	47	35*	24*	
	5000	+	291*	38*	60*	61*	28*	
陽性対照	AF-2	0.01	-	579		149		
		0.1					509	
	NaN ₃	0.5	-		490			
	ICR-191	1.0	-					1961
	B[a]P	5.0	+	734			199	78
	2AA	2.0	+		344			
10.0		+			314			

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acryamide

NaN₃: Sodium azide

ICR-191: 2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridene·2HCl

B[a]P: Benzo[a]pyrene

2AA: 2-aminoanthracene

(備考)

*: 被験物質による生育阻害が認められた。

(2) チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2008年

検体の純度: 99.5%

試験方法: チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は蒸留水に溶解して用いた。

観察は染色体数 (動原体数) が 25 ± 2 本の分裂中期細胞を、用量当たり 200 個 (標本当たり 50 個) 行った。

用量設定根拠: ガイドラインに毒性のみられない場合の上限として記載されている 10mmol/mL 相当の $1300 \mu\text{g/mL}$ を最高用量として、公比 2 で希釈した 5.08、10.2、20.3、40.6、81.3、163、325、650 及び $1300 \mu\text{g/mL}$ を設定し細胞増殖抑制試験を実施した。

その結果、短時間処理法の S9mix 非存在下では、細胞増殖率 50%未満となるような細胞毒性がみられなかったため、毒性がみられない場合の上限の用量である 10mmol/mL 相当の $1300 \mu\text{g/mL}$ を最高用量とし、公比 2 とした 163、325、650 及び $1300 \mu\text{g/mL}$ の 4 用量、短時間処理法の S9mix 存在下では、細胞増殖率が 50%未満となるような細胞毒性がみられたが、50%未満となる用量が $1300 \mu\text{g/mL}$ のみであったため、 $1300 \mu\text{g/mL}$ を最高用量とし、公比 1.2 とした 435、522、627、752、903、1080 及び $1300 \mu\text{g/mL}$ の 7 用量を被験物質の設定用量とした。

確認試験にいて、いずれの処理法においても、細胞増殖率が 50%未満となるような細胞毒性はみられなかったため、短時間処理法の S9mix 非存在下では 325、650 及び $1300 \mu\text{g/mL}$ 、短時間処理法の S9mix 存在下及び 24 時間連続処理法では 435、752 及び $1300 \mu\text{g/mL}$ を被験物質の標本観察用量とした。

試験結果: 結果を次表に示した。

第 1 回目の試験において短時間処理法の S9mix 非存在下及び存在下において、構造異常を持つ細胞の出現頻度は 10%以上を示したが、10%以上出現した用量での培地 pH は 6.6未満であり、非生理的条件による誘発が疑われた。そのため、中和した被験物質を用いた確認試験を実施した結果、短時間処理法の S9mix 非存在下及び存在下において、構造異常を持つ細胞あるいは数的異常細胞の出現頻度は、観察したすべての被験物質用量でいずれも 5%未満となったので、構造異常及び数的異常のともに陰性と判断し、第 1 回目の試験において誘発された構造異常の増加は、培地 pH の低下による非生理条件での誘発と評価した。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミド水和物では構造異常をもつ細胞の出現頻度は明らかな増加を示した。

結論: 以上の結果より本試験条件下では被験物質は染色体異常を誘発するものの、その誘発は酸性物質である被験物質により、培地 pH が低下したことに起因した二次的な誘発と判断した。

試験結果：結果を次表に示した。

第1回目試験（短時間処理法）

薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	処理時間 (hr)	標本作製時間 (hr)	観察細胞数	S-9 Mix の有無	染色体異常を 有する細胞数				染色体構造異常の 総細胞数	ギャップの出現頻度	染色体数的異常の 総細胞数	判定
						染色分体型		染色体型					
						切断	交換	切断	交換				
溶媒対照 (蒸留水)	0	6	24	200	-	5	1	5	0	7	0	2	
検体 CS-11H (イタコン酸)	325	6	24	200	-	3	2	0	0	5	0	1	-
	650	6	24	200	-	7	2	0	0	8	2	1	-
	1300	6	24	200	-	15	28	0	1	24	0	2	12.0
陽性対照 (MMC)	0.1	6	24	200	-	130	141	0	0	126	2	0	63.0
溶媒対照 (蒸留水)	0	6	24	200	+	1	1	0	0	2	1	2	
検体 CS-11H (イタコン酸)	752	6	24	200	+	1	2	0	0	2	0	3	-
	903	6	24	200	+	1	0	0	0	1	0	1	-
	1080	6	24	200	+	23	38	1	0	27	0	5	13.5
陽性対照 (CPA)	6	6	24	200	+	35	58	0	0	66	1	1	33.0

