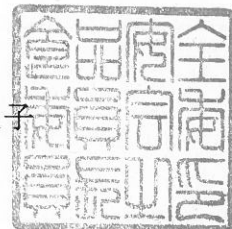




府 食 第 492 号
平成 22 年 6 月 24 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイマザピックアンモニウム塩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

イマザピックアンモニウム塩の一日摂取許容量を 0.27 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

イマザピックアンモニウム塩

2010年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
 I. 評価対象農薬の概要.....	 7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	8
(3) ニワトリ.....	9
(4) ヤギ（代謝物 B）.....	9
(5) ニワトリ（代謝物 B）.....	9
2. 植物体内運命試験（らっかせい）.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 土壌中運命試験.....	11
(2) 土壌吸脱着試験.....	11
4. 水中運命試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験.....	11
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物残留試験.....	11
7. 一般薬理試験.....	11
8. 急性毒性試験.....	12
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
10. 亜急性毒性試験.....	12
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	12
(2) 3 週間経皮毒性試験（ウサギ）.....	12

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	13
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	13
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	14
(3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	14
1 2. 生殖発生毒性試験	14
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	14
(2) 発生毒性試験 (ラット)	14
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	14
1 3. 遺伝毒性試験	15
III. 食品健康影響評価	16
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	20
・ 別紙 2 : 検査値等略称	21
・ 参照	22

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年 6 月 5 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 0605004 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2007 年 6 月 7 日 第 193 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年 10 月 6 日 第 27 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2010 年 1 月 20 日 第 59 回農薬専門調査会幹事会
2010 年 2 月 18 日 第 320 回食品安全委員会（報告）
2010 年 2 月 18 日 から 3 月 19 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010 年 6 月 18 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
2010 年 6 月 24 日 第 337 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＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2009 年 7 月 1 日から）
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
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	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳
林 真（座長代理）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎*

吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 6 月 30 日まで

** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2010 年 4 月 1 日から)

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

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

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

三枝順三
佐々木有

八田稔久
平塚 明

要 約

イミダゾリノン系除草剤である「イマザピックアンモニウム塩」（「イマザピック」として、CAS No. 81334-60-3）について、各種資料（米国及び豪州）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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（らっかせい）、亜急性毒性（ラット及びウサギ（経皮））、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、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。

経口投与による亜急性毒性試験はラットのための1種であったが、ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験が実施されていることから、本剤の評価は可能と判断した。

試験結果から、イマザピック投与による影響は、主に血液系（貧血、イヌ）、骨格筋（変性及び壊死、イヌ）及び胃（胃潰瘍、ウサギ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び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及び最小毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における最小毒性量 5,000 ppm（雄：137 mg/kg 体重/日）であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、当該試験の 5,000 ppm 投与群の雌雄において、投与による筋肉病変（骨格筋変性及び壊死）が認められているが、同群におけるこの病変は軽微であり、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は5とするのが妥当と考えられた。

したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である 137 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 500（種差：10、個体差：10、追加係数：5）で除した 0.27 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：イマザピック

英名：imazapic (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(±)2-(4-イソプロピル-4-メチル-5-オキソ-2-イミダゾリン-2-イル)-5-メチルニコチン酸

英名：(±)2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-methylnicotinic acid

CAS (No. 104098-48-8)

和名：(±)2-[4,5-ジハイドロ-4-メチル-4-(1-メチルエチル)-5-オキソ-1*H*-イミダゾール-2-イル]-5-メチル-3-ピリジンカルボン酸

英名：(±)2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1*H*-imidazol-2-yl]-5-methyl-3-pyridinecarboxylic acid

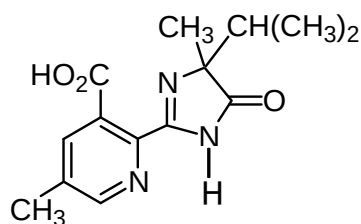
4. 分子式

C₁₄H₁₇N₃O₃

5. 分子量

275.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

イマザピックは、アメリカンサイアナミド社（現 BASF アグロ株式会社）により開発されたイミダゾリノン系除草剤である。作用機序は、分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害である。日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

なお、暫定基準値はイマザピックアンモニウム塩として設定されているが、各種試験はイマザピックを用いて実施されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2001 年）及び豪州資料（1996 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3～5）

各種運命試験[II. 1～4]は、イマザピックのピリジン環の 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]イマザピック」という。）及び代謝物 B の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -B」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイマザピックに換算した。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

