



府 食 第 7 8 号
平成 26 年 1 月 20 日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 8 月 7 日付け 25 消安第 2352 号をもって農林水産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

イマザピックの一日摂取許容量を 0.27 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

イマザピック[®]※

(第2版)

2014年1月

食品安全委員会

※ 第1版では「イマザピックアンモニウム塩」であったが、「イマザピック」に変更した。

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	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	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ヤギ①	12
(3) ヤギ②	13
(4) ニワトリ	13
(5) ヤギ（代謝物 B）	13
(6) ニワトリ（代謝物 B）	14
2. 植物体内運命試験	14
(1) らっかせい	14
(2) 牧草	15
(3) イミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆	15
(4) さとうきび	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験	17
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	17
(3) 土壌表面光分解試験<参考資料>	18
(4) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験①	18
(3) 水中光分解試験②<参考資料>	19

5. 土壤残留試験.....	19
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 畜産物残留試験(乳牛).....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
10. 亜急性毒性試験.....	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	20
(2) 3週間経皮毒性試験(ウサギ).....	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	22
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	23
12. 生殖発生毒性試験.....	23
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	23
(2) 発生毒性試験(ラット).....	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	24
13. 遺伝毒性試験.....	24
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	26
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	30
・別紙2:検査値等略称.....	31
・別紙3:作物残留試験(イマザピック).....	32
・別紙4:作物残留試験(イマザピック及び代謝物).....	33
・参照.....	34

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 6月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0605004号）、関係書類の接受（参照2～8）
- 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 国民からの意見・情報の募集
- 2010年 6月 18日 農薬専門調査会座長から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）（参照9）
- 2012年 6月 14日 残留農薬基準値告示（参照10）

－第2版関係－

- 2013年 5月 28日 インポートトレランス申請（大豆）
- 2013年 8月 7日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（25消安第2352号）
- 2013年 8月 8日 関係書類の接受（参照11）
- 2013年 8月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0819第1号）
- 2013年 8月 20日 関係書類の接受（参照12～13）
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 12月 13日 第99回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 12月 13日 第100回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（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*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子

廣瀬雅雄**

本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2009年7月9日から

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森国敏 (委員長代理)

石井克枝

上安平冽子

村田容常

<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)

林 真 (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 真

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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

平塚 明

藤本成明

細川正清

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***

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

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

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第99回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

<第100回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

要 約

イミダゾリノン系除草剤「イマザピック」(CAS No. 104098-48-8) について、各種試験成績及び各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(大豆)、畜産物残留試験(乳牛)、植物体内運命試験(大豆及びさとうきび)及び動物体内運命試験(ヤギ)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、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、さとうきび等)、亜急性毒性(ラット)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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。

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、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中及び畜産物中の暴露評価対象物質をイマザピック(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、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

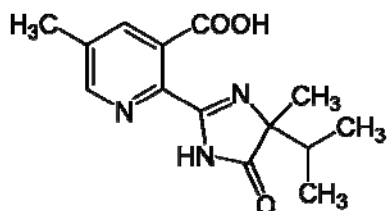
4. 分子式

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いない。今回、インポートトレランス設定(大豆)の要請がなされている。また、飼料中残留基準設定の要請がなされている。

なお、2007年6月5日付厚生労働大臣からの残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請(厚生労働省発食安第0605004号)では「イマザピックアンモニウム塩」について評価要請がなされたが、今回、同農薬に対して「イマザピック」としての評価要請がなされた。

II. 安全性に係る試験の概要

インポートトレランス設定に係る資料、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3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-3-¹⁴C]イマザピック」という。）及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-6-¹⁴C]イマザピック」という。）、代謝物Bのピリジン環の6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]-B」という。）並びに代謝物Oのピリジン環の6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]-O」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイマザピックに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。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、[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを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、低用量で静脈内投与、又は低用量で非標識のイマザピックを14日間反復経口投与後に[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを単回経口投与（以下[1. (1)]において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④]における尿中、組織中及びカーカス¹中放射能の合計から、イマザピックの体内吸収率は経口投与後168時間で少なくとも94.1%と算出された。（参照 6、13、14）

② 分布

投与168時間後に臓器及び組織を採取して体内分布試験が実施された。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表1に示されている。

カーカスから検出された放射能濃度は、雌の方が雄より僅かに高い傾向が認められた。（参照 6、13、14）

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。）。

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	10	雄	カーカス(<0.001)
		雌	カーカス(0.009)
	1,000	雄	カーカス(0.935)、血液(0.127)、肝臓(0.101)、大腿骨(0.007)
		雌	カーカス(1.21)、大腿骨(0.032)、腎臓(0.025)、血液(0.011)、肝臓(0.009)、脂肪(0.002)
反復経口	10	雄	カーカス(<0.001)
		雌	カーカス(0.043)
静脈内	10	雄	カーカス(0.002)
		雌	カーカス(0.007)

