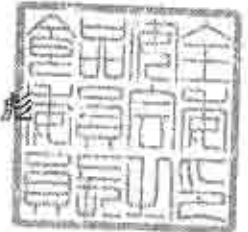




府食第1234号  
平成20年11月13日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904003号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイミシアホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イミシアホスの一日摂取許容量を0.0005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イミシアホス

2008年11月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験（ラット）	9
(1) 血中濃度推移	9
(2) 排泄	9
(3) 胆汁中排泄	10
(4) 体内分布	10
(5) 代謝物同定・定量	12
(6) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝	14
2. 植物体内運命試験	14
(1) トマト	14
(2) ばれいしょ①	15
(3) ばれいしょ②	16
(4) だいこん	16
(5) レタス	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②	19
(3) 分解物 M6A の好氣的土壌中運命試験	19
(4) 嫌氣的土壌中運命試験	19
(5) 分解物 M6A の嫌氣的土壌中運命試験	20
(6) 土壌吸脱着試験	20
(7) 分解物 M6A の土壌吸脱着試験	21

(8) 土壌カラムリーチング試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 分解物 M6A の加水分解試験	22
(3) 水中光分解試験	22
5. 土壌残留試験	22
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
(2) 急性神経毒性試験	26
(3) 遅発性神経毒性試験	26
9. 皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (追加試験) (ラット)	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 1 年間慢性毒性試験 (追加試験) (ラット)	31
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	31
(5) 18 カ月間発がん性試験 (追加試験) (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	36
(1) コリンエステラーゼ活性影響試験	36
(2) 解毒試験	36
III. 食品健康影響評価	37
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙 2: 検査値等略称	41
・別紙 3: 作物残留試験成績	42

- ・別紙 4 : 推定摂取量..... 45
- ・参照..... 46

### <審議の経緯>

- 2006年 8月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、かんしょ、にんじん、トマト等）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904003号）、関係書類の接受（参照1～67）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）（参照68）
- 2007年 2月 7日 第8回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照72）
- 2008年 1月 28日 追加資料受理（参照73）
- 2008年 5月 13日 第21回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照74）
- 2008年 9月 30日 第43回農薬専門調査会幹事会（参照75）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（報告）
- 2008年 10月 9日 より11月7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 11月 11日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 11月 13日 第262回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

- | (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
|-----------------|-----------------|
| 寺田雅昭（委員長）       | 見上 彪（委員長）       |
| 見上 彪（委員長代理）     | 小泉直子（委員長代理*）    |
| 小泉直子            | 長尾 拓            |
| 長尾 拓            | 野村一正            |
| 野村一正            | 畑江敬子            |
| 畑江敬子            | 廣瀬雅雄**          |
| 本間清一            | 本間清一            |
- \* : 2007年2月1日から  
\*\* : 2007年4月1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- (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  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
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  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二

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  
中澤憲一

根本信雄  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠

山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍



## 要 約

有機リン系殺線虫剤である「イミシアホス」(CAS No. 140163-89-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ、だいこん及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びニワトリ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性ならびに血液系に認められた。急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見はみられず、低用量では症状の発現もみられなかった。遅発性神経毒性も認められなかった。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。発がん性、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.05 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0.0005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺線虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イミシアホス

英名：imicyafos (ISO 申請中)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(E)-(RS)-(2-シアノイミノ-3-エチルイミダゾリジン-1-イル)=O-エチル  
=S-プロピルホスホノチオアート

英名：(E)-(RS)-(2-cyanoimino-3-ethylimidazolidin-1-yl) O-ethyl  
S-propyl phosphonothioate

#### CAS (No. 140163-89-9)

和名：[2-(シアノイミノ)-3-エチル-1-イミダゾリジニル]O-エチル S-プロピル  
ホスホノチオエート

英名：[2-(cyanoimino)-3-ethyl-1-imidazolidinyl]-O-ethyl S-propyl  
phosphonothioate

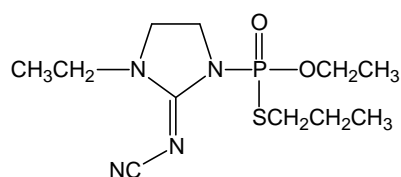
### 4. 分子式

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PS

### 5. 分子量

304.35

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

イミシアホスは、アグロカネショウ株式会社が開発した有機リン系殺線虫剤である。線虫に対する作用機序は究明されていないが、その構造から ChE 活性阻害剤と考えられる。殺虫活性を示す濃度より低い濃度で線虫の運動機能と植物の根部への進入機能を阻害する。2006年8月にアグロカネショウ株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：ばれいしょ、かんしょ、にんじん、トマト等）がなされている。本剤の諸外国における農薬登録の実績はない。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、イミシアホスのイミダゾリジン環の2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス)及びリン酸エステルのエチル基及びプロピル基の炭素でPに最も近いものを<sup>14</sup>Cで標識したもの([epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス)を用いて実施された。また、本剤の主要代謝/分解物であるM6Aの標識体(<sup>14</sup>C-M6A)は、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを加水分解して調製されたため、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスと同じイミダゾリジン環の2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識した化合物となった。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイミシアホスに換算した。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。

### 1. 動物体内運命試験(ラット)

#### (1) 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各3匹)に、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを低用量(1 mg/kg 体重)または高用量(30 mg/kg 体重)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能の最高濃度到達時間( $T_{max}$ )は0.5~1時間、最高濃度( $C_{max}$ )は低用量投与群で0.7~0.8 µg/g、高用量投与群で14~16 µg/g、消失半減期( $T_{1/2}$ )は低用量投与群で2.6~3.5時間、高用量投与群で6.5~6.9時間であり、薬物動態パラメータに明らかな性差は認められなかった。(参照2)

表1 血漿中放射能濃度推移

パラメータ	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (時間)	1.0	0.5	1.0	0.7
$C_{max}$ (µg/g)	0.76	0.70	14.1	16.4
$T_{1/2}$ (時間)	2.6	3.5	6.5	6.9

#### (2) 排泄

Wistar ラット(一群雌雄各4匹)に、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを低用量または高用量で単回経口投与、Wistar ラット(一群雌雄各4匹)に非標識体を低用量で14日間反復経口投与した後、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを単回経口投与して排泄試験が実施された。

投与後96時間([imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス)または168時間([epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス)における糞及び尿中排泄率は表2に示されている。

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では、投与後96時間の尿中排泄量は総投与放射能(TAR)の68~79%、糞中排泄量は7~12%TAR、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では投与後168時間の尿中排泄量は46~65%TAR、糞中排泄量は6~10%TARであり、主要排泄経路は尿中であつた。放射能の排泄量に性差はみられなかった。

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では物質収支が低かったため、雄ラット（2匹）に低用量または高用量の[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを単回経口投与し、ブリッジ試験で確認したところ、表3に示されているように、これは呼気中放射能排泄によるものであった。（参照2）

表2 投与後96時間または168時間における糞及び尿中排泄率(%TAR)

投与量	低用量単回				高用量単回				低用量反復	
	[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス <sup>1)</sup>		[epr- <sup>14</sup> C] イミシアホス <sup>2)</sup>		[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス <sup>1)</sup>		[epr- <sup>14</sup> C] イミシアホス <sup>2)</sup>		[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス <sup>1)</sup>	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	74.4	72.1	49.5	46.4	78.6	76.1	64.9	60.5	74.2	67.9
糞	8.4	9.6	6.1	8.9	7.4	6.9	10.2	9.4	8.9	12.0
ケージ洗浄液	12.6	15.9	11.4	14.9	10.3	12.7	9.6	13.6	8.4	13.9

<sup>1)</sup> [imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群：投与後96時間

<sup>2)</sup> [epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群：投与後168時間

表3 投与後72時間における呼気及び糞尿中放射能排泄率(%TAR)

試料		低用量	高用量
尿		60.2	77.8
糞		3.9	4.2
ケージ洗浄液		0.3	0.4
呼気	二酸化炭素	18.8	10.5
	その他	5.0	2.5
カーカス		6.1	2.0

### (3) 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入したWistarラット（一群雄3匹）に、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを低用量または高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄に投与量による差異はみられず、いずれの投与群においても、70%TAR以上が尿中に排泄され、胆汁及び糞中への排泄は少なかった。（参照2）

表4 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	低用量	高用量
胆汁	9.3	8.4
尿	72.1	74.8
糞	4.8	3.1

### (4) 体内分布

Wistarラット（一群雌雄各3匹）に、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施さ

れた。

$T_{max}$  に相当する投与 1 時間後及び最終と殺時における主要組織（消化管を除く）の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、すべての臓器・組織で投与 1 時間後に残留放射能濃度が最高に達し、その後は時間の経過とともに減少した。最終と殺時点で残留濃度が高かったのは、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では低用量及び高用量の雌雄とも肝臓、腎臓、肺であった。[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では、低用量で肝臓、肺、副腎、高用量で肝臓、腎臓、副腎であった。

臓器・組織中残留放射能濃度に性差は認められなかった。ほとんどの臓器・組織の投与 1 時間後における残留放射能濃度は 2 種類の標識体でほぼ同等であったが、最終と殺時点においては、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスの低用量投与群の濃度の方がはるかに高かった。最終と殺時における残留放射能量は、[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスの低用量及び高用量投与群で約 0.1% TAR、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスの低用量投与群で 2.5~3.1% TAR、高用量投与群で 0.4~0.5% TAR であった。（参照 2）