MMC：マイトマイシンC

CPA：シクロホスファミド一水和物

判定：染色体構造異常をもつ細胞の出現頻度が10%を越える区のみ、出現頻度の割合を%で示した。

確認試験 (短時間処理法)

薬物	濃度 (μ g/ml)	処理時間 (hr)	標本作製時間 (hr)	観察細胞数	S-9 Mix の有無	染色体異常を 有する細胞数				染色体構造異常の総細胞数	ギャップの出現頻数	染色体数的異常の総細胞数	判定
						染色体分体型		染色体型					
						切断	交換	切断	交換				
溶媒対照 (蒸留水)	0	6	24	200	-	3	2	0	0	5	0	0	
検体 CS-11H (イタコン酸)	325	6	24	200	-	1	3	0	0	4	0	3	-
	650	6	24	200	-	4	0	0	0	4	2	0	-
	1300	6	24	200	-	4	0	2	0	6	1	2	-
陽性対照 (MMC)	0.1	6	24	200	-	74	100	0	0	102	1	0	51.0
溶媒対照 (蒸留水)	0	6	24	200	+	1	3	2	2	4	0	2	
検体 CS-11H (イタコン酸)	435	6	24	200	+	1	0	0	0	1	0	3	-
	752	6	24	200	+	1	0	0	0	1	1	1	-
	1300	6	24	200	+	2	1	2	0	4	0	2	-
陽性対照 (CPA)	6	6	24	200	+	26	49	0	1	59	2	0	29.5

MMC：マイトマイシンC

CPA：シクロホスファミド一水和物

判定：染色体構造異常をもつ細胞の出現頻度が10%を越える区のみ、出現頻度の割合を%で示した。

注) 1 mol/Lの水酸化ナトリウム溶液を用いて中和させた被験物質液を用いた。

確認試験 (連続処理法)

薬物	濃度 (μ g/ml)	処理時間 (hr)	標本作製時間 (hr)	観察細胞数	S-9 Mix の有無	染色体異常を 有する細胞数				染色体構造異常の総細胞数	ギャップの出現頻数	染色体数的異常の総細胞数	判定
						染色体分体型		染色体型					
						切断	交換	切断	交換				
溶媒対照 (蒸留水)	0	24	24	200	-	2	1	0	0	3	1	1	
検体 CS-11H (イタコン酸)	435	24	24	200	-	4	0	0	0	3	2	3	-
	752	24	24	200	-	4	1	0	0	5	0	1	-
	1300	24	24	200	-	3	1	0	0	4	0	0	-
陽性対照 (MMC)	0.05	24	24	200	-	93	124	0	0	122	8	0	61.0

MMC：マイトマイシンC

CPA：シクロホスファミド一水和物

判定：染色体構造異常をもつ細胞の出現頻度が10%を越える区のみ、出現頻度の割合を%で示した。

注) 1 mol/Lの水酸化ナトリウム溶液を用いて中和させた被験物質液を用いた。

(3) マウスを用いた in vivo 小核試験

(資料3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 2008年

検体の純度：99.5%

供試動物：マウス (Cr1j:CD1(ICR)、7週齢、体重 雄 33.1~38.7g)
一群雄 6匹

試験方法：検体を蒸留水に溶解し、250、500、1000及び2000mg/kgの投与レベルで、強制的に24時間間隔で2回経口投与した。なお、陰性対照として蒸留水、陽性対照としてMMCを投与する群を設置した。最終投与24時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドガラス上にメタノールで固定後、3vol%ギムザ溶液で染色し、骨髄標本を作製した。
陽性対照及び陰性対照群も同様に最終投与24時間後に動物を屠殺した。
各標本について、細胞毒性を調べるために200個の多染性赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した後、引き続き2000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。