③ 代謝

各投与群において採取された尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。尿及び糞中の主要代謝物は表 2 に示されている。尿中の主要成分は未変化のイマザピックであり、65.7～84.8%TAR 認められ、代謝物として B、D 及び E が僅かに検出された。糞中では未変化のイマザピックが 1.39～1.58%TAR 認められ、代謝物として B、E、F 及び O が僅かに検出された。

ラット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、13、14)

表 2 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間	イマザ ピック	代謝物
単回 経口	10	雄	尿	投与後 6 時間	77.0	-
		雌	尿	投与後 6 時間	65.7	D(0.061)
	1,000	雄	尿	投与後 12 時間	81.3	-
			糞	投与後 12～24 時間	1.58	E(0.103)、B(0.047)、 F(0.016)、O(0.009)
		雌	尿	投与後 12 時間	83.2	E(0.082)、B(0.035)
			糞	投与後 12～24 時間	1.39	E(0.114)、B(0.018)、 F(0.014)、O(0.004)
反復 経口	10	雄	尿	投与後 6 時間	78.8	B(0.181)
		雌	尿	投与後 6 時間	66.6	E(0.066)
静脈 内	10	雄	尿	投与後 6 時間	82.7	-
		雌	尿	投与後 6 時間	84.8	-

- : 同定されず

④ 排泄

投与 168 時間後まで経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。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 0.59~3.50%TAR が排泄された。

反復投与群においても、単回投与群とほぼ同様であった。(参照 6、13、14)

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口		静脈内	
	10		1,000		10		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 ^a	100	102	94.0	98.5	102	94.5	97.3	98.6
糞	2.31	1.95	3.44	3.50	3.07	3.39	0.79	0.59
組織	ND	ND	<0.01	<0.01	ND	ND	ND	ND
カーカス	<0.01	0.08	0.12	0.13	<0.01	0.43	0.02	0.07

a : ケージ洗浄液及びふき取りを含む。

ND : 未検出

(2) ヤギ①

泌乳期ヤギ (トッケンブルグ種、ラマンチャ種又はアルパイン交配種、一群各 1 頭) に [pyr-6-¹⁴C] イマザピックを 0、2 又は 11.8 mg/kg 飼料相当量で 7 日間経口投与し、乳汁は毎日午前及び午後に採取して混合し、血液は検体投与前及びと殺直前、尿及び糞は毎日、肝臓、腎臓、脚部及び腰部筋肉並びに大網脂肪は最終投与の 20 時間後に動物をと殺し採取し、動物体内運命試験が実施された。

2 及び 11.8 mg/kg 飼料投与群において、投与されたイマザピックのそれぞれ 67.2 及び 94.0%TAR が尿中に、7.0 及び 9.6%TAR が糞中に排泄された。乳汁、血液、筋肉、肝臓及び大網脂肪中の残留放射能は検出限界 (乳汁、血液、筋肉及び肝臓 : 0.01 µg/g、大網脂肪 : 0.02 µg/g) 未満であった。残留放射能が検出されたのは、腎臓 (11.8 mg/kg 飼料投与群で 0.05 µg/g、2 mg/kg 飼料投与群では検出限界 (0.01 µg/g) 未満) だけであった。

11.8 mg/kg 飼料投与群における腎臓、糞及び尿中の放射能の主要成分は未変化のイマザピックであり、腎臓、糞及び尿中でそれぞれ 30%TRR (0.02 µg/g)、58%TRR (1.18 µg/g) 及び 96%TRR (5.68 µg/g) 認められた。腎臓及び糞中から、代謝物 B がそれぞれ 8%TRR (0.01 µg/g 未満) 及び 9%TRR (0.18 µg/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、13、15)

(3) ヤギ②

泌乳ヤギ（アルパイン種、一群各 1 頭）に[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを 254 mg/頭/日で 5 日間カプセル経口投与（175 mg/kg 飼料相当）し、乳汁は毎日午前及び午後、血液はと殺直前、尿及び糞は毎日、肝臓、腎臓、第一胃及び消化管、筋肉（三頭筋、最長筋及び腓腹筋を混合）、脂肪（大網及び腎臓を混合）、膀胱中の尿並びに胆汁は最終投与の 23 時間後に動物をと殺し採取し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 23 時間後の血液及び組織中の放射能濃度は 0.01% TAR 相当であった。放射能濃度は腎臓 (0.275 µg/g) で最も高く、次いで肝臓 (0.033 µg/g)、筋肉 (0.010 µg/g) 及び脂肪 (0.003 µg/g) に認められた。血液中には 0.086 µg/g の放射能が認められた。