表 5 主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	最終と殺時 <sup>a</sup>
[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス	低用量	雄	腎臓(1.40)、肝臓(0.912)、血漿(0.82)、血液(0.77)	肝臓(0.027)、カーカス(0.006)、腎臓(0.005)、肺(0.005)、血液(0.005 未満)
		雌	腎臓(1.43)、肝臓(1.15)、血漿(0.747)、子宮(0.739)、肺(0.719)、血液(0.667)	肝臓(0.025)、肺(0.010)、カーカス(0.008)、腎臓(0.007)、血液(0.005 未満)
	高用量	雄	腎臓(38.5)、肝臓(28.3)、血漿(19.7)、血液(18.3)	肝臓(0.738)、カーカス(0.241)、腎臓(0.114)、肺(0.055)、脂肪(0.019)、精巣(0.017)、血液(0.009)
		雌	腎臓(36.8)、肝臓(34.7)、血漿(19.6)、脾臓(18.7)、子宮(18.6)、副腎(17.8)、血液(17.7)	肝臓(0.650)、カーカス(0.194)、腎臓(0.141)、肺(0.057)、子宮(0.04)、血液(0.03)
[epr- <sup>14</sup> C] イミシアホス	低用量	雄	肝臓(3.21)、腎臓(1.32)、甲状腺(0.909)、血漿(0.727)、血液(0.524)	肝臓(0.607)、肺(0.078)、副腎(0.054)、甲状腺(0.053)、脂肪(0.048)、血液(0.042)
		雌	肝臓(2.93)、腎臓(1.47)、血漿(0.532)、肺(0.461)、骨髄(0.455)、血液(0.454)	肝臓(0.5)、肺(0.082)、脂肪(0.07)、副腎(0.05)、腎臓(0.05)、血液(0.048)
	高用量	雄	腎臓(62.1)、肝臓(30.7)、血漿(11.3)、下垂体(8.32)、血液(8.27)	肝臓(1.71)、腎臓(0.767)、副腎(0.744)、脂肪(0.733)、甲状腺(0.615)、血液(0.556)
		雌	腎臓(54.6)、肝臓(34.0)、血漿(15.6)、血液(11.8)	肝臓(1.49)、腎臓(0.893)、副腎(0.561)、心臓(0.527)、血液(0.466)

<sup>a</sup> : [imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス；投与 96 時間後、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス；投与 168 時間後

## (5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2)]で採取された糞尿ならびに胆汁中排泄試験[1. (3)]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 6 に示されている。

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では、雄の尿中から代謝物 M1、M2、Metabolite 11 及び M14 がそれぞれ 5%TAR 以上検出された。その他の代謝物はいずれも 5%TAR 未満であった。雌における代謝物も概ね雄と同様であった。親化合物はいずれの投与群でも検出されないか、あるいは検出されてもごくわずかであった(1.4%TAR 以下)。

糞中の主要代謝物は、極性蛋白、ペプチド及びアミノ酸の混合物として特徴付けられた極性代謝物(1.8~4.0%TAR)であり、他の代謝物及び親化合物はすべて 2%TAR 未満であった。

胆汁中の主要代謝物は Dihydroxy-M1 (2.0~2.5%TAR) で、他に少量の M2、M14、M1、M19 が親化合物とともに検出された。

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群では、尿中に Met-A、Met-B、Metabolite 9、Metabolite 29、M19 及び親化合物が検出された。Met-A は高用量投与群では 23.5~25.2%TAR を占めた。Metabolite 29 及び M19 は雌の尿中に多く検出された。極性代謝物が 3.8~19.3%TAR 検出されたが、各成分が 5%TAR 未満の 9~15 の成分で構成されていた。尿中極性物質の特徴付け及び尿素分析の結果、<sup>14</sup>C-尿素が検出され、代謝物の生体成分への再合成が起きていることが示唆された。

糞中からは M10 及び M19 が検出され、高用量投与群では親化合物及び Metabolite 29 も検出されたが、すべて 2%TAR 未満であった。

主要代謝経路は、*N*-もしくは *O*-脱アルキル化、水酸化、環の開裂、ニトリル(CN)基の加水分解等であり、イミシアホスは多くの部位で代謝され、複雑な混合物になると考えられた。(参照 2)

表 6 尿、糞及び胆汁における代謝物(%TAR)

標識体	投与量	試料	性別	イミシアホス	代謝物
[imi- <sup>14</sup> C] イミシア ホス	低用量 単回	尿	雄	ND	M2(12.7)、M14(11.3)、Metabolite11(11.2)、M1(5.9)、Dehydroxy-M1(1.9)、M6A(1.5)、Metabolite29(0.4)、M19(0.3)、特徴付けされた代謝物(16.1)、未同定代謝物(12.8)
			雌	0.72	M2(12.0)、Metabolite11(9.0)、M14(8.7)、M1(5.5)、Dehydroxy-M1(3.3)、M6A(3.3)、Metabolite29(3.1)、M19(1.4)、特徴付けされた代謝物(12.0)、未同定代謝物(10.8)
		糞	雄	0.36	M2(1.4)、Dehydroxy-M1(0.4)、Metabolite11(0.3)、M6A(0.2)、M1(0.1)、特徴付けされた代謝物(3.2)、未同定代謝物(1.5)

			雌	0.76	Dehydroxy-M1(0.46)、M1(0.26)、Metabolite 11(0.24)、M6A(0.22)、M2(0.14)、Metabolite 29(0.07)、特徴付けされた代謝物(4.0)、未同定代謝物(2.6)	
			胆汁	雄	0.08	Dihydroxy-M1(2.5)、M1(2.0)、M2(1.1)、M14(0.4)、M19(0.1)、未同定代謝物(3.2)
	高用量 単回	尿	雄	0.18	M2(17.8)、M14(16.0)、M1(11.6)、Metabolite11(9.6)、Metabolite29(0.6)、M19(0.4)、M6A(0.2)、特徴付けされた代謝物(10.4)、未同定代謝物(11.3)	
			雌	1.39	M2(16.3)、M14(11.6)、M1(8.1)、Metabolite11(7.1)、Dehydroxy-M1(4.1)、Metabolite29(3.0)、M19(1.7)、M6A(0.3)、特徴付けされた代謝物(9.1)、未同定代謝物(12.6)	
		糞	雄	0.26	M2(1.3)、Metabolite11(0.6)、M1(0.4)、Dehydroxy-M1(0.3)、M6A(0.2)、M14(0.1)、特徴付けされた代謝物(2.9)、未同定代謝物(1.0)	
			雌	0.56	M2(1.0)、M1(0.3)、Dehydroxy-M1(0.3) Metabolite11(0.3)、M6A(0.2)、M14(0.02)、特徴付けされた代謝物(1.7)、未同定代謝物(1.3)	
		胆汁	雄	0.08	Dihydroxy-M1(2.0)、M1(1.6)、M2(0.9)、M14(0.5)、M19(0.05)、未同定代謝物(3.4)	
		低用量 反復	尿	雄	0.11	M14(16.7)、M2(14.3)、M1(8.7)、Metabolite11(8.4)、Dehydroxy-M1(0.4)、M6A(0.4)、Metabolite29(0.4)、M19(0.4)、特徴付けされた代謝物(14.0)、未同定代謝物(10.2)
	雌			0.3	M14(13.0)、M2(12.7)、Metabolite11(7.8)、M1(5.0)、M19(0.9)、Dehydroxy-M1(0.2)、M6A(0.1)、特徴付けされた代謝物(13.0)、未同定代謝物(12.5)	
	糞		雄	0.81	M2(1.3)、M14(0.4)、M1(0.3)、M6A(0.2)、Metabolite11(0.05)、特徴付けされた代謝物(2.3)、未同定代謝物(3.5)	
			雌	1.8	M2(2.3)、M6A(1.2)、M14(0.3)、M1(0.3)、特徴付けされた代謝物(1.5)、未同定代謝物(4.6)	
	[epr- <sup>14</sup> C] イミシア ホス	低用量 単回	尿	雄	0.15	Metabolite 9(10.5)、Met-B(3.5)、Met-A(1.7)、Metabolite29(0.8)、M19(0.7)、その他(9.7)、特徴付けされた代謝物(16.9)、未同定代謝物(4.1)
				雌	0.53	Metabolite9(6.4)、Metabolite29(4.2)、M19(1.8)、Met-B(1.3)、Met-A(0.9)、その他(5.0)、特徴付けされた代謝物(20.6)、未同定代謝物(4.6)
			糞	雄	ND	M19(0.5)、M10(0.1)、Metabolite29(ND)、未同定代謝物(4.5)
雌				ND	M19(2.0)、M10(0.2)、未同定代謝物(5.2)	
高用量 単回		尿	雄	0.29	Met-A(25.2)、Met-B(4.4)、Metabolite 9(1.1)、M19(1.0)、Metabolite 29(0.8)、その他(2.7)、特徴付けされた代謝物(25.1)、未同定代謝物(3.4)	

		雌	1.10	Met-A(23.5)、Metabolite 29(5.7)、M19(2.9)、Met-B(2.0)、Metabolite 9(1.0)、その他(5.6)、特徴付けされた代謝物(13.9)、未同定代謝物(4.4)
	糞	雄	0.01	M19(0.9)、M10(0.2)、未同定代謝物(6.8)
		雌	0.32	M19(1.3)、M10(0.2)、Metabolite 29(0.1)、未同定代謝物(4.8)

ND：検出されず M1：微量のM10を含む。

## (6) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝

ラットを用いた体内分布試験 [1. (4)] において、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群における体内残留量が[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス投与群より多い傾向が認められたため、[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを投与したラットにおける体内残留放射能の特性について検討された。