(1) ラット

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、 ^{14}C -イマザピック（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 1,000 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、低用量で静脈内投与し、又は低用量で反復投与（非標識のイマザピックを 14 日間経口投与し、15 日目に ^{14}C -イマザピックを経口投与）して、動物体内運命試験が実施された。

95%TAR 以上が胃腸管から吸収され、雄で 94%TAR、雌で 94.5%TAR 以上が尿中に排泄された。投与後 6 時間以内に尿中に 80～90%TAR が排泄され、糞中には、雄で 0.79～3.44%TAR、雌で 0.59～3.5%TAR が排泄された。尿中の主要成分は親化合物であり、93～108%TRR であった。その他の代謝物として B、D 及び数種の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 5%TRR 未満であった。糞中の主要成分は親化合物であり、66%TRR を占めた。その他、代謝物 B、D 及び E が少量検出された。

低用量群の動物の血中から残留放射能は検出されず、高用量群の雄では 0.127 $\mu\text{g/g}$ 、雌では 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満検出された。低用量群の動物の臓器から残留放射能は検出されず、高用量群の動物の臓器からは平均 0.01%TAR 未満が検出された。カーカス¹からは 0.01～0.43%TAR 検出された。カーカスから検出された放射能濃度は、雌の方が雄よりわずかに高い傾向が認められた。

反復投与群においても、吸収及び排泄は単回投与群と同様であった。

動物体内における主要代謝反応は、ピリジン環のメチル基の酸化による B の生成、閉環及び水酸化による D 及び E の生成であると考えられた。（参照 6）

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ（3 頭、品種不明）に[pyr- ^{14}C]イマザピックを 0、2 又は 11.8 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

2 及び 11.8 ppm 投与群において、投与された[pyr- ^{14}C]イマザピックのそれぞれ

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

67 及び 94%TAR が尿中に、7 及び 9.6%TAR が糞中に排泄された。乳汁、血液、筋肉及び肝臓中の残留放射能は検出限界未満 ($<0.01 \mu\text{g/g}$) であった。残留放射能が検出されたのは、腹腔内脂肪 (2 及び 11.8 mg/kg 投与群でそれぞれ $0.04 \mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (11.8 mg/kg 投与群で $0.05 \mu\text{g/g}$ 、2 mg/kg 投与群では検出限界未満) だけであった。

11.8 ppm 投与群における腎臓、糞及び尿中の放射能の主要成分は、親化合物であり、腎臓、糞及び尿中でそれぞれ 30 ($0.02 \mu\text{g/g}$)、58 ($1.18 \mu\text{g/g}$) 及び 96%TRR ($5.68 \mu\text{g/g}$) であった。腎臓及び糞中から、代謝物 B がそれぞれ 8 ($<0.01 \mu\text{g/g}$) 及び 9%TRR ($0.18 \mu\text{g/g}$) 検出された。ヤギにおける主要代謝反応はピリジン環のメチル基の酸化による B の生成であると考えられた。(参照 6)

(3) ニワトリ

産卵鶏 (匹数及び品種不明) に [pyr- ^{14}C] イマザピックを 2 又は 10 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された [pyr- ^{14}C] イマザピックは、2 又は 10 ppm 投与群でそれぞれ、90.6 及び 95.2%TAR が排泄物中に排泄された。卵 (毎日 2 回採取)、血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び皮下脂肪における残留放射能は、いずれも検出限界未満 ($<0.01 \mu\text{g/g}$) であった。(参照 6)

(4) ヤギ (代謝物 B)

泌乳期ヤギ (頭数、品種不明) に ^{14}C -B (代謝物 B の炭素を ^{14}C で標識したもの、標識位置不明) を 0、2.33 又は 14.6 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された ^{14}C -B は、2.33 及び 14.6 ppm 投与群において、それぞれ 81.7 及び 67.8%TAR が糞中に、14.6 及び 18.2%TAR が尿中に排泄された。尿中における放射能の主要成分は 88%TAR が未変化の B であった。

乳汁、血液、肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪中における残留放射能はいずれも検出限界未満 ($<0.01 \text{ mg/kg}$) であった。14.6 ppm 投与群の腎臓のみから、残留放射能が $0.03 \mu\text{g/g}$ 検出され、うち 9%TRR ($<0.01 \mu\text{g/g}$) が未変化の B であり、その他の 78%TRR ($0.02 \mu\text{g/g}$) は、B と腎臓成分との弱い結合体であると考えられた。(参照 6)