イマザピックは主に尿中に排泄され、投与 5 日後の累積排泄率は、尿中で 81.7% TAR、糞中で 6.57% TAR であった。一日当たりの乳汁中の放射能濃度は 0.026~0.037 µg/g であり、5 日間の合計は 0.03% TAR であった。

乳汁及び各組織中の放射能の主要成分は未変化のイマザピックであり、腎臓、肝臓及び筋肉中にそれぞれ 85.0% TRR (0.234 µg/g)、49.1% TRR (0.016 µg/g) 及び 33.8% TRR (0.003 µg/g) 認められた。乳汁中からは未変化のイマザピックが 65.0% TRR (0.051 µg/g) ~ 66.8% TRR (0.039 µg/g) 認められた。(参照 13、16)

(4) ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、一群各 8 羽）に[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを 2.1 又は 11.4 mg/kg 飼料相当量で 7 日間経口投与し、卵は毎日午前及び午後に採取して混合し、排泄物は毎日、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚（皮下脂肪を含む。）及び血液は最終投与の約 22 時間後に動物をと殺し採取し、動物体内運命試験が実施された。

投与されたイマザピックは、2.1 又は 11.4 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ 90.6 及び 95.2% TAR が排泄物中に認められた。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 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 6、13、17)

(5) ヤギ（代謝物 B）

泌乳期ヤギ（品種不明、一群各 1 頭）に[pyr-¹⁴C]-B を 2.33 又は 14.6 mg/kg 飼料相当量で 7 日間経口投与し、乳汁は毎日午前及び午後に採取して混合し、血液、尿及び糞は毎日、肝臓、腎臓、脚及び腰部筋肉並びに大網脂肪は最終投与の約 20 時間後に動物をと殺し採取し、動物体内運命試験が実施された。

投与された代謝物 B は、2.33 及び 14.5 mg/kg 飼料投与群において、81.7 及び 67.8% TAR が糞中に、14.6 及び 18.2% TAR が尿中にそれぞれ排泄された。尿

中における放射能の主要成分は未変化の B (88%TRR) であった。

2.33 及び 14.6 mg/kg 飼料投与群の乳汁、血液、肝臓、筋肉及び大網脂肪並びに 2.33 mg/kg 飼料投与群の腎臓における残留放射能はいずれも検出限界 (0.01 µg/g) 未満であった。14.6 mg/kg 飼料投与群の腎臓では、残留放射能が 0.03 µg/g 検出され、うち 8%TRR (<0.01 µg/g) は未変化の B であった。71%TRR (0.02 µg/g) は、B と腎臓の内因性成分との弱い結合体であると考えられた。(参照 6、13、18)

(6) ニワトリ (代謝物 B)

産卵鶏 (白色レグホン種、一群各 8 羽) に [pyr-¹⁴C]-B を 2 又は 10 mg/kg 飼料相当量で 7 日間経口投与し、卵は毎日午前及び午後に採取して混合し、排泄物は毎日、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚 (皮下脂肪を含む。) 及び血液は最終投与の約 22 時間後に動物をと殺し採取し、動物体内運命試験が実施された。

投与された B は、2 及び 10 mg/kg 飼料投与群でそれぞれ、85.3 及び 88.6%TRR が排泄物中に認められた。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 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 6、13、19)

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 : NC7) に [pyr-6-¹⁴C]イマザピックを 71.7 g ai/ha で散布し、処理 0、31 及び 61 日後に未成熟植物体、処理 131 日後 (収穫期) に干し草、さや及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、土壌試料が処理直前、処理直後及び収穫期 (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 4 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 (0.003 mg/kg) 未満、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 B 及び C が干し草から 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。(参照 6、13、20)

表 4 各試料における残留放射能濃度

試料	処理後 日数 (日)	総残留放射能	イマザピック		代謝物 B		代謝物 C	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟	0	4.76	3.62	76	0.048	1	0.095	2

植物体	31	0.071	0.001	2	0.009	12	0.023	32
	61	0.085	0.003	3	0.010	12	0.039	46
干し草	131	0.197	0.006	3	0.055	28	0.032	16
さや	131	0.089	0.002	2	0.025	28	0.032	36
子実	131	0.016	<0.001	1	0.001	8	0.006	35

(2) 牧草

植え付け後 62 日のバミュダグラス（品種：Tifton 44）に[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを 204 g ai/ha で散布し、処理 15、32 及び 49 日後に青刈り茎葉、68 日（成熟期）にわらを採取して、植物体内運命試験が実施された。また、土壤試料が処理直後及び 68 日後に採取され、土壤中への残留が検討された。