その結果、脳及び肝臓中残留放射能は、大部分がアセトンやメタノールでは抽出されず、大部分がプロテアーゼ処理で、少量がアミラーゼ処理で遊離され、すでにタンパク質や炭水化物に同化されていると考えられた。赤血球においても、赤血球中放射能の 2/3～3/4 が膜に局在し、同じくプロテアーゼ処理で遊離され、タンパク質に同化されているものと考えられた。(参照 3)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、3 kg ai/ha の用量で鉢に入れたシルト質壤土に混和処理し、直ちにトマト (品種：Bush Beefstake) の苗 (播種後 5 週間、4～5 葉期) を移植して植物体内運命試験が実施された。試料として、移植 31 日後に茎葉部、68 日後に成熟果実、75 日後に未成熟果実、成熟果実及び成熟茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能 (TRR) は表 7 に、成熟果実及び成熟茎葉部における抽出放射能の主要成分は表 8 に示されている。

成熟果実中に検出された残留放射能は、総処理放射能 (TAR) の 0.04～0.12% であった。茎葉部における残留放射能は、未成熟茎葉で 0.2～0.4%TAR、成熟茎葉で 1.1～9.3%TAR であった。

成熟果実では親化合物、代謝物 M6A ([imi-<sup>14</sup>C]標識体のみ) 及び M10 が検出された。さらに、極性物質が最も高濃度で検出され、糖など植物体成分への取り込みが示唆された。成熟茎葉部では親化合物の残留 ([epr-<sup>14</sup>C]標識体のみ) と M6A、M10 及び M19 の存在が確認された。(参照 4)



表 7 各試料における総残留放射能

試料	[imi- <sup>14</sup> C]イミシアホス				[epr- <sup>14</sup> C]イミシアホス			
	移植 68 日後		移植 75 日後		移植 68 日後		移植 75 日後	
	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg
成熟果実	0.04	0.056	0.05	0.051	0.12	0.128	0.06	0.097
未成熟茎葉部	/		0.23	2.93	/		0.37	3.84
成熟茎葉部			9.31	3.77			1.11	0.766

表 8 成熟果実及び成熟茎葉部における抽出放射能の主要成分

標識体	試料	抽出物	親化合物	M6A	M10	M19	極性物質	抽出残渣	
[imi- <sup>14</sup> C] イミシ アホス	成熟果実 (移植 68 日後)	%TRR	93.8	12.1	24.5	13.2	ND	39.2	6.6
		mg/kg	0.052	0.007	0.014	0.007		0.022	0.004
	成熟果実 (移植 75 日後)	%TRR	92.5	7.9	29.1	13.8	ND	42.6	7.5
		mg/kg	0.047	0.004	0.016	0.008		0.024	0.004
	成熟茎葉部 (移植 75 日後)	%TRR	92.3	ND	76.0	5.9	痕跡	11.3	7.7
		mg/kg	3.44		2.61	0.202		0.387	0.293
[epr- <sup>14</sup> C] イミシ アホス	成熟果実 (移植 68 日後)	%TRR	72.6	6.2	ND	3.3	ND	63.1	27.4
		mg/kg	0.093	0.008		0.008		0.081	0.035
	成熟果実 (移植 75 日後)	%TRR	81.6	7.8	ND	3.7	ND	69.4	18.2
		mg/kg	0.084	0.008		0.008		0.071	0.018
	成熟茎葉部 (移植 75 日後)	%TRR	71.5	3.6	ND	5.4	4.0	39.2	28.5
		mg/kg	0.610	0.031		0.092	0.034	0.335	0.243

ND : 検出されず

## (2) ばれいしょ①

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壤土に混和処理し、直ちにばれいしょ（品種：Charlott）の発芽した種イモを植え付けて植物体内運命試験が実施された。試料として、植え付け 57 日後に未熟期塊茎、79 日後に成熟期塊茎及び茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 9 に示されている。

未熟期及び成熟期塊茎からは親化合物、M1、M3、M6A 及び M10 が検出された。成熟期塊茎中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分は、主に M6A をアグリコンとする極性抱合体であることが示唆された。成熟期茎葉部では主要代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出され、その他に親化合物、M1、M6A、M10 が認められた。成熟期茎葉部中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分には、少なくとも 11 種類以上の未同定の極性物質が確認された。（参照 5）

表 9 各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分([imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理)

試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	親化合物	M1	M3	M6A	M10	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
未熟期 塊茎	%TRR		97.1	38.5	6.3	4.7	10.8	5.4	ND	15.3	14.5
	mg/kg	0.028	0.027	0.011	0.002	0.001	0.003	0.002		0.004	0.004
成熟期 塊茎	%TRR		96.8	25.3	4.2	1.2	4.2	4.8	ND	49.8	5.4
	mg/kg	0.028	0.027	0.007	0.001	<0.001	0.001	0.001		0.014	0.001
成熟期 茎葉部	%TRR		89.3	7.9	1.4	ND	7.6	1.6	25.9	36.5	6.0
	mg/kg	0.388	0.346	0.031	0.006		0.029	0.006	0.100	0.142	0.023

ND：検出されず

### (3) ばれいしょ②

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壌土に混和処理し、直ちにばれいしょ（品種：Dunluce）の発芽した種イモを植え付けて植物体内運命試験が実施された。試料として、植え付け 68 日後（未熟期）に塊茎、96 日後（成熟期）に塊茎及び茎葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 10 に示されている。

未熟期及び成熟期塊茎からは親化合物、M10 及び M19 が検出された。成熟期塊茎中放射能の最多成分である HPLC の非保持成分は、植物体成分に取り込まれた極性物質であることが示唆された。成熟期茎葉部では、主要代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出され、その他に親化合物及び M19 が認められた。

(参照 6)

表 10 各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分([epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理)

試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	親化合物	M10	M19	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
未熟期 塊茎	%TRR		63.4	19.0	1.3	1.6	ND	35.4	3.0
	mg/kg	0.084	0.053	0.016	0.001	0.001		0.030	0.002
成熟期 塊茎	%TRR		55.1	12.4	1.1	1.6	ND	35.9	1.7
	mg/kg	0.076	0.042	0.009	0.001	0.001		0.027	0.001
成熟期 茎葉部	%TRR		85.5	13.1	ND	0.8	62.6	3.7	3.0
	mg/kg	0.484	0.414	0.061		0.004	0.303	0.018	0.015

ND：検出されず

### (4) だいこん

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、3.04 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた砂壌土に混和処理し、だいこん（品種：不明）を播種して植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 47 日後（未熟期）及び播種 90 日後（成熟期）に根部及び葉部を採取した。

各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分は表 11 に示されている。

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理区では、成熟期根部中放射能の主要成分は親化合物及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では親化合物は認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び M6A であった。その他に、M19 のグルコース抱合体が検出された。成熟期葉部では M2 も検出された。HPLC の非保持成分には M6A をアグリコンとする極性抱合体が含まれていることが示唆された。

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理区においても、成熟期根部中放射能の主要成分は親化合物及び HPLC の非保持成分であった。未熟期及び成熟期葉部では親化合物は認められず、主要成分は HPLC の非保持成分及び M5 であった。その他に M19 のグルコース抱合体及び M5 が検出された。HPLC の非保持成分は、植物体に取り込まれた極性物質（グルコースやマルトースを含む）と推定された。（参照 7）

表 11 各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分

標識体	試料		総残留放射能濃度	抽出放射能	親化合物	M2	M6A	M5	M19 グルコース抱合体	非保持成分	未同定物質
[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス	成熟期根部	%TRR	/	93.6	44.0	ND	ND	ND	ND	47.1	1.6
		mg/kg	0.039	0.037	0.017					0.019	0.001
	未熟期葉部	%TRR	/	94.9	ND	ND	28.4	ND	3.9	61.0	ND
		mg/kg	0.155	0.148						0.044	
	成熟期葉部	%TRR	/	92.9	ND	13.3	35.2	ND	3.2	34.7	6.5
		mg/kg	0.227	0.211						0.030	0.080
[epr- <sup>14</sup> C] イミシアホス	成熟期根部	%TRR	/	85.0	30.5	ND	ND	ND	ND	41.3	11.4
		mg/kg	0.033	0.028	0.010					0.014	0.008
	未熟期葉部	%TRR	/	86.6	ND	ND	ND	17.9	7.8	53.2	7.6
		mg/kg	0.132	0.114						0.024	0.010
	成熟期葉部	%TRR	/	80.6	ND	ND	ND	15.0	8.6	48.2	7.7
		mg/kg	0.151	0.121						0.023	0.013

ND：検出されず

## (5) レタス

土壌中主要分解物である M6A の標識体 (<sup>14</sup>C-M6A) を、4 kg ai/ha の用量でプラスチック容器に入れた壤土に混和処理し、レタス（品種：Benjamin）を播種して植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 77 日後に茎葉を採取した。

成熟期レタスの茎葉中の総残留放射能濃度は 0.064 mg/kg であった。茎葉抽出放射能は 98.0%TRR で、茎葉中から M6A が 90.2%TRR (0.057 mg/kg)、HPLC の非保持成分が 7.8%TRR (0.005 mg/kg) 検出され、その他の代謝物は検出されなかった。このことから、土壌中でイミシアホスから生成された M6A は、レタスの根から吸収されるが、容易には代謝されず、一部が極性物質に変化すること

が示唆された。(参照 8)