用量設定根拠：投与量の設定は、ガイドラインに上限とされている2000mg/kg/dayを最高用量とし、公比2で希釈した1000、500、250、125及び62.5mg/kg/dayの6用量で実施し、各用量につき雌雄各3匹用いた。陰性対照として、蒸留水を投与する群を設置した(雌雄各3匹)。

予備試験の結果、2000mg/kgが最大耐量と考えられたので、これを最高用量とし、投与量を250、500、1000及び2000mg/kgの4用量とした。

結果：骨髄標本の観察結果を表に示した。

被験物質の250、500、1000及び2000mg/kgでの小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、陰性対照と比較し、いずれも統計学的な有意差はみられなかった。

一方、陽性対照としたMMCでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、陰性対照と比較して、統計学的に有意な増加が認められた。

結論：以上の結果からイタコン酸は小核を誘発しないものと判断した。

観察結果

使用動物：7週齢・雄 Crlj:(ICR)マウス

投与回数：24時間間隔の2回連続投与（陽性対照は単回投与）

投与経路：強制傾向投与（陽性対照は腹腔内投与）

投与用量：20mL/kg（陽性対照は10mL/kg）

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)
24	陰性対照 (蒸留水)	0	雄	5	0.09±0.055	50.1±3.03
	検体	250	雄	5	0.11±0.119	56.6±7.77
		500	雄	5	0.03±0.045	58.3±5.60
		1000	雄	5	0.18±0.067	60.2±5.62 #
		2000	雄	4	0.10±0.071	53.1±2.29
	陽性対照 (MCM)	2	雄	5	5.53±1.341**	47.2±10.87

MMC：マイトマイシンC

MNPCE：多染性赤血球 2000個のうち小核を有する多染性赤血球数

PCE：多染性赤血球数 NCE：正染性赤血球数

#：陰性対照との間に有意差 (P<0.05) がみられた (Dunnett 検定)

**：陰性対照との間に有意差 (P≤0.01) がみられた (条件付二項検定 (Kastenbaum and Bowman))

5. 毒性試験試験成績概要 (製 剤)

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

検体の純度: 95%水和剤

・組成 イタコン酸 ; 95%
界面活性剤等 ; 5%

供試動物: ウィスター系ラット (Cr1:(IW)BR)、10週齢、体重: 雄 339~409g 雌 226~240g、一群雌雄各5匹

観察期間: 15日間

試験方法: 固定用量法

投与方法: 検体を水 (Milli-U) に溶解して経口投与した。投与前に3~4時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を15日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理観察を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後1日目から2日目の間に発現 投与後3日目から4日目の間に消失
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、雄のラットの中に嗜眠、背弯姿勢、立毛及び不自然な動きをするものが見られ、全ての雌ラットに観察された。雌の1匹に脱毛症がみられ、8日目から11日目にかけて進行し頬の上に瘡蓋を生じた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

検体の純度: 95%水和剤

・組成 イタコン酸 ; 95%
界面活性剤等 ; 5%

供試動物: ウィスター系ラット (Cr1:(IW)BR)、10週齢、体重: 雄 361~403g 雌 219~269g、一群雌雄各5匹

観察期間: 15日間

投与方法: 検体を水 (Milli-U) に溶解して背面部に24時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を15日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理観察を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後1日目から3日目の間に発現
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、1日目から3日目にかけて殆どの供試動物で血涙症がみられ、3日目に3匹の雌に背弯姿勢がみられた。

全ての供試動物の処置を行った皮膚で紅斑が見られ、痂皮及び鱗屑は試験期間中殆どの供試動物で見られた。壊死及び癒痕は殆どの雌で観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

検体の純度：95%水和剤

・組成 イタコン酸 ; 95%
界面活性剤等 ; 5%

供試動物：7ルビノ系ウサギ(ニュージーランドホワイト)、6週齢、体重1508~1889g、一群雄3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体を水で湿らせ、刈毛した動物の皮膚(10×15cm²)に適用し、半閉塞貼付した。暴露は4時間とし、皮膚に残った検体は水をもちいて洗い流した。