処理 0 日後及び 68 日後に採取された 0～7.6 cm 層の土壤において、平均 0.01～0.015 mg/kg の放射能が検出されたが、7.6～45.7 cm の層からは放射能は検出されなかった。

処理 0 日後に採取した青刈り茎葉中には、イマザピックが 89.3%TRR 認められた。イマザピックは急速に代謝され、処理 32 日以降は 2～3%TRR に減少した。主要な代謝物は B であり、処理 15、32 及び 49 日後に採取した青刈り茎葉中からそれぞれ 30.2、22.0 及び 20.5%TRR 認められた。処理 68 日後に採取したわらからは B 及び C がそれぞれ 8.4 及び 9.2%TRR 認められた。（参照 5、13、21）

(3) イミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆

イミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆（BPS-CV127-9）の開花期の茎葉に、[pyr-3-¹⁴C]イマザピックを 80.1 g ai/ha となるよう単回散布し、処理約 1 時間後に青刈り茎葉を、35 日後に干し草を、97 日後（成熟期）に種実、稈及びさやを採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

植物体内中の放射能濃度は経時的に減少し、処理約 1 時間後には青刈り茎葉に 0.673 mg/kg、35 日には干草に 0.240 mg/kg 認められ、97 日には種実、稈及びさやにそれぞれ 0.015、0.088 及び 0.045 mg/kg となった。全ての試料において、残留放射能の主要成分は未変化のイマザピックであり、処理約 1 時間後には青刈り茎葉に 89.9%TRR 認められたが、経時的に減少し、35 日には干草に 36.3%TRR、97 日には種実、稈及びさやにそれぞれ 20.0、14.8 及び 8.9%TRR 検出された。処理 97 日後の種実、稈及びさやに代謝物 B がそれぞれ 0.7、2.3 及び 2.2%TRR、代謝物 C がそれぞれ 4.7、6.8 及び 4.4%TRR 検出された。未同定代謝物 M36 が稈において 10.2%TRR 認められたが、種実及びさやからは検出されず、同定は実施されなかった。同定された代謝物に 10%TRR を超えるものはなかった。（参照 13、22）

表 5 各試料における残留放射能濃度

試料	処理後 日数(日)	総残留放射能 (mg/kg)	イマザピック		代謝物 B		代謝物 C	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
青刈り茎葉	0(1hr 後)	0.673	0.605	89.9	ND	ND	ND	ND
干草	35	0.240	0.087	36.3	ND	ND	0.006	2.5
種実	97 (成熟 期)	0.015	0.003	20.0	0.0001	0.7	0.0007	4.7
稈		0.088	0.013	14.8	0.002	2.3	0.006	6.8
さや		0.045	0.004	8.9	0.001	2.2	0.002	4.4

ND：未検出

(4) さとうきび

さとうきび(品種不明)の苗の出芽前に[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを 245 g ai/ha で土壤に散布し、処理 63 及び 96 日後に未成熟植物体、151 日後に未成熟植物体並びに成熟期の植物の葉及び茎、236 日後に成熟期の植物の葉及び茎をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

残留放射能は経時的に減少し、イマザピック処理 63 日後には未成熟植物体から 0.0370 mg/kg 認められたが、処理 151 日後では葉に 0.0257 mg/kg 及び茎に 0.0065 mg/kg、処理 236 日後では葉に 0.0178 mg/kg 及び茎に 0.0044 mg/kg となった。成熟期のさとうきびにおける主要な残留成分は未変化のイマザピック及び代謝物 B であり、未変化のイマザピックは茎及び葉に処理 151 日後で 41.3 及び 11.0%TRR、236 日後で 11.2 及び 5.7%TRR 認められた。代謝物 B は茎及び葉に処理 151 日後で 15.8 及び 44.5%TRR、236 日後で 10.1 及び 26.3%TRR 認められた。代謝物 C は成熟期の葉においてはごく僅かに検出されたが、茎においては検出されなかった。(参照 13、23)

表 6 各試料における残留放射能分布

試料	処理後 日数(日)	総残留 放射能 (mg/kg)	イマザピック		代謝物 B		代謝物 C	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
未成熟植物体	63	0.0370	0.0058	16.4	0.0139	38.7	ND	ND
未成熟植物体	96	0.0167	0.0051	31.4	0.0061	37.6	ND	ND
未成熟植物体	151	0.0240	0.0040	18.0	0.0094	42.5	0.0011	5.1
成熟期		葉	0.0257	0.0027	11.0	0.0108	44.5	0.0019
	茎	0.0065	0.0026	41.3	0.0010	15.8	ND	ND
成熟期	236	0.0178	0.0010	5.7	0.0045	26.3	0.0005	2.7
		茎	0.0044	0.0005	11.2	0.0005	10.1	ND

ND : 未検出

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水酸化による 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。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