以上、トマト、ばれいしょ、だいこん及びレタスの代謝試験から、イミシアホスの植物における代謝経路は、P-N 結合の開裂 (M1、M2)、脱アルキル化 (M3、M10)、環の水酸化 (M19)、CN 基の加水分解 (M6)、抱合化 (M19 のグルコース抱合体) 等と考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを砂壤土 (火山灰土壌：茨城) 及び壤質砂土 (非火山灰土壌：米国オハイオ州) に、それぞれ乾土あたり 2.0 及び 1.5 mg ai/kg となるように混和処理し、25℃ (茨城) 及び 20℃ (米国) の暗条件下でインキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。培養期間は、非滅菌土壌 (茨城及び米国) で最長 275 日間、滅菌土壌 (茨城) で最長 105 日間とした。

各土壌における分解物は表 12 に示されている。

非滅菌の茨城土壌及び米国土壌のいずれにおいても、275 日後に親化合物は約 3% TAR まで減少した。主要分解物である M6A は経時的に増加し、茨城土壌では 275 日後に最大となったが、米国土壌では 162 日後に最大 (53.8% TAR) となり、275 日後に 52.6% TAR まで減少した。M1 は茨城土壌で 3 日後 (2.3% TAR)、米国土壌で 7 日後 (1.8% TAR) に最大となり、275 日後では検出されなかった。二酸化炭素はいずれの土壌でも 275 日後に最大となった。

滅菌茨城土壌では、親化合物は経時的に減少した。主要分解物である M6A は経時的に増加し、105 日後に最大となった。M1 は 21 日後に最大 (11.8% TAR) となり、105 日後に 3.8% TAR まで減少した。

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスの好氣的条件下における土壌中での推定半減期は、非滅菌の茨城土壌で 18 日、米国土壌で 30 日、滅菌の茨城土壌で 33 日であった。(参照 9)

表 12 各土壌における分解物(%TAR) ([imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理)

土壌	親化合物	M6A	M1	二酸化炭素	抽出残渣
非滅菌茨城土壌 (275 日後)	3.1	21.0	ND	7.1	64.8
非滅菌米国土壌 (275 日後)	3.5	52.6	ND	14.4	32.5
滅菌茨城土壌 (105 日後)	19.3	22.6	3.8	<0.1	47.7

ND：検出されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを軽壤土（火山灰土壤：茨城）及び壤質砂土（米国オハイオ州）に、それぞれ乾土あたり 2.0 及び 1.54 mg ai/kg となるように混和処理し、25℃（茨城）及び 20℃（米国）の暗条件下でインキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。培養期間は、茨城土壤で最長 180 日間、米国土壤で最長 120 日間とした。

各土壤における分解物は表 13 に示されている。

いずれの土壤においても、親化合物は経時的に減少した。同定された分解物はなかったが、未同定の分解物も微量で、茨城土壤では処理直後の 1.1%TAR、米国土壤では 91 日後の 2.3%TAR が最大であった。二酸化炭素は経時的に増加し、茨城土壤で 180 日後、米国土壤で 120 日後に最大となった。抽出残渣中放射能はいずれの土壤でも約 20%TAR であり、主としてヒューミン画分に分布していた。

[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスの好氣的条件下における土壤中での推定半減期は、茨城土壤で 27 日、米国土壤で 36 日であった。（参照 10）

表 13 各土壤における分解物(%TAR) ([epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理)

土壤	親化合物	未同定物	未分離成分	二酸化炭素	抽出残渣
茨城土壤 (180 日後)	6.2	0.3	0.1	69.1	20.9
米国土壤 (120 日後)	16.6	1.4	0.2	58.2	19.9

## (3) 分解物 M6A の好氣的土壤中運命試験

<sup>14</sup>C-M6A を軽埴土（千葉）に乾土あたり 1.04 mg/kg の用量で混和処理し、25℃の暗所で最長 181 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤抽出放射能の大部分は M6A であった。M6A は初期値の 89%TAR から 181 日後の 58.9%TAR まで減少した。主要分解物は認められず、未同定の分解物は微量（1.2%TAR 以下）であった。二酸化炭素は 181 日後に最大で 3.1%TAR 検出された。抽出残渣中放射能は 181 日後に 35.3%TAR 認められ、これらはフミン質、フルボ酸などに結合して分布することが示唆された。

M6A の好氣的土壤中における推定半減期は 670 日であった。（参照 11）

## (4) 嫌氣的土壤中運命試験

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、埴壤土（福岡）及び壤土（英国 Suffolk 州）にそれぞれ乾土あたり 1.54 及び 2.0 mg/kg の用量で添加し、福岡土壤は 25±2℃で 181 日間、英国土壤は 20±2℃で 180 日間、暗所でインキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤における分解物は表 14 に示されている。

いずれの土壌においても、親化合物は経時的に減衰した。[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理土壌における主要分解物は M6A 及び M1 であった。その他に M8 及び微量の M9 が検出された。M9 は処理 7~30 日後の福岡土壌及び 6~59 日後の英国土壌の主として水層に認められた。[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホス処理土壌では、M8、M5、二酸化炭素が検出されたほか、二酸化炭素以外の揮発性物質の存在が示唆された。

イミシアホスの嫌氣的土壌中における推定半減期は、福岡土壌で 48 日、英国土壌で 38 日であった。(参照 12)

表 14 各土壌における分解物(%TAR)

標識体	土壌	親化合物	M6A	M8	M1	M9	M5	二酸化炭素	その他	揮発性物質	抽出残渣
[imi- <sup>14</sup> C] イミシアホス	福岡土壌 (181 日後)	7.6	30.6	0.6	33.4	ND	ND	ND	ND	ND	25.0
	英国土壌 (180 日後)	4.6	62.1	2.4	8.0	ND	ND	ND	ND	ND	19.7
[epr- <sup>14</sup> C] イミシアホス	福岡土壌 (181 日後)	13.9	ND	ND	ND	ND	0.4	ND	0.7	1.7	25.0
	英国土壌 (180 日後)	7.7	ND	2.4	ND	ND	0.8	4.4	0.1	0.7	22.5

ND : 検出されず

#### (5) 分解物 M6A の嫌氣的土壌中運命試験

<sup>14</sup>C-M6A を軽埴土 (福岡) に乾土あたり 1.03 mg/kg の用量で添加し、25°C の暗所で 181 日間インキュベートして、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

M6A の嫌氣的条件下における分解速度は緩慢であり、181 日後でも 75.5%TAR が残留し、分解物はほとんど認められなかった。しかし、微量 (0.8%TAR 以下) の二酸化炭素が検出されていること、腐植質 (フルボ酸画分 17.0%TAR) に取り込まれていることから、M6A は嫌氣的条件下でも徐々に無機化されることが示唆された。

M6A の嫌氣的土壌中における推定半減期は 500 日であった。(参照 13)

#### (6) 土壌吸脱着試験

5 種類の畑地土壌 (砂壤土 : 日本、米国、埴壤土 : 英国、砂土 : ドイツ、壤土 : 米国) を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.1~4.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 14.4~188 であった。また、脱着係数  $K_{des}$  は 0.2~5.6 であった。(参照 14)

#### (7) 分解物 M6A の土壤吸脱着試験

英国の 3 種類の畑地土壤（埴壤土：Rutland 州、壤土：Derby 州、砂壤土 Nottingham 州）及び国内の畑地土壤（砂質埴壤土：茨城）を用いて、M6A の土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.22～22.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 79～826 であった。（参照 15）

#### (8) 土壤カラムリーチング試験

イミシアホス及び M6A は、土壤及び水中で比較的安定で土壤吸着性が低く、水溶性も高いことから、畑地に処理した場合地下浸透が懸念されるため、砂壤土（英国 Suffolk 州）を用いた土壤カラムリーチング試験が実施された。

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスまたは[epr-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、砂壤土に 4 kg ai/ha の用量で処理し、26 日間 20℃でインキュベートした土壤を 30 cm の土壤カラム（内径 5 cm）の最上部に重層し、降水量 200 mm 相当量の 0.01 M 塩化カルシウム水溶液 393 mL を 48 時間かけて浸透させた。その結果、大部分の放射能が土壤から回収された。カラムにおける下方への移行傾向がみられたが、浸透液での放射エネルギーは 0.4～0.5% TAR であった。したがって、畑地に処理した本剤あるいはその分解物が地下水へ移行する可能性は極めて低いと考えられた。（参照 16）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、pH 1.2（塩酸緩衝液）、pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（トリスマレイン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 10 µg/mL になるように添加し、15、25、37、62 及び 74℃、暗所条件下で最長 101 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 1.2（37℃）ではイミシアホスは比較的早く加水分解され、5 日後には 90% TAR 以上が M6A に変換された。その他の加水分解物は 10% TAR 以下であった。

pH 4 及び 5 における主要分解物は M6A 及び M11 であり、25℃、101 日においてそれぞれ 9.3～4.2% TAR 及び 12.3～14.1% TAR 検出された。M11 は高温（62 及び 74℃）で時間経過に伴って生成し、22 日後には約 80% TAR になった。

pH 7 では M6A の生成はみられず、M1、M8、M9 及び M11 がみられた。特に、M9 は 62℃で 10 日後から 22 日まで約 85% TAR、M1 は 74℃で 3 日後から 22 日まで約 87% TAR 検出された。

pH 9 における主要分解物は M1 と M8 であり、15 及び 25℃、101 日後にそれぞれ 61～69% TAR 及び 24.5～27.9% TAR 検出された。

イミシアホスの推定半減期は、pH 1.2（37℃）で 9.6 時間（0.4 日）、pH 4（15～25℃）で 179～785 日、pH 5（15～25℃）で 255～1,023 日、pH 7（15～25℃）