観察項目：暴露終了後、1、24、48、及び72時間後に適用部の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
580	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
615	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	2	0	0	0
618	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	3	0	0
	浮腫	12	4	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1.3	0	0	0

暴露後1時間後に軽度な紅斑及び浮腫が認められたが、48時間以内に回復した。

以上の結果から、イタコン酸95%水和剤はウサギの皮膚に対して、軽微な刺激性があると考えられる。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

検体の純度: 95%水和剤

・組成 イタコン酸 ; 95%
界面活性剤等 ; 5%

供試動物: アルビノ系ウサギ(ニュージールランドホワイト)、7-9週齢、体重1621g、一群雄3羽*

*試験期間中に確認された眼球への著しい機能障害が確認されたためその後に予定していた2羽のウサギへの処理は実施しなかった。

投与方法: 検体の52mgを片目に適用し、1、24、48、72時間及び7日後に角膜、虹彩、結膜への刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	暴露後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日間	
非洗 眼群	動物 番号 597	角膜 混濁	程度	4	2	4	4	4	2
			面積	1	1	1	1	1	
		染色面積%			50		25	20	
		虹彩	1	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	3	3	3	2	
		浮腫	4	4	4	3	2	1	
		分泌物	3	2	3	3	2	2	
	合計※			110	31	40	38	34	20

※合計には染色面積の値を含まない。

被験物質の点眼は角膜、虹彩及び結膜への影響を示した。

角膜の損傷は混濁(最大評点4)及び上皮様の損傷(蛍光処理による角膜染色最大50%)である。角膜の損傷は約25%目の下の部分に目視で確認された。この部分の虹彩の評価はないと思われる。角膜損傷の結果、パンヌス(角膜の新生血管増殖)が点眼の7日後に現れた。虹彩において評点1の刺激性が観察されたが、24時間以内に回復した。結膜の損傷は発赤、浮腫及び分泌物に現れた。瞼の弾力減少が点眼24時間後から試験終了まで見られた。

以上の結果から、イタコン酸95%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、強い刺激性があり、腐食性もあると考えられる。

3) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験 (200 倍希釈液)

(資料8)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2006年

検体の純度: 95%水和剤

- ・組成 イタコン酸 ; 95%
 - 界面活性剤等 ; 5%
- 上記製剤の200倍希釈液

供試動物: ウサギ (ニュージールランドホワイト)、雄、13-15 週齢、体重 2.95-3.18kg、一群 3 羽*

投与方法: 検体の 0.1ml を片目に適用し、1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜への刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	眼の程度		最高 評点	暴露後時間					
				1h	24h	48h	72h		
非洗眼群	動物 番号 2237	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	
	動物 番号 2236	結膜	発赤	3	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
		角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
	動物 番号 2232	角膜 混濁	面積	4	0	0	0	0	
			虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
		合計			330	4	0	0	0
		平均			110	1.3	0	0	0

処理 1 時間後に 2 羽の動物の結膜に血管の発赤が見られた。

処理 24、48 及び 72 時間後は眼の損傷は見られなかった。

以上の結果から試験サンプルは眼に対して軽微な刺激性があると考えられる。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 2004年

検体の純度: 95%水和剤

- ・組成 イタコン酸 ; 95%
- 界面活性剤等 ; 5%

供試物質: 7ルビノ系モルモット(Dunkin Hartley strain)、4週齢、体重300~362g、一群雌20匹

試験操作: マキシマイゼーション法

投与量設定根拠: 0.005、0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10及び20%検体水溶液で刺激反応は認められなかった。
従って20%溶液を感作及び惹起濃度とした。

感作: 肩部を刈毛し、検体の0.02%水溶液を0.1ml皮下注射した。その1週間後20%の被験濃度物質水溶液0.5mlを48時間閉塞貼付した。
一方陽性対照群にはALPHA-HEXYLCINNAAMIC ALDEHYDEの20%水溶液0.1mlを皮下注射した。その1週間後ALPHA-HEXYLCINNAAMIC ALDEHYDEの20%水溶液0.5mlを48時間閉塞貼付した。