非滅菌又は滅菌された砂壤土（米国）に[pyr-6-¹⁴C]イマザピック、[pyr-¹⁴C]-B 及び[pyr-¹⁴C]-O をそれぞれ 0.12 mg/kg 乾土（140 g ai/ha 相当）で添加し、暗条件下、25±1℃で通気して、非滅菌土壌は 120 日間、滅菌土壌は 60 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

[pyr-6-¹⁴C]イマザピック処理では、未変化のイマザピックは非滅菌土壌において二相性の分解パターンを示し、処理 28 日後で 82.4%TAR、120 日で 69.4%TRR 認められた。分解物として、O 及び P がそれぞれ最大で 2.3%TAR（処理 21 日後）及び 3.6%TAR（処理 120 日後）検出された。¹⁴CO₂は最大で 10.9%TAR（処理 120 日後）検出された。処理 1 か月後までのデータから、半減期は 133 日と推定された。滅菌土壌においてはイマザピックの分解はほとんど認められなかった。

[pyr-¹⁴C]-B 処理では、未変化の分解物 B は処理 3 日後に 0.8%TAR となり、処理 14 日後には検出されなかった。分解物として、O 及び P がそれぞれ最大で 88.0%TAR（処理 3 日後）及び 31.7%TAR（処理 120 日後）検出された。¹⁴CO₂は最大で 42.8%TAR（処理 120 日後）検出された。処理 7 日後までのデータから、半減期は 0.54 日と推定された。滅菌土壌においては分解物 B の分解はほとんど認められなかった。

[pyr-¹⁴C]-O 処理では、未変化の分解物 O は処理 28 日後に 57.6%TAR、処理 120 日後には 3.6%TAR となった。分解物として、P が最大で 37.9%TAR（処理 120 日後）検出された。¹⁴CO₂は最大で 40.6%TAR（処理 120 日後）検出された。処理 1 か月後までのデータから、半減期は 36 日と推定された。滅菌土壌においては分解物 O の分解はほとんど認められなかった。

イマザピックは好氣的土壌において、ピリジン環のメチル基の水酸化により分解物 B が生成され、続いて B がさらに酸化されてジカルボン酸体である O を生成し、さらにヒドロキシカルボン酸体である P に変換されて、最終的に炭酸ガスに無機化されると推定された。（参照 13、24）

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）にグルコースを添加した井戸水（米国）を加え、湛水条件下、25±1℃で窒素ガスを供給しながら 32 日間インキュベートした後、[pyr-6-¹⁴C]

イマザピックを 0.11 mg/kg で添加し、窒素雰囲気下、暗所で 12 か月静置して、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

水層には処理 7 日後に 69.3%TAR の放射能が認められたが、徐々に減少し、処理 12 か月後には 28.9%TAR となった。土壤抽出液では処理 7 日後に 42.1%TAR が認められたが、徐々に増加し、処理 12 か月後には 60.5%TAR となった。水層、土壤層ともに主要成分は未変化のイマザピックであった。揮発性物質はほとんど認められず、試験期間中 0.5%TAR が検出されたのみであった。

嫌氣的湛水条件下においてイマザピックの分解は遅く、消失半減期は 2,400 日と算出された。(参照 4、13、25)

(3) 土壤表面光分解試験<参考資料²>

土壤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)

(4) 土壤吸着試験

[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを用いて、6 種類の米国土壤（砂壤土、壤質砂土、シルト質壤土、シルト質埴壤土、壤土及び埴壤土）における土壤吸着試験が実施された。Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.16~3.99 であった。また、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 9~214 であり、土壤への吸着性は低いと考えられた。(参照 13、26)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを pH5（酢酸緩衝液）並びに pH7 及び 9（リン酸緩衝液）の各緩衝液に 18 mg/L となるように添加し、暗条件下、25±1℃で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

イマザピックは pH 5、7 及び 9 の緩衝液中で試験期間中 95.7%TRR 以上が存在し、安定であった。(参照 13、27)

(2) 水中光分解試験①

[pyr-6-¹⁴C]イマザピックを pH5（酢酸緩衝液）並びに pH7 及び 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 25 mg/L となるよう添加し、25±1℃でキセノン光（光強度：0.35 W/m²、波長：290~800 nm、ニュージャージー州における秋半ばの自然太陽光に相当する強度）を 30 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

処理 30 日後の放射能分布は、pH5 では水中に 59.8%TAR、揮発性物質として 45.5%TAR、pH7 では水中に 80.0%TAR、揮発性物質として 21.0%TAR、pH9 では水中に 85.0%TAR、揮発性物質として 10.3%TAR であった。全ての処理区