で 178～610 日、pH 9 (15～25℃) で 8～31 日であった。(参照 17)

## (2) 分解物 M6A の加水分解試験

<sup>14</sup>C-M6A を、pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (トリスマレイン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5.1 µg/mL になるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

培養 5 日後において、pH 4 では M6A の約 2%が加水分解され、pH 7 では最大約 5%が、pH 9 では最大約 8%が加水分解された。M6A の 5 日間培養後の残存率は、いずれの pH でも 90%以上であったことから、M6A の一般環境条件下における推定半減期は 1 年以上と考えられた。また、いずれの pH でも 2%TAR を超える分解物は認められなかった。(参照 18)

## (3) 水中光分解試験

[imi-<sup>14</sup>C]イミシアホスを、pH 5 のフタル酸緩衝液及び自然水 (湖水：英国ヨークシャー州) に 2.55 mg/mL または 2.72 mg/mL の用量で添加した後、25±1℃で 31 日間 (緩衝液) または 30 日間 (自然水)、キセノン光 [光強度：324 W/m<sup>2</sup> (緩衝液)、325 W/m<sup>2</sup> (自然光)；波長：300～800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

緩衝液中では、イミシアホスは有意に分解されず、光照射終了時における残存率は約 92%であった。揮発性物質の生成はみられず、分解物として、微量の M1、M6A 及び M11 が検出されたが、いずれも暗所対照区との明らかな差はなかった。

自然水中では、揮発性物質は検出されなかったが、30 日後に M1 (26.8%TAR) 及び M8 (7.8%TAR) の生成が確認された。

イミシアホスの光分解による推定半減期は、緩衝液中で 255 日、自然水中で 22 日 (東京、春の屋外条件で 35 日と推定) であった。(参照 19)

## 5. 土壌残留試験

風積・砂土 (宮崎) 及び火山灰・砂壤土 (鹿児島) を用いて、イミシアホス及び M6A を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 20)



表 15 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	イミシアホス	イミシアホスとM6Aの含量
容器内試験	2 mg/kg	風積・砂土	約 28 日	約 59 日
		火山灰・砂壤土	約 29 日	約 88 日
圃場試験	3 kg ai/ha 1 回	風積・砂土	約 6 日	約 6 日
		火山灰・砂壤土	約 3 日	約 3 日

<sup>a</sup>: 容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用

## 6. 作物残留試験

ばれいしょ、かんしょ、にんじん等を用いて、イミシアホス、M19、M10、M6A及びM5を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

イミシアホスの最高値は、最終散布37日後に収穫したミニトマト(果実)の0.081 mg/kgであった。各代謝物の最終散布後における作物での最高値は、M19では48日後のだいこん葉部の0.032 mg/kg、M10では61日後のトマト果実の0.028 mg/kg、M6Aでは71日後のだいこん葉部の0.080 mg/kg、M5では56及び72日後のだいこん葉部の0.012 mg/kgであった。(参照21、22)

別紙3の作物残留試験成績に基づき、イミシアホスを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表16に示されている(別紙4参照)。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイミシアホスが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたすべての適用作物(だいこん、にんじん、いちご、なす、トマト、ミニトマト、きゅうり、メロン、すいか、かんしょ、ばれいしょ)に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中から摂取されるイミシアホスの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	3.64	2.19	3.37	3.27

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 23)

表 17 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
末梢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群 で投与直後に流涎、120 mg/kg 体重投与群で縮瞳。
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 mg/kg 体重以上投与群 で振戦、歩行失調、120 mg/kg 体重投与群で腹臥 位、体温低下、歩行異常、 眼球突出等、投与後 96 時 間以内に症状消失。
	自発運動量	ICR マウス	雄 5	0、1、3、10、 30、100 (強制経口)	3	10	10 及び 30 mg/kg 体重投 与群で投与後 180 分まで 自発運動量低下。100 mg/kg 体重投与群で投与 後 30 分から著しい自発運 動量低下。
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (強制経口)	10	30	電撃刺激に対する痙攣発 現数及び死亡発現数に影 響なし。30 及び 100 mg/kg 体重投与群で強直 性痙攣発現数減少。
	体 温	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投 与群で投与後 1~6 時間ま で体温低下。120 mg/kg 体重投与群では 48 時間ま で低下傾向あり。
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸数、 血 圧、 心拍数	ビーグ ル犬	雄 3	0、12.5、 25、50 (強制経口)	25	50	50 mg/kg 体重投与群で投 与 6 及び 24 時間後の平均 血圧低下。心電図、心拍数、 呼吸数に景響なし。
腎 機 能	尿、 電解質、 排泄量	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	12	40	40 及び 120 mg/kg 体重投 与群で尿量、ナトリウム及 びクロール排泄量増加。 120 mg/kg 体重投与群で 浸透圧増加。
骨 格 筋	握 力	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	120	—	影響なし
血 液 系	血液凝固	Wistar ラット	雄 5	0、12、40、 120 (強制経口)	120	—	影響なし

消化器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (強制経口)	30	100	100 mg/kg 体重投与群で 炭末移行率増加
------	------	------------	-----	---------------------------	----	-----	-----------------------------

—：最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

イミシアホスのラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験、マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の概要は表 18 に示されている。(参照 24～29)

表 18 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	雌と同等	81.3	振戦、流涎、流涙、円背位、嗜眠、頻呼吸、運動失調、眼球突出、腹臥、肛門周囲の汚れ、衰弱、立毛、開脚歩行、あえぎ呼吸／呼吸困難、血涙、低体温、尿の変色、活動量低下等
経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	記載なし (上記試験と同等)	記載なし (上記試験と同等)	嗜眠、立毛、円背位、流涎、眼球突出、腹臥、振戦、運動失調、低体温、流涙、肛門周囲の汚れ、呼吸困難、痙攣、鼻部の汚れ、衰弱、血涙、歩行異常等
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	雌と同等	92.3	嗜眠、眼瞼閉鎖、粗毛、活動量低下、運動失調、振戦、腹臥、呼吸困難、流涙、肛門周囲の汚れ、低体温等
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の汚れ、血涙、肛門周囲の汚れ、死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の汚れ、肛門周囲の汚れ、死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		眼球突出、円背位、振戦、被毛汚染、被毛湿潤、粗毛、低体温、浅く速い呼吸、運動失調、沈静、呼吸困難、不整呼吸、呼吸数低下、眼の混濁、眼分泌物、挙尾等
		1.83	2.16	

代謝物 M1、M2、M5、M8、M10 及び M19 のマウスを用いた急性経口毒性試験、ならびに代謝物 M6A のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されているように、代謝物の急性経口毒性は M19 を除き、いずれも親化合物より弱かった。M19 の急性経口毒性は親化合物と同等と考えられた。(参照 30～36)

表 19 急性経口毒性試験概要(代謝物)

代謝物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
M1	ICR マウス 雌 3 匹	300~2,000	円背位、振戦、嗜眠、流涎等
M2	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M5	ICR マウス 雌 3 匹	300~2,000	円背位、斜視、立毛、嗜眠、 浅呼吸、腹臥位等
M6A	Wistar ラット 雌 3 匹	500~2,000	嗜眠、呼吸困難、立毛、振戦、 流涎等
M8	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M10	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M19	ICR マウス 雌 5 匹	50~300	自発運動低下、流涙、流涎、 間代性痙攣、低体温、腹臥位、 軟便等

## (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、イミシアホスを 0、6.25、25 及び 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。なお、100 mg/kg 体重投与群の雄 5 匹において、投与後に強い毒性症状がみられたため、残りの雄 5 匹及び雌には高用量を 60 mg/kg 体重に下げて投与が行われた。また、雄についてのみ、一群 10 匹を用いて追加試験（イミシアホスを 0、6.25、25 及び 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与）が実施された。

致死量に近い用量（100 及び 60 mg/kg 体重）を投与した場合、体重増加抑制の他、歩行異常、円背位、流涎、自発運動の低下、痛覚反応の低下、逃避行動低下、聴覚反応低下等の検体投与と関連する神経症状が認められ、25 mg/kg 体重投与群でも歩行異常、円背位、呼吸数の変化が認められたので、本試験における無毒性量は 6.25 mg/kg と考えられた。しかし、いずれの投与群にも神経病理組織学的な変化は認められなかった。（参照 37）

## (3) 遅発性神経毒性試験

単冠白色レグホン種産卵鶏（一群 20 羽、対照群 15 羽、陽性対照群 12 羽）を用いた経口（0 及び 26 mg/kg 体重）投与による遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験では、症状及び病理組織学的に遅発性神経毒性を示唆する所見は認められなかったが、脳及び脊髄の AChE 及び神経障害標的エステラーゼ（NTE）活性に有意な影響がみられたため、さらに、産卵鶏（一群 24 羽、対照群 10 羽、陽性対照群 23 羽）に 0.2~25 mg/kg 体重の用量でイミシアホスを経口投与し、無影響量及び回復性を検討するための追加試験が実施された。その結果、5 mg/kg

体重以上の用量で、神経組織中 AChE 及び NTE 活性阻害が誘発されたが、約 3 週間で回復し、1 mg/kg 体重以下の用量では、AChE 及び NTE 活性に影響を及ぼさないことが示唆された。(参照 38)

## 9. 皮膚感作性試験

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。

パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察で、すべての動物に軽度から中等度の皮膚反応が認められ、イミシアホスには皮膚感作性があるものと判断された。(参照 39)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹、ただし、対照群及び高用量群は雌雄各 25 匹とし、うち雌雄各 10 匹は休薬試験群とした) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10 及び 50 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.28	0.93	4.86
	雌	0.28	0.99	5.13