(5) ニワトリ (代謝物 B)

産卵鶏 (匹数及び品種不明) に ^{14}C -B (標識位置不明) を 2 又は 10 ppm 混餌相当量で 7 日間経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与された ^{14}C -B は、2 又は 10 ppm 投与群でそれぞれ、85.3 及び 88.6%TAR が排泄物中に排泄された。卵、血液、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び皮下脂肪における残留放射能は、いずれも検出限界未満 ($<0.01 \mu\text{g/g}$) であった。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) らっかせい

出芽 30 日後のらっかせい（品種不明）に[pry-¹⁴C]イマザピックを 71.7 g ai/ha で散布し、植物体内運命試験が実施された。処理 0、31 及び 61 日後に未成熟植物体、処理 131 日後（収穫期）に茎葉及び子実が採取された。土壌試料が、処理直前（-1 日）、処理直後（0 日）及び収穫期（処理 131 日後）に採取された。

各試料における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

処理直前、処理直後及び収穫期に採取された 0～7.6 cm の深さの土壌中の残留放射能は、それぞれ定量限界未満（<0.003 mg/kg）、0.079 及び 0.015 mg/kg であった。

収穫期（処理 131 日後）に採取されたらっかせいの子実における総残留放射能濃度は 0.016 mg/kg であった。主要代謝物として、収穫期にはらっかせいの茎葉から B 及び C（B のグルコース抱合体）がそれぞれ 28 及び 16%TRR、さやから 28 及び 36%TRR、子実から 8 及び 35%TRR 検出された。

イマザピックの植物体内における主要代謝反応は、ピリジン環のメチル基の酸化による B の生成及びその後のグルコース抱合による C の生成であると考えられた。（参照 6）

表 1 各試料における残留放射能濃度

試料	処理後 日数	総残留放射能		親化合物		代謝物 B		代謝物 C	
	(日)	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟 植物体	0	4.76	95.9	3.62	76	0.048	1	0.095	2
	31	0.071	81.2	0.001	2	0.009	12	0.023	32
	61	0.085	88.9	0.003	3	0.010	12	0.039	46
茎葉	131	0.197	79.2	0.006	3	0.055	28	0.032	16
さや	131	0.089	81.9	0.002	2	0.025	28	0.032	36
子実	131	0.016	76.4	<0.001	1	0.001	8	0.006	35

(2) 牧草

イマザピックの牧草における植物体内運命試験が実施された。

処理 0 日後に採取した茎葉飼料中には、イマザピックが 90%TRR 認められた。処理 15、32 及び 49 日後に採取した茎葉飼料中には、B が主要代謝物として認められた。処理 68 日後に採取したわらからは B 及び C が同様の濃度（0.08 mg/kg）で認められた。（参照 5）

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

好氣的土壌における推定半減期は 2,010 日、嫌氣的土壌における推定半減期は 2,400 日と算出された。(参照 4)

(2) 土壌表面光分解試験

土壌表面光分解試験において、推定半減期は 106 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壌吸脱着試験

6 種類の土壌を用いて実施された土壌吸脱着試験において、イマザピックの吸着係数 K_{ads} は 0.17~2.99 であり、土壌中で高~中等度の移動性であると考えられた。(参照 4)

さらに、異なる 6 種類の土壌を用いたイマザピックの土壌吸着試験において、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 7~267 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

イマザピックは pH 5、7 及び 9 の緩衝液中で添加 30 日後においても 94.3%以上が存在し、安定であった。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

イマザピックの緩衝液 (pH 2~9) における光分解は、pH 2~5 で pH の増加により分解が速やかとなりそれ以上では水平に推移し、また、緩衝液の温度 (25、30 及び 40℃) も光分解に影響を及ぼし 40℃で最も分解が促進された。pH 7 での推定半減期は 177~203 分であった。分解物として 8 種類以上が認められ、主要分解反応は、①ピリジン環の脱カルボニル反応、②イミダゾール環のプロトン転位、③アミン・イミングループや CN 結合の開裂に伴うニコチン酸の生成及びその後の脱水反応等であると考えられた。(参照 8)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

イマザピックの急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 4、参照 6)

表 2 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.8	>4.8	
	ラット (系統、匹数及び性別不明)	>5.52		(記載なし)