² 詳細不明のため参考資料とした。

において、イマザピックは光照射により急速に分解し、処理 24 時間後の pH5、7 及び 9 においてそれぞれ 6.6、4.4 及び 5.1% TAR にまで減少した。イマザピックの半減期は、pH5、7 及び 9 においてそれぞれ 7.2、6.0 及び 6.24 時間と推定された。分解物として 8 種の化合物が認められ、イマザピックは光照射により、イミダゾリニル環の脱離、CN 結合の開裂等によりニコチン酸誘導体等に変換され、最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。(参照 13、28)

(3) 水中光分解試験②<参考資料³>

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 の上昇により分解が速やかとなり、それ以上では分解速度は同程度であった。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. 作物等残留試験

(1) 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。

海外において、イミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆を用いて、イマザピック並びに代謝物 B 及び C を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

イマザピックの最大残留値は、散布 60 日後に収穫された種実の 0.25 mg/kg であった。代謝物 B 及び C の最大残留値はそれぞれ 0.01 mg/kg 未満及び 0.02 mg/kg であった。(参照 13、29)

(2) 畜産物残留試験 (乳牛)

乳牛 (ホルスタイン種、一群雌各 3 頭) に、イマザピックを 0、1.73、5.2 及び 17.3 g/頭/日 (それぞれ 0、67、223 及び 676 mg/kg 飼料当量) で 28 日間経口投与し、イマザピック及び代謝物 B を分析対象化合物とし、最終投与 24 時間後にと殺し、腰部筋肉、大網脂肪、腎臓及び肝臓を採取して、畜産物残留試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、午前と午後に採取され、午後と翌日の午前の乳汁を混合し分析試料とした。また、8、15 及び 22 日目の乳汁を混合し乳脂肪を調製した。

乳汁及び乳脂肪中には、未変化のイマザピックはそれぞれ 1.73 g/頭/日投与群で

³ 詳細不明のため参考資料とした。

は 12~35 及び 10.2~14.7 µg/kg、5.2 g/頭/日投与群では 42~121 及び 30.2~42.5 µg/kg、17.3 g/頭/日投与群では 171~374 及び 121~135 µg/kg 認められた。組織・臓器中において未変化のイマザピックは主に腎臓に認められ、1.73 g/頭/日投与群では平均 384 µg/kg、5.2 g/頭/日投与群では平均 1,560 µg/kg、17.3 g/頭/日投与群では平均 2,700 µg/kg 認められた。代謝物 B は乳汁、乳脂肪及び各組織において検出限界（乳汁及び乳脂肪：10 µg/kg、各組織：50 µg/kg）未満であった。（参照 13、30）

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 7 に示されている。（参照 4、6、13、31~33）

表 7 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
		>4.83	>4.83	
	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（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 6、13、34~36）

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：平均検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	386	760	1,520
	雌	429	848	1,730

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、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,520 mg/kg 体重/日、雌：1,730 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 4、6、13、37）

（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、いずれの投与群においても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/日と考えられた。（参照 3、4、6、13、38）

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：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 9 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm	20,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	137	501	1,140
	雌	180	534	1,090

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に、腹筋変性及び壊死の程度、病巣数及び発生例数は表 11 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で広筋、横隔膜及び腹筋に変性、壊死及び炎症等が認められたため、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、13、39）

表 10 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	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐²⁾、体重増加抑制 死亡例（1匹） Ht、Hb及びRBC減少 MCHC減少 網赤血数球増加 CK及びLDH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 Alb減少 AST及びALT増加 肝絶対及び比重量増加⁴ 骨髓うっ血及び造血亢進²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐²⁾、体重増加抑制 流涎²⁾ Ht、Hb及びRBC減少 MCV、MCH及びMCHC減少 網赤血球数増加 CK及びLDH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減少 AST及びALT増加 肝絶対及び比重量増加 骨髓うっ血及び造血亢進²⁾
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 流涎²⁾ MCV及びMCH減少 飲水量及び尿量減少 	
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 広筋、横隔膜及び腹筋変性、壊死並びに炎症¹⁾²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> 広筋、横隔膜及び腹筋変性、壊死並びに炎症¹⁾²⁾

1)：リンパ球とマクロファージの浸潤からなる。

2)：統計解析は実施されなかった。

表 11 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匹当たり)	発生例数 (発生例数/1群匹数)	
		雄	雌
40,000 ppm	軽微：ごく少数～中等度：中等度数	4/5	4/6
20,000 ppm	軽微：ごく少数	4/6	2/6
5,000 ppm	軽微：ごく少数	3/6	1/6

(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：平均検体摂取量は表12参照）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 12 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		5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量	雄	253	505	1,030

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

(mg/kg 体重/日)	雌	308	609	1,240
--------------	---	-----	-----	-------

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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、13、40）