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

血液学的検査において、50 ppm 投与群の雌雄で認められた Hb 及び Ht の減少は統計学的に有意ではないものの、同群において、軽度の貧血を示唆する網状赤血球率増加及び RBC 減少が認められたことから、検体投与の影響によるものと考えられた。

休薬試験群では、50 ppm 投与群の脳 ChE 活性に著しい回復がみられ、対照群との差が 20%以内となったが、統計学的には有意に低かった。検体投与による神経病理組織学的影響は、いずれの投与群にも認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雌雄とも 0.28 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 40)

表 21 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球率増加</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球率増加</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90日間亜急性毒性試験(追加試験)(ラット)

前述の試験[10. (1)]において、最高用量である 50 ppm 投与群の投与終了時検査で有意な ChE 活性阻害が認められたが、休薬期間終了時の血漿及び赤血球の ChE 活性が測定されなかった。本試験はその補足試験として実施された。

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）に、0 及び 50 ppm（平均検体摂取量は雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 4.8 mg/kg 体重/日）の濃度で 90 日間混餌投与し、各群雌雄各 10 匹を投与終了時に剖検し、残りは 4 週間の休薬期間終了後に剖検した。

血液学的検査において、高用量投与群の雌で Hb、RBC 及び Ht の有意な減少がみられ、雄でも Ht が減少し、これに対応する網状赤血球率も増加した。休薬期間終了時の検査では、赤血球系の変動はみられず、わずかに雌の網状赤血球率が対照群より高かったが、検体投与からの回復性は示唆された。

ChE 活性に関しては、投与終了時検査において脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。赤血球 ChE については、測定下限以下であったため測定感度を上げて測定したが、検体投与の影響は明らかではなかった。休薬群では検体投与の影響はみられず、完全に検体投与の影響から回復したと考えられた。

本試験の結果から、90 日間亜急性毒性試験における影響として、50 ppm 投与群の雌雄で貧血及び脳 ChE 活性阻害がみられたが、4 週間の休薬期間終了時には、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性の変化は消失することが確認された。（参照 41）

## (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.25、2.5 及び 25 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び高用量群については、投与終了後に 4 週間の休薬期間を設け、回復試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

休薬試験終了時検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌に脳 ChE 活性阻害が認められ、赤血球 ChE 活性も、統計学的有意差はみられないものの対照群よりわずかに低い傾向がみられた。しかし、第 13 週の検査結果と比較した場合、明らかな回復傾向が認められた。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

表 22 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 削瘦</li> <li>・ 体重増加量抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb、Ht 減少</li> <li>・ PT、APTT 延長傾向</li> <li>・ ALT 活性低下</li> <li>・ カルシウム、Alb、TP、A/G 比、Glu、カリウム減少</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 削瘦</li> <li>・ 体重増加量抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ PT、APTT 延長</li> <li>・ ALT 活性低下</li> <li>・ カリウム減少</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・ 胸腺絶対重量減少</li> </ul>
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 網状赤血球率増加</li> <li>・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ Hb、Ht 減少</li> <li>・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進</li> </ul>
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、ただし、対照群及び高用量群雌雄各 5 匹を休薬試験群とした) を用いた経皮 (原体 : 0、2.5、25 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43)

表 23 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht 減少</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.05、0.2、1 及び 5 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に骨髓造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 44)

表 24 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
5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・好酸球比率増加</li> <li>・PT、APTT 延長</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)</li> <li>・脾臓絶対・比重量<sup>1)</sup> 増加</li> <li>・胃、盲腸：好酸球増加</li> <li>・直腸杯細胞減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・好酸球比率増加</li> <li>・好酸球数増加</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)</li> <li>・脾臓比重量増加</li> <li>・胃、十二指腸、空腸：好酸球増加</li> <li>・盲腸、結腸：形質細胞増生</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 減少</li> <li>・好酸球数増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・直腸形質細胞増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・盲腸好酸球増加</li> <li>・結腸、直腸：好酸球増加、杯細胞減少</li> </ul>
0.2 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少</li> <li>・骨髓造血亢進</li> <li>・脾臓：髓外造血、色素沈着</li> <li>・クッパー細胞色素沈着</li> <li>・回腸好酸球増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 減少</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・骨髓造血亢進</li> <li>・脾臓：髓外造血、色素沈着</li> <li>・クッパー細胞色素沈着</li> <li>・回腸好酸球増加</li> <li>・直腸形質細胞増生</li> </ul>
0.05 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹、ただし、高用量群は雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 25 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。

表 25 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		3 ppm	10 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.15	0.51	2.71
	雌	0.19	0.64	3.31

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

3 ppm 投与群の雌雄においても赤血球 ChE 活性の有意な阻害がみられたが、その阻害率は概ね 20%以下であり、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群投与群の雌雄に赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.15 mg/kg 体重/日、雌：0.19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 45）

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。



表 26 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

投与群	雄	雌
50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球率増加</li> <li>・カリウム増加</li> <li>・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球率増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、無機リン増加</li> <li>・Glu 低下</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)

前述の試験[11. (2)]において、低用量の 3 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性阻害作用が発現しない用量を確認するための追加試験として、Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1 及び 2 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	2 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.12
	雌	0.07	0.15

本試験では、2 ppm 投与群でも体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理学的検査において影響はみられず、ChE 活性にも毒性学的に意味のある影響が認められなかったため、無毒性量は雄雌とも 2 ppm（雄：0.12 mg/kg 体重/日、雌：0.15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 46）

### (4) 18カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 28 18カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.36	1.21	3.62	12.3
	雌	0.45	1.48	4.48	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、3 ppm 以上投与群の雄及び 10 ppm 以上投与群の雌に赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雄では 3 ppm (0.36

mg/kg 体重/日) 未満、雌で 3 ppm (0.45 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 47)

表 29 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・副腎絶対・比重量、脳絶対・比重量増加</li> <li>・副腎：皮質細胞肥大、鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・MCV 減少</li> <li>・副腎絶対・比重量増加</li> <li>・心臓絶対・比重量、脾臓絶対重量減少</li> <li>・副腎：皮質細胞肥大、鉍質沈着</li> </ul>
30 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害(20%以上)	・WBC、MCHC 増加
10 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)</li> <li>・脳 ChE 活性阻害(20%以上)</li> </ul>
3 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)	3 ppm 投与群において 毒性所見なし

#### (5) 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)

前述の試験[11. (4)]において、低用量の 3 ppm 投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性阻害作用が発現しない用量を確認するための追加試験として、ICR マウス(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、0.25、0.5 及び 1.0 ppm:平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)の平均検体摂取量

投与群		0.1 ppm	0.25 ppm	0.5 ppm	1.0 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.01	0.03	0.06	0.12
	雌	0.02	0.04	0.08	0.17

いずれの投与群においても、雄では赤血球 ChE 活性阻害はみられなかった。雌では 0.1 及び 1.0 ppm 投与群において有意な阻害がみられ、阻害率は 20%以上であった。しかし、用量相関性は認められないこと、血漿中 ChE 及び脳 ChE には変化はみられないこと、及び前述のマウスを用いた発がん性試験[11. (4)]において 3 ppm 投与群の雌では赤血球 ChE 活性阻害が認められなかったことから、本試験で認められた雌における赤血球 ChE 活性の変化には毒性学的意義は少ないと考えられた。

脳 ChE 活性は、1 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な阻害がみられたが、対照群の 94%であり、マウスを用いた発がん性試験[11. (4)]では 10 ppm 以下投与群で脳 ChE 活性の有意な阻害が認められていないことから、この阻害は毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。その他の投与群には、統計学的に有意な変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は雄雌とも 1.0 ppm（雄：0.12 mg/kg 体重/日、雌：0.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 48）

[11. (4)]及び[11. (5)]の試験結果から、マウスを用いた発がん性試験における無毒性量は、雄で 1.0 ppm（0.12 mg/kg 体重/日）、雌で 3 ppm（0.45 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、18 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	18 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	0.2	1.2	6.7
		雌	0.3	1.8	10.5
	F <sub>1</sub>	雄	0.3	1.7	10.3
		雌	0.3	1.9	11.4

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

100 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代において、哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。

本試験において、親動物では 100 ppm 投与群の雌雄（P 雌及び F<sub>1</sub> 雌雄）に体重増加抑制等が、児動物では 100 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 18 ppm（P 雄：1.2 mg/kg 体重/日、P 雌：1.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

表 32 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・精巣上体重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・全同腹児死亡がみられた腹数増加</li> </ul>
	18 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・低体重</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・低体重</li> </ul>	
	18 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

## (2) 発生毒性試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (0、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物には投与に関連した変化はみられなかった。胎児では、対照群を含むすべての群で 1~3 例に内臓または骨格奇形が認められたが、その発現率に差はみられず、いずれも発育遅延に関連したもの、または同系統ラットにおいて自然発生的にみられるものであり、検体の投与に関連したものではなかった。

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かったので、無毒性量は母動物及び胎児で 10 mg/kg 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 50)

## (3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

試験期間中、対照群、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 1、1 及び 6 例の母動物が誤投与のために死亡または切迫と殺され、1 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 2 及び 3 例が流産のためと殺された。これらの動物の剖検では、多くの動物の胸腔または肺に誤投与に起因する所見がみられた。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群では消化管にも異常が認められたが、これは投与の物理的刺激による胃粘膜の肥厚であり、検体投与に関連したものではなかった。胎児では、対照群を含むすべての群で外表、内臓または骨格奇形がみられたが、その発現率に差はみられず、いずれも自然発生的にみられるものであり、検体の投与に関連したものではなかった。