*：溶媒としてコーン油使用

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては中等度、皮膚に対しては軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体:0、5,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 20,000 ppm (雄:1,520 mg/kg 体重/日、雌:1,730 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

(2) 3 週間経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体:0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒:生理食塩水) 投与による 3 週間経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも

本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4、6)

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 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5,000、20,000 及び 40,000 ppm) 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 3 に、腹筋変性及び壊死の程度、病巣数及び発生例数は表 4 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で腹筋に変性、壊死及び炎症等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm 未満 (雄: 137 mg/kg 体重/日未満、雌: 180 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3、4、6)

表 3 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
40,000 ppm	・嘔吐、体重増加抑制 ・死亡例 (1 匹) ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網赤血球数増加 ・正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症 ・PLT 増加 ・Cre 減少 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加²	・嘔吐、体重増加抑制 ・MCV 及び MCHC 減少 ・網赤血球数増加 ・正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症 ・PLT 増加 ・リン増加 ・Alb 及び Cre 減少 ・AST 及び ALT 増加 ・肝比重量増加
20,000 ppm 以上	・流涎 ・MCV 及び MCHC 減少 ・飲水量及び尿量減少 ・骨髓うっ血及び造血亢進	・流涎 ・骨髓うっ血及び造血亢進
5,000 ppm 以上	・広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症*	・Ht、Hb 及び RBC 減少** ・広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症*

*: リンパ球とマクロファージの浸潤からなる。

** : 20,000 ppm 投与群では認められない。

表 4 腹筋変性及び壊死の程度、病巣数及び発生例数

投与群	病変の程度: 病巣数(1 匹あたり)	発生例数 (発生例数/1 群匹数)	
		雄	雌
5,000 ppm	軽微: 極少数	3/6	1/6
20,000 ppm	軽微: 極少数	4/6	2/6
40,000 ppm	軽微: 極稀～中等度: 中等度数	4/5	4/6

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 65 匹）を用いた混餌（原体：0、5,000、10,000 及び 20,000 ppm）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。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,030 mg/kg 体重/日、雌：1,240 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 3、4、6）

(3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、1,750、3,500 及び 7,000 ppm）投与による 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,130 mg/kg 体重/日、雌：1,440 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 3、4、6）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5,000、10,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：934 mg/kg 体重/日、雌：1,620 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 6）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 3、4、6）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、175、350、500 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒：0.4%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、700 mg/kg 体重/日投与群で生存率が低下した（対照群：95%、175 mg/kg 体重/日投与群：80%、350 及び 500 mg/kg 体重/日投与群：75%、700 mg/kg 体重/日投与群：40%）。同群においては、体重増加抑制及び摂餌量減少、肺の暗赤色化（4/20 例）並びに胃潰瘍及び発赤（5/20 例）が認められた。

胎児においては、700 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異である痕跡状過剰肋骨の発生率（38%）が、対照群の発生率（16%）及び背景データ（10.8～34.0%）よりも高かった。胎児において、その他の骨格及び内臓異常は認められなかった。

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等が認められ、胎児で痕跡状過剰肋骨が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

1 3. 遺伝毒性試験

イマザピック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卵巣（CHO）由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び前進突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 5 に示されているとおり、これらの条件においてすべて陰性であったことから、イマザピックに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4、6）

表 5 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験 (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	0.5～5.0 mg/mL (-S9) 0.5～4.0 mg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞	0.25～3.0 mg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット (肝細胞)	250～2,500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット (骨髄細胞)	500～5,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イマザピックアンモニウム塩」の食品健康影響評価を実施した。

経口投与による亜急性毒性試験はラットのみの1種であったが、ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験が実施されていることから、本剤の評価は可能と判断した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、¹⁴C で標識されたイマザピックは経口投与後 95% TAR 以上が速やかに吸収され、投与後 6 時間以内に尿中に 90% TAR 以上が親化合物のまま排泄された。主要排泄経路は尿中であつた（尿中 94.0～94.5% TAR、糞中 0.79～3.5% TAR）。組織及びカーカスにおける残留放射能濃度は 0.43% TAR 以下であり、組織残留性は認められなかった。

らっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内の親化合物は処理後減少し、収穫期の子実においては定量限界未満（<0.001 mg/kg）であつたが、代謝物 B 及び C がそれぞれ 8 及び 35% TRR（0.001 及び 0.006 mg/kg）検出された。