（3）18 か月間慢性毒性/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：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 13 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,750 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	271	551	1,130
	雌	369	733	1,440

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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、13、41）

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：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 14 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	301	605	1,210
		雌	378	737	1,480
	F ₁ 世代	雄	365	737	1,450
		雌	425	884	1,700

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（P 雄：1,210

mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,480 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1,450 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1,700 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、13、42)

(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ため、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、13、43)

(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、気管の泡沫状液貯留 (5/20 例) 及び赤色液貯留 (2/20 例)、肺の泡沫状液貯留 (2/20 例)、赤色液貯留 (1/20 例) 及び暗赤色化 (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ため、無毒性量は母動物及び胎児ともに 500 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 5、13、44)

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遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 15 に示されているとおり、全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、13、45~49)

表 15 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
	遺伝子突然変異試験 (Hgp ^r t 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 由来細胞	500~5,000 µg/mL (-S9) 500~4,000 µg/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	250~3,000 µg/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」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（大豆）、畜産物残留試験（乳牛）、植物体内運命試験（大豆及びさとうきび）及び動物体内運命試験（ヤギ）の成績等が新たに提出された。

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。

14C で標識されたイマザピックのラットを用いた動物体内運命試験の結果、イマザピックは経口投与後少なくとも94.1% TAR が吸収され、投与後6時間以内に尿中に80~90% TAR が主に未変化のイマザピックとして排泄された。組織残留性は認められなかった。代謝物としてB、E、F、D及びOが検出された。

14C で標識されたイマザピックのヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、各組織中の放射能の主要成分は未変化のイマザピックであり、ヤギにおいて代謝物Bが腎臓から8% TRR 検出されたが、10% TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、らっかせいにおいて未変化のイマザピックは、収穫期の子実においては定量限界（0.001 mg/kg）未満であったが、代謝物Cが35% TRR（0.006 mg/kg）検出された。さとうきびにおいて、代謝物Bが成熟期の茎から最大15.8% TRR 検出された。ほかに10% TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。

海外において、イミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆を用いて、イマザピック並びに代謝物B及びCを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。イマザピックの最大残留値は0.25 mg/kgであった。代謝物B及びCの最大残留値はそれぞれ0.01 mg/kg未満及び0.02 mg/kgであった。

乳牛を用いて、イマザピック及び代謝物Bを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。未変化のイマザピックは、乳汁及び乳脂肪中にそれぞれ最大374及び135 µg/kg、腎臓に平均2,700 µg/kg認められた。代謝物Bは乳汁、乳脂肪及び各組織において検出限界（乳汁及び乳脂肪：10 µg/kg、各組織：50 µg/kg）未満であった。

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。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物としてB及びCが認められたが、Bはラットにおいても検出される代謝物であること、Cは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ことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイマザピック（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 16 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うち最小値は、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、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

表 16 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 ----- P 雄：0、301、605、1,210 P 雌：0、378、737、1,480 F1 雄：0、365、737、1,450 F1 雌：0、425、884、1,700	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 P 雄：1,210 P 雌：1,480 F1 雄：1,450 F1 雌：1,700 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、250、500、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間 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：0、137、501、1,140 雌：0、180、534、1,090	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 雌雄：腹筋変性、壊死及び炎症等	雄：－ 雌：－ LOAEL：137 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 263284	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 189215	glucose conjugate of B
D	CL 303459	<i>N</i> -(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-5-methylpyridine-2,3-dicarboximide
E	CL 290610	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 (active ingredient)
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)]
CK	クレアチンキナーゼ
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
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MCH	平均赤血球血色素量
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

<別紙 3：作物残留試験（イマザピック）>

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)
					イマザピック
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.23
			1	80	<0.05
			1	100	ND
			1	120	ND
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	<0.05
			1	80	<0.05
			1	100	<0.05
			1	120	<0.05
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.10
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.15
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.25
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.08
			1	80	<0.05
			1	100	<0.05
			1	120	ND
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	<0.05
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2008 年	1	17.5 ^{WP}	1	60	ND

注) WP：水和剤

ND：未検出

<別紙4：作物残留試験（イマザピック及び代謝物）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イマザ ピック	代謝物 B	代謝物 C	イマザピック合計	
								イマザピ ック+B	イマザピ ック +B+C
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2010年	1	17.5 ^{WP}	1	60	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
			1	80	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
			1	100	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
			1	120	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2011年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.07	<0.01	0.02	0.08	0.09
			1	80	0.03	<0.01	0.02	0.04	0.05
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2011年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.05	<0.01	<0.01	0.06	0.07
			1	80	0.01	ND	<0.01	0.01	0.02
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
			1	80	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
			1	100	ND	ND	<0.01	0.00	0.01
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	ND	ND	ND	0.00	0.00
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	<0.01	ND	ND	0.01	0.01
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.07	ND	0.01	0.07	0.08
GMO 大豆 (圃場) [種実] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	0.23	<0.01	0.02	0.24	0.26
GMO 大豆 (圃場) [AGF ¹] 2012年	1	17.5 ^{WP}	1	60	<0.01	ND	ND	0.01	0.01