惹起: 最終感作2週間後に刈毛したわき腹部に検体の20%水溶液0.1mlを24時間閉塞貼付した。
一方陽性対照群にはALPHA-HEXYLCINNAAMIC ALDEHYDEの20%水溶液0.1mlを24時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起24時間及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。判定基準は以下の通り

- 外見上変化無し 0
- 分離またはパッチ上の紅斑 1
- 中程度の融合した紅斑 2
- 中程度の紅斑と腫れ 3
- 激しい紅斑と腫れ 4

結果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群	供試動物数		感作反応動物数								陽性率 (%)							
		感作	惹起	24時間後				48時間後											
				皮膚反応評点					皮膚反応評点										
				0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計				
惹起	試験群	20%検体	20%検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	17	3	0	0	0	3/20	0	15
		20%検体	溶媒(水)	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	対照群	溶媒(水)	20%検体	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
		溶媒(水)	溶媒(水)	10	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は白石カルシウム株式会社にある。

陽性 対 照	試験群	20% ALPHA- HEXYLCIN NAAMIC ALDEHYDE 溶液	20% ALPHA- HEXYLCIN NAAMIC ALDEHYDE 溶液	10	4 3 3 0 0	6/10	5 5 0 0 0	5/10	60	50
		20% ALPHA- HEXYLCIN NAAMIC ALDEHYDE 溶液	溶媒(水)	10	10 0 0 0 0	0/10	10 0 0 0 0	0/10	0	0
	陽性 対 照	溶媒(水)	20% ALPHA- HEXYLCIN NAAMIC ALDEHYDE 溶液	5	5 0 0 0 0	0/5	5 0 0 0 0	0/5	0	0
		溶媒(水)	溶媒(水)	5	5 0 0 0 0	0/5	5 0 0 0 0	0/5	0	0

注) 陽性対照試験は2003年5月/6月に実施された。

対照動物群では何の皮膚反応を示さないことに基づき、惹起段階で被験物質濃度20%において供試動物3匹(20匹中)に皮膚反応が見られたことは感作性の兆候があるとみなされる。これらの結果で感作発生率は15%である。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
省略	動物体内運命	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の㉑のイ				
省略	植物体内運命	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の㉒のイ				
省略	土壌中運命	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の㉓のイ				
省略	水中運命	イタコン酸は食品添加物として、一般の食品に使用されており、安全性については問題がないと判断するため。 13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)の㉔のイ				

1. 動植物における代謝分解 (参考)

イタコン酸などのC5一分岐二塩基酸は主に微生物に分布するが、一部は植物および動物からも見出されている。二塩基酸をグルコース培地に生育した細菌 (*Pseudomonas fluorescenes*) に作用させると、通常は酸化されず、内呼吸を阻害する場合が多い。しかし、イタコン酸を作用させるとこれら二塩基酸の相互転換や開裂に関与する酵素が誘導され、いずれの酸をも酸化するようになる。代謝の経路は別紙に示す。

また、イタコン酸の代謝については下記の報告がある。

- ・ラットに比較的大量に投与すると、コハク酸の利用を妨げる。またウサギで大量に経口投与すると、尿中へのコハク酸の排泄が増大する。
- ・イタコン酸1～2%を含む食餌を210日間ラットに投与したが、食餌消費量にも組織や器官の肉眼的・組織病理学的所見にも影響を与えなかった。成長速度は低下した。
- ・in vitroでのコハク酸脱水素酵素阻害を説明できる。

2. 土壌における代謝分解 (参考)

イタコン酸は、既存食品添加物として認められて(酸味料・pH調整剤)おり、その使用量についての基準は設定されていないため、残留しても問題ないと思われる。また、経済開発協力機構(OECD)の高生産化学物質(HPVC)の評価のレポート(スポンサー国:フランス)において、イタコン酸の生分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は白石カルシウム株式会社にある。

性は、13日間で96%との表記があり、土壌残留については問題ないと考えられる。

土壌における代謝分解は、土壌中の細菌から生成される酵素により最終的に水と二酸化炭素に分解すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は白石カルシウム株式会社にある。
 【付】イタコン酸水和剤の開発年表

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
化合物の選択	←→										
特許			←→								
薬効薬害試験			←→								
毒性								←→			