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かったので、無毒性量は母動物及び胎児で 5 mg/kg 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 51)

## 1 3. 遺伝毒性試験

イミシアホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施された。結果は表 33 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、細胞増殖抑制のみられる最高用量でのみ、代謝活性化系存在下で染色体異常誘発性 (構造異常の発現頻度増加) が認められたが、*in vivo* におけるラットの染色体異常試験を含めその他の試験ではすべて陰性であったことから、イミシアホスには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 52~56)

表 33 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 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肺線維芽細胞 (CHL)	220～2,048 µg/mL (+/-S9)	+S9 で陽性
in vivo	小核試験 Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	0、7.5、15、30 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回静脈内投与)	陰性
	小核試験 Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 7 匹)	0、2.5、5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1、M2、M5、M6A、M8、M10 及び M19 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表 34 に示されているとおりすべて陰性であった。(参照 57～63)

表 34 遺伝毒性試験概要(代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M6A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M8	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	1.6～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M19	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 14. その他の試験

### (1) コリンエステラーゼ活性影響試験

Wistar ラット (一群雄 5 匹) にイミシアホスを単回経口 (0、1、5 及び 20 mg/kg 体重) または 14 日間反復経口 (0 及び 5 mg/kg 体重/日) 投与して、投与後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

ChE 活性の推移を検討した結果、単回投与では、血漿 ChE 活性は投与 7 日後、赤血球 ChE 活性は 28 日後、脳 ChE 活性は 7 日後には回復したと考えられた。反復投与では、血漿 ChE 活性は最終投与 3 日後、赤血球 ChE 活性は 84 日後、脳 ChE 活性は 14 日後には回復したと考えられた。

イミシアホスの経口投与によって誘発されたラットにおける ChE 活性阻害は、時間と共に回復することが示唆された。血漿及び脳 ChE 活性の回復は比較的速く、赤血球 ChE 活性の回復は遅れる傾向がみられたが、これは赤血球の産生から崩壊の周期が関連していると考えられた。(参照 64)

### (2) 解毒試験

Wistar ラット (一群雄 10 匹) にイミシアホスを単回経口投与 (210 mg/kg 体重) し、その 30 分後に解毒剤としてアトロピン (200 mg/kg 体重) の皮下投与、PAM (250 mg/kg 体重) の筋肉内投与、アトロピン+PAM の併用投与を行って、解毒試験が実施された。また、イミシアホス (240 mg/kg 体重) を単回経口投与して、これらの解毒剤の複数回投与 (アトロピン: 150 mg/kg 体重×1 回 + 10 mg/kg 体重×3 回、PAM: 150 mg/kg 体重×6 回、アトロピン+PAM 併用) による延命効果及び救命効果についても検討された。

イミシアホス単独投与群では、投与 2 時間後に死亡が発現し、210 mg/kg 体重投与では 2 日後までに 7 例が、240 mg/kg 体重投与では 3 日後までに全例が死亡した。主な症状として縮瞳、流涎、腹臥位、振戦、眼球突出が観察された。

アトロピンまたはアトロピン+PAM 併用投与群では、単回及び複数回投与試験のいずれにおいても、死亡発現時間の遅れとともに死亡率の低下がみられ、症状の発現減少または消失が確認された。PAM 投与群では、単回投与試験において死亡発現時間の遅れと死亡率の低下が認められたが、複数回投与試験では明らかな延命効果及び救命効果はみられなかった。PAM 投与による症状の改善は認められなかった。(参照 65、66)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イミシアホス」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験では、経口投与されたイミシアホスの吸収及び排泄は速やかであり、主な排泄経路は尿中であつた。臓器・組織への蓄積性は認められなかつた。主要代謝経路は、*N*-もしくは *O*-脱アルキル化、水酸化、環の開裂、CN 基の加水分解等であり、イミシアホスは多くの部位で代謝され、複雑な混合物になると考えられた。

トマト、ばれいしょ及びだいこんを用いた植物体内運命試験では、土壌処理したイミシアホスの挙動はこれらの作物で類似しており、根から吸収され、多くは茎葉部に移行するが、一部は果実や塊茎や根部に移行した。主要残留物は親化合物及び M6A であり、その他に微量の M1、M2、M3、M5、M10、M19 が検出された。ばれいしょ及びだいこん茎葉では、植物のみに存在する代謝物として M19 のグルコース抱合体が検出された。イミシアホスの植物における代謝経路は、P-N 結合の開裂、脱アルキル化、環の水酸化、CN 基の加水分解、抱合化等と考えられた。

野菜及び果物を用いて、イミシアホス、M19、M10、M6A 及び M5 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、イミシアホスの最高値は、最終散布 37 日後に収穫したミニトマト（果実）の 0.081 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、イミシアホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性ならびに血液系に認められた。急性神経毒性試験では、ラットにおいて高用量及び中用量で有機リン系化合物特有の神経症状が認められたが、神経組織に病理組織学的所見はみられず、低用量では症状の発現もみられなかつた。遅発性神経毒性は認められなかつた。繁殖試験では、高用量投与群で哺育期間中の全同腹児死亡がみられた腹数が増加した。発がん性、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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイミシアホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 35 に示されている。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性/神経毒性 併合試験	雄：0.28 雌：0.28	雄：0.93 雌：0.99	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上)  (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0.15 雌：0.19	雄：0.51 雌：0.64	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等  (発がん性は認められない)
	1年間慢性 毒性試験 (追加試験)	雄：0.12 雌：0.15	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	2世代繁殖試験	親動物・児動物 P 雄：1.2 P 雌：1.8 F <sub>1</sub> 雄：1.7 F <sub>1</sub> 雌：1.9	親動物・児動物 P 雄：6.7 P 雌：10.5 F <sub>1</sub> 雄：10.3 F <sub>1</sub> 雌：11.4	親動物：体重増加抑制等 児動物：生存率低下等  (全同腹児死亡がみられた腹数 増加)
	発生毒性試験	母動物：10 胎 児：10	母動物：－ 胎 児：－	母動物・胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間 発がん性試験	雄：－ 雌：0.45	雄：0.36 雌：1.48	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等  (発がん性は認められない)
	18 カ月間 発がん性試験 (追加試験)	雄：0.12 雌：0.17	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：5 胎 児：5	母動物：－ 胎 児：－	母動物・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	雌雄：0.25	雌雄：2.5	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 等
	1年間慢性 毒性試験	雌雄：0.05	雌雄：0.2	雌雄：骨髄造血亢進等

－：無毒性量または最小毒性量が設定できない。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。



食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.05 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0.0005 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量（ADI）と設定した。