各種毒性試験結果から、イマザピック投与による影響は、主に血液系（貧血、イヌ）、骨格筋（変性及び壊死、イヌ）及び胃（胃潰瘍、ウサギ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた催奇形性試験において、700 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異である痕跡状過剰肋骨の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては変異及び奇形の増加は認められなかった。これらのことから、イマザピックに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイマザピック及び代謝物 B と設定した。なお、代謝物 C は、代謝物 B のグルコース抱合体であり、B よりも水溶性が高く、動物体内に吸収されにくいと推測されたため、暴露評価対象物質に含めなかった。

各試験における無毒性量等は表 6 に示されている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における最小毒性量 5,000 ppm（雄：137 mg/kg 体重/日）であつたことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、当該試験の 5,000 ppm 投与群の雌雄において、投与による筋肉病変（骨格筋変性及び壊死）が認められているが、豪州は、同群におけるこの病変は軽微であり、1,000 ppm であれば筋肉病変は誘発されない可能性があると考え、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は 5 とするのが妥当と評価している。食品安全委員会は、この評価を妥当と判断した。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 137 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 500（種差：10、個体差：10、追加係数：5）で除した 0.27 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.27 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)	混餌
(最小毒性量)	137 mg/kg 体重/日
(安全係数)	500

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 6 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm 雄：0、386、760、1,520 雌：0、429、848、1,730	雌雄：1,522 雌雄：毒性所見なし	雌雄：－ (>1,728) 雌雄：毒性所見なし	雄：1,520 雌：1,730 雌雄：毒性所見なし
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm 雄：0、253、505、1,030 雌：0、308、609、1,240	雄：1,029 雌：1,237 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：－ (>1,237) 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：1,030 雌：1,240 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm 雄：0、238、470、934 雌：0、403、804、1,620	親動物及び児動物 雄：1,205 雌：1,484 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雌雄：－ (>1,620) 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雄：934 雌：1,620 親動物及び児動物 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、100、500、1,000	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000 親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000 親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	親動物及び胎児 雄：1,000 雌：1,000 親動物及び胎児 雌雄：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1,750、3,500、7,000 ppm 雄：0、271、551、1,130 雌：0、369、733、1,440	雄：1,134 雌：1,442 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雌雄：－ (>1,442) 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：1,130 雌：1,440 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性試験	0、175、350、500、700	母動物：350 胎児：500 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物：生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等 胎児：痕跡状過剰肋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物：生存率低下、体重増加抑制、胃潰瘍等 胎児：痕跡状過剰肋骨 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、5,000、20,000、40,000 ppm	雄：－ 雌：－ LOAEL：137	雄：－ 雌：－ LOAEL：137	雄：－ 雌：－ LOAEL：137
		雄：0、137、501、1,140 雌：0、180、534、1,090	雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等
ADI (cRfD)			LOAEL：137 UF：300 cRfD：0.5	LOAEL：137 SF：500 ADI：0.27	LOAEL：137 SF：500 ADI：0.27
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 LOAEL：最小毒性量

UF：不確実係数 SF：安全係数 －：無毒性量は設定できなかった。

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CL 263,284	2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-5-hydroxymethyl-3-pyridinecarboxylic acid
C	CL 189,215	glucose conjugate of B
D	CL 303,459	<i>N</i> -(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-5-methylpyridine-2,3-dicarboximide
E	CL 290,610	2-[(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)carbamoyl]-5-methylnicotinic acid

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ai	有効成分量
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [＝グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 5 日付、厚生労働省発食安第 0605004 号）
- 3 US EPA : Federal Resisiter/Vol. 66, No. 247, 66325~66333 (2001)
- 4 US EPA : Imazapic in/on pasures and rangeland. HED risk assessment. (2001)
- 5 US EPA : Imazapic. Results of the Health Effects Division (HED) Metabolism Assessment Review Committee (MARC) Meeteing Held on 22-MAY-2001.(2001)
- 6 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR IMAZAPIC (1996)
- 7 New York State Department of Environmental Conservation ; NYS DEC Letter – Registration of the New Active Ingredient Contained in the Pesticide Product Imazapic Herbicide Technical 12/04 (2004)
- 8 Harir, M. et al.; Photolysis Pathway of Imazapic in Aqueous Solution: Ultrahigh Resolution Mass Spectrometry Analysis of Intermediates. J. Agric. Food Chem., 55, 9936-9943 (2007).