1 AGF : Aspirated Grain Fraction (吸い出された穀粒ダスト)

<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 Resolusion Mass Spectrometry Analysis of Intermediates. J. Agric. Food Chem., 55, 9936-9943 (2007).
- 9 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 6 月 30 日付け府食第 543 号）
- 10 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 24 年 6 月 14 日付け厚生労働省告示第 390 号）
- 11 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 7 日付け 25 消安第 2352 号）
- 12 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 1 号）
- 13 農薬抄録 イマザピック（除草剤）（平成 25 年 5 月 27 日）：住化テクノサービス株式会社、一部公表予定
- 14 イマザピックのラットにおける代謝：Hazleton Wisconsin, Inc.、1993 年、未公表
- 15 イマザピックの搾乳ヤギにおける代謝試験 -1：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 16 イマザピックの搾乳ヤギにおける代謝試験 -2：Covance Laboratories, Inc.、1999 年、未公表
- 17 イマザピックの採卵鶏における代謝試験：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 18 CL263284（イマザピック水酸化体）の搾乳ヤギにおける代謝試験：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 19 CL263284（イマザピック水酸化体）の採卵鶏における代謝試験：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 20 イマザピックのらっかせいにおける代謝：American Cyanamid Company、1993 年、未公表

- 21 イマザピックのバミューダグラスにおける代謝：American Cyanamid Company、1999年、未公表
- 22 イマザピックのイミダゾリノン系除草剤耐性遺伝子組換え大豆における代謝：PTRL West、2012年、未公表
- 23 イマザピックのさとうきびにおける代謝：BASF、2009年、未公表
- 24 イマザピックの好氣的土壤中動態試験：American Cyanamid Company、1997年、未公表
- 25 イマザピックの嫌氣的土壤中動態試験：ABC Laboratories, Inc.、1993年、未公表
- 26 イマザピックの土壤吸着性試験：American Cyanamid Company、1995年、未公表
- 27 イマザピックの加水分解動態試験：American Cyanamid Company、1992年、未公表
- 28 イマザピックの水中光分解動態試験（緩衝液）：American Cyanamid Company、1994年、未公表
- 29 作物残留試験：BASF S. A. Global Environmental and Consumer Safety Laboratory、2008年、2010年、2011年、2012年、未公表
- 30 乳牛における乳汁および組織中残留試験：American Cyanamid Company、1999年、未公表
- 31 イマザピックのラットにおける急性経口毒性試験：American Cyanamid Company、1992年、未公表
- 32 イマザピックのウサギにおける急性経皮毒性試験：American Cyanamid Company、1993年、未公表
- 33 イマザピックのラットにおける急性吸入毒性試験：Biosearch Incorporated、1987年、未公表
- 34 イマザピックのウサギを用いた皮膚刺激性試験：American Cyanamid Company、1993年、未公表
- 35 イマザピックのウサギを用いた眼刺激性試験：American Cyanamid Company、1993年、未公表
- 36 イマザピックのモルモットを用いた皮膚感作性試験：Biosearch Incorporated、1987年、未公表
- 37 イマザピックのラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験、American Cyanamid Company、1992年、未公表
- 38 イマザピックのウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験：Biosearch Incorporated、1987年、未公表
- 39 イマザピックのイヌ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、American Cyanamid Company、1993年、未公表
- 40 イマザピックのラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験、American Cyanamid Company、1994年、未公表

- 41 イマザピックのマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験、American Cyanamid Company、1994年、未公表
- 42 イマザピックのラットを用いた繁殖毒性試験、Pharmaco LSR, Inc.、1994年、未公表
- 43 イマザピックのラットにおける催奇形性試験、International Research and Development Corporation、1987年、未公表
- 44 イマザピックのウサギにおける催奇形性試験、Hazleton Laboratories America, Inc.、1988年、未公表
- 45 イマザピックの細菌を用いる復帰突然変異試験、American Cyanamid Company、1987年、未公表
- 46 イマザピックのチャイニーズハムスター卵巣培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、American Cyanamid Company、1987年、未公表
- 47 イマザピックのラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、Hazleton Laboratories America, Inc.、1987年、未公表
- 48 イマザピックのチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験、Hazleton Laboratories America, Inc.、1987年、未公表
- 49 イマザピックのラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、SITEK Research Laboratories、1987年、未公表