ADI	0.0005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.05 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M1	1-ethyl-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M2	imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M3	1-ethyl-imidazolidin-2-one
M5	thiophosphoric acid <i>O</i> -ethyl ester <i>S</i> -propyl ester
M6A	(1-ethyl-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-urea
	(1-ethyl-imidazolin-2-ylidene)-urea
M8	(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl)-phosphonic acid monoethyl ester
M9	(2-cyanoimino-3-ethyl-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid <i>S</i> -propyl ester
M10	(3-ethyl-2-imino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid <i>O</i> -ethyl ester
M11	(3-ethyl-2-imino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid <i>S</i> -propyl ester
M14	1-ethyl-5-hydroxy-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
M19	(2-cyanoimino-3-ethyl-4-hydroxy-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid <i>O</i> -ethyl ester <i>S</i> -propyl ester
Dihydroxy-M1	1-ethyl-4,5-dihydroxy-imidazolidin-2-ylidene-cyanamide
Dehydroxy-M1	1-ethyl-1,3-dihydro-imidazol-2-ylidene-cyanamide
Metabolite 9	(2-imino-imidazolidin-1-yl)- phosphonothioic acid <i>O</i> -ethyl ester <i>S</i> -propyl ester
Metabolite 11	<i>N</i> -cyano- <i>N</i> -ethyl-guanidine
Metabolite 29	(2-cyanoimino-imidazolidin-1-yl)-phosphonothioic acid <i>O</i> -ethyl ester <i>S</i> -propyl ester
Met-A	ethyl-thiophosphoramidic acid <i>S</i> -(2-hydroxy-propyl) ester
Met-B	(同定には至らなかったが、Met-A に類似した構造と特徴付けられた)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PAM	ブラリドキシム
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2003年	2	3,000	4	80	0.012	0.010	0.002	0.002	0.003	0.002	0.002	0.002*	0.002	0.002*
				87	0.021	0.016	0.005	0.004	0.005	0.004	0.005	0.004	0.002	0.002*
				93~94	0.014	0.006	0.003	0.001*	0.003	0.002*	0.003	0.002*	0.002	0.001*
				100	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				107	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かんしょ (露地) (塊根) 2003年	2	3,000	1	110~113	<0.001	<0.001	0.001	0.0004*	<0.001	<0.001	0.006	0.005	0.002	0.001*
				117~120	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.003	0.002	0.001	0.001*
				124~127	<0.001	<0.001	0.001	0.0004*	<0.001	<0.001	0.003	0.002	0.002	0.001*
だいこん (露地) (根部) 2003年 2004年	6	3,000	1	48	0.010	0.009	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.005	0.004	<0.001	<0.001
				55~58	0.010	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001*	<0.001	<0.001
				61~65	0.011	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.002*	<0.001	<0.001
				68~72	0.012	0.005*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.002*	<0.001	<0.001
				75~78	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.003*	<0.001	<0.001
				83	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
90	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				
だいこん (露地) (葉部) 2003年 2004年	6	3,000	1	48	0.012	0.008	0.032	0.019	<0.001	<0.001	0.058	0.040	0.005	0.005
				55~58	0.005	0.004*	0.005	0.005*	<0.005	<0.003	0.024	0.012*	0.012	0.005*
				61~65	<0.005	0.004*	0.005	0.004*	<0.005	<0.003	0.063	0.014*	0.007	0.004*
				68~72	<0.005	0.004*	<0.005	0.003	<0.005	<0.003	0.080	0.020*	0.012	0.006*
				75~78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.064	0.025*	<0.005	<0.005
				83	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005
90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005				
にんじん (露地) (根部) 2003年	2	3,000	1	93	0.008	0.008	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.015	0.014	0.002	0.002*
				100	0.007	0.006	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.016	0.001	0.001*
				105~107	0.008	0.005	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.009	<0.001	<0.001
				112	0.003	0.003	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				119	0.006	0.005	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.002	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
トマト (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	61~64	0.069	0.057	0.013	0.008	0.028	0.017	0.007	0.005	0.002	0.002		
				68~71	0.055	0.042	0.007	0.006	0.017	0.012	0.004	0.004	0.002	0.002		
				75~78	0.045	0.036	0.008	0.007	0.012	0.010	0.006	0.004	0.003	0.002*		
ミニトマト (施設) (果実) 2003、 2004年	2	3,000	1	56~57	0.042	0.032	0.011	0.007	0.016	0.011	0.007	0.004	0.002	0.002*		
				63~64	0.024	0.023	0.004	0.004	0.009	0.008	0.003	0.002	0.002	0.002		
				70~71	0.019	0.016	0.027	0.026	0.008	0.008	0.002	0.002	<0.001	<0.001		
	1			37	0.081	0.076	0.020	0.019	0.020	0.014	0.008	0.007	0.004	0.007	0.004	0.003
				44	0.062	0.056	0.011	0.011	0.010	0.009	0.006	0.006	0.006	0.006	0.003	0.002
				51	0.056	0.050	0.007	0.006	0.009	0.007	0.004	0.004	0.004	0.004	0.002	0.002
	1			76	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				83	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				90	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1			70	0.028	0.028	0.004	0.004	0.006	0.006	0.006	0.006	0.003	0.002	0.002	0.002
				77	0.022	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.007	0.007	0.002	0.002	0.001	0.001
				84	0.023	0.022	0.003	0.003	0.007	0.007	0.007	0.007	0.002	0.002	0.002	0.002
1	86	0.012	0.012	0.003	0.003	0.006	0.006	0.006	0.006	0.002	0.002	0.001	0.001			
	93	0.011	0.010	0.002	0.002	0.010	0.010	0.010	0.010	0.002	0.002	0.001	0.001			
	100	0.010	0.010	0.002	0.002	0.008	0.008	0.008	0.008	0.002	0.002	0.001	0.001			
なす (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	42	0.051	0.046	0.007	0.006	0.006	0.004	0.005	0.004	<0.01	<0.01		
				49	0.058	0.041	0.009	0.006	0.011	0.006	0.011	0.008	<0.01	<0.01		
				56	0.048	0.038	0.007	0.005	0.005	0.003	0.015	0.008	<0.01	<0.01		
				63	0.038	0.026	0.005	0.003	0.004	0.002	0.013	0.010	<0.01	<0.01		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					イミシアホス		M19		M10		M6A		M5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2003、 2004年	6	3,000	1	30~33	0.049	0.023	0.002	0.001*	<0.001	<0.001	0.014	0.006*	0.003	0.002*
				37~40	0.026	0.016	0.001	0.001*	<0.001	<0.001	0.011	0.005*	0.003	0.001*
				44~47	0.025	0.016	0.001	0.001*	<0.001	<0.001	0.010	0.004*	0.001	0.001*
				52	0.017	0.016	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.002	<0.001	<0.001
すいか (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	59~61	0.004	0.003	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.002	0.001*	<0.001	<0.001
				66~68	0.003	0.002	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	0.001	0.001*	<0.001	<0.001
				73~75	0.002	0.002*	<0.0004	<0.0004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	75~77	0.010	0.006	0.003	0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.004	0.001	0.001*
				82~84	0.007	0.004	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.004	<0.001	<0.001
				89~91	0.005	0.003	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.004	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	86	0.033	0.027	0.004	0.003	0.001	0.001	0.003	0.002	0.002	0.002
				93	0.023	0.018	0.003	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.001	0.001*
				100	0.018	0.018	0.002	0.002	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.002	0.002*
				104	0.017	0.014	0.003	0.002	0.001	0.001*	0.002	0.002	<0.001	<0.001
				111	0.014	0.009	0.002	0.001	0.001	0.001*	0.002	0.002*	<0.001	<0.001
118	0.008	0.007	0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001				

注) ・散布には粒剤 (有効成分量 1.5%) を用いた。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
- ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は大きい値を示した (例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で<0.008 の場合、 <0.008 とした)。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1～6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.016	36.6	0.59	21.3	0.34	39.8	0.64	27.0	0.43
かんしょ	0.001	15.7	0.02	17.7	0.02	13.8	0.01	16.8	0.02
だいこん(根)	0.009	45.0	0.41	18.7	0.17	28.7	0.26	58.5	0.53
だいこん(葉)	0.008	2.2	0.02	0.5	0.00	0.9	0.01	3.4	0.03
にんじん	0.008	24.6	0.20	16.3	0.13	25.1	0.20	22.3	0.18
トマト	0.076	24.3	1.85	16.9	1.28	24.5	1.86	18.9	1.44
なす	0.046	4.0	0.18	0.9	0.04	3.3	0.15	5.7	0.26
きゅうり	0.023	16.3	0.37	8.2	0.19	10.1	0.23	16.6	0.38
すいか	0.003	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン類	0.006	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
いちご	0.027	0.3	0.01	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00
合計			3.64		2.19		3.37		3.27

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区でイミシアホスの平均残留値のうち最大のものをを用いた(別紙3参照)。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査(参照69～71)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたイミシアホスの推定摂取量(μg/人/日)
- ・トマトとミニトマトについては、残留値の高いミニトマトの値を用いた。

<参照>

1. 農薬抄録 イミシアホス（殺線虫剤）：アグロカネショウ株式会社、2007年、未公表
2. <sup>14</sup>C 標識イミシアホスを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2003年、未公表
3. ラットの脳、肝臓及び血液中における EPR 標識イミシアホスの代謝（GLP 対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2004年、未公表
4. <sup>14</sup>C-イミシアホスを用いたトマトにおける植物代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2002年、未公表
5. [<sup>14</sup>C-IMI]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
6. [<sup>14</sup>C-EPR]イミシアホスを用いた馬鈴薯における植物代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
7. [<sup>14</sup>C]イミシアホスを用いたダイコンにおける植物代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
8. 代謝物 M6A のレタスにおける植物代謝試験：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
9. イミシアホスの好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2002年、未公表
10. イミシアホスの好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca Bioscience（米国）、2003年、未公表
11. M6A の好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
12. イミシアホスの嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
13. 代謝物 M6A の嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
14. イミシアホスの土壤吸脱着試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2004年、未公表
15. M6A の土壤吸脱着試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
16. イミシアホスの好氣的土壤中における分解及び土壤浸透性予備試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2002年、未公表
17. イミシアホスの加水分解試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
18. M6A の加水分解試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2003年、未公表
19. イミシアホスの水中光分解運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2005年、未公表
20. イミシアホスの土壤残留試験成績：（株）化学分析コンサルタント、未公表
21. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績：（株）化学分析コンサルタント 2004~2005年、未公表
22. イミシアホス及び代謝物の作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2004~2005年、未公表
23. 生体機能に及ぼす影響に関する試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
24. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000年、未公表
25. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001年、未公表
26. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000年、未公表
27. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2000年、



- 未公表
28. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  29. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  30. 代謝物 M1 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  31. 代謝物 M2 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  32. 代謝物 M5 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  33. 代謝物 M6A のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
  34. 代謝物 M8 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  35. 代謝物 M10 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  36. 代謝物 M19 のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  37. ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Safepharma Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  38. ニワトリを用いた遅発性神経毒性試験 (GLP 対応) : Wildlife International (米国)、2005 年、未公表
  39. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
  40. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  41. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  42. イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  43. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
  44. ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  45. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  46. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  47. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  48. マウスを用いた飼料混入投与による 78 週間反復経口投与試験 (追加試験) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  49. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
  50. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
  51. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
  52. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2000 年、

- 未公表
53. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  54. チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  55. ラットの骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2001 年、未公表
  56. ラットの肝臓を用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2003 年、未公表
  57. 代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  58. 代謝物 M2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  59. 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  60. 代謝物 M6A の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2002 年、未公表
  61. 代謝物 M8 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  62. 代謝物 M10 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2004 年、未公表
  63. 代謝物 M19 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英国)、2005 年、未公表
  64. ラットにおけるコリンエステラーゼ活性阻害作用 (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  65. ラットにおける解毒試験 (1) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  66. ラットにおける解毒試験 (2) (GLP 対応) : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
  67. 食品健康影響評価について  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-imicyafos-180904.pdf>)
  68. 第 158 回食品安全委員会  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/index.html>)
  69. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2000 年
  70. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2001 年
  71. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報協会編、2002 年
  72. 第 8 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai8/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai8/index.html))
  73. イミシアホス コメント回答資料 : アグロカネショウ株式会社、2007 年、未公表
  74. 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai21/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai21/index.html))
  75. 第 43 回食品安全委員会幹事会  
(URL ; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai43/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html))