

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 ₅₀ (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、並びに代謝物 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 ₅₀ (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、全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"> ・網状赤血球率増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上)
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
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僅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"> ・ 削瘦 ・ 体重増加量抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht 減少 ・ PT、APTT 延長傾向 ・ ALT 活性低下 ・ カルシウム、Alb、TP、A/G 比、Glu、カリウム減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦 ・ 体重増加量抑制 ・ 摂餌量減少 ・ PT、APTT 延長 ・ ALT 活性低下 ・ カリウム減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 胸腺絶対重量減少
2.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 網状赤血球率増加 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ Hb、Ht 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 胸骨及び大腿骨の骨髓造血亢進
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"> ・ Hb、Ht 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
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"> ・ 軟便 ・ 好酸球比率増加 ・ PT、APTT 延長 ・ Alb 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 脾臓絶対・比重量¹⁾ 増加 ・ 胃、盲腸 : 好酸球増加 ・ 直腸杯細胞減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ 好酸球比率増加 ・ 好酸球数増加 ・ Alb 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 脾臓比重量増加 ・ 胃、十二指腸、空腸 : 好酸球増加 ・ 盲腸、結腸 : 形質細胞増生
1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 減少 ・ 好酸球数増加 ・ MCHC 減少 ・ 直腸形質細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 盲腸好酸球増加 ・ 結腸、直腸 : 好酸球増加、杯細胞減少
0.2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 骨髓造血亢進 ・ 脾臓 : 髓外造血、色素沈着 ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 回腸好酸球増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 減少 ・ RBC 減少 ・ 骨髓造血亢進 ・ 脾臓 : 髓外造血、色素沈着 ・ クッパー細胞色素沈着 ・ 回腸好酸球増加 ・ 直腸形質細胞増生
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

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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)

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"> ・網状赤血球率増加 ・カリウム増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上) ・脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球率増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・脳 ChE 活性阻害(20%以上)
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、無機リン増加 ・Glu 低下 ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
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ので、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 か月間発がん性試験 (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 か月間発がん性試験が実施された。

表 28 18 か月間発がん性試験 (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 か月間発がん性試験 (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"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎絶対・比重量、脳絶対・比重量増加 ・副腎: 皮質細胞肥大、鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCV 減少 ・副腎絶対・比重量増加 ・心臓絶対・比重量、脾臓絶対重量減少 ・副腎: 皮質細胞肥大、鉍質沈着
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC、MCHC 増加
10 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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 か月間発がん性試験 (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 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月間発がん性試験（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 ₁	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 F₁ 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 F₁ 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、F₁ 雄: 1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm	100 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・精巣上体重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・全同腹児死亡がみられた腹数増加
	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	・生存率低下 ・低体重		・生存率低下 ・低体重	
	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、対照群を含む全ての群で 1~3 例に内臓又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、又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。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又は切迫と殺され、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、多くの動物の胸腔又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、対照群を含む全ての群で外表、内臓又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)

13. 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 small nuclear body (SNB) 試験を含めその他の試験では全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
<i>in vitro</i>	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
<i>in vivo</i>	小核試験 Wistar ラット (骨髓細胞) (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全て陰性であった。(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)又は 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。

アトロピン又はアトロピン+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、症状の発現減少又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。なお、今回、作物残留試験（さといも、ごぼう等）の成績等が新たに提出された。

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った。吸収率は低用量投与群で少なくとも 89.7%、高用量投与群で少なくとも 91.4%と算出され、主な排泄経路は尿中であった。臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝経路は、N若しくは 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、イミシアホスの最大残留値は、だいこん（つまみ菜）の 0.375 mg/kg であった。

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 活性並びに血液系（貧血等）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。遅発性神経毒性は認められなかった。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。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち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/日であったことから、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

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	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性 毒性/神経毒性 併合試験	0、3、10、50 ppm	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)
		雄：0、0.28、0.93、 4.86 雌：0、0.28、0.99、 5.13			
	2年間慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、3、10、50 ppm	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)
		雄：0、0.15、0.51、 2.71 雌：0、0.19、0.64、 3.31			
	1年間慢性 毒性試験 (追加試験)	0、1、2 ppm	雄：0.12 雌：0.15	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
雄：0、0.06、0.12 雌：0、0.07、0.15					
2世代繁殖試験	0、3、18、100 ppm	親動物・児動物 P 雄：1.2 P 雌：1.8 F ₁ 雄：1.7 F ₁ 雌：1.9	親動物・児動物 P 雄：6.7 P 雌：10.5 F ₁ 雄：10.3 F ₁ 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)	
	P 雄：0、0.2、1.2、 6.7 P 雌：0、0.3、1.8、 10.5 F ₁ 雄：0、0.3、1.7、 10.3 F ₁ 雌：0、0.3、1.9、 11.4				
発生毒性試験	0、1、2.5、10	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か月間 発がん性試験	0、3、10、30、100 ppm	雄：— 雌：0.45	雄：0.96 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)
		雄：0、0.36、1.21、 3.62、12.3 雌：0、0.45、1.48、 4.48、14.2			
18か月間 発がん性試験 (追加試験)	0、0.1、0.25、0.5、 1.0 ppm	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)	
	雄：0、0.01、0.03、 0.06、0.12 雌：0、0.02、0.04、 0.08、0.17				

ウサギ	発生毒性試験	0、1、2.5、5	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	0、0.25、2.5、25	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	0、0.05、0.2、1、5	雌雄：0.05	雌雄：0.2	雌雄：骨髄造血亢進等

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できない。

Ⓛ：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<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
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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	プラリドキシム
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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	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
さといも (露地) (塊茎) 2009年	1	3,000	1	159	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	
				166	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	
	1	3,000	1	173	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	
				164	<0.005	<0.005	/	/	/	/	/	/	/	
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				

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
だいこん (露地) (つまみ菜) 2003年	1	3,000	1	7	0.088	0.087								
	1	3,000	1	9	0.375	0.372								
だいこん (露地) (間引き菜) 2003年	1	3,000	1	14	0.118	0.114								
	1	3,000	1	16	0.011	0.011								
ごぼう (露地) (根部) 2010年	1	3,000	1	178	<0.005	<0.005								
				185	<0.005	<0.005								
				192	<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
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*

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	
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	0.003	
				44	0.062	0.056	0.011	0.011	0.010	0.009	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	0.002	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
				83	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<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	
	1			70	0.028	0.028	0.004	0.004	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	0.002	0.002	0.001	0.001	
				84	0.023	0.022	0.003	0.003	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	0.002	0.002	0.001	0.001	
93		0.011	0.010	0.002	0.002	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	0.002	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	
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	

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
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
おくら (施設) (果実) 2009年	1	3,000	1	48	<0.005	<0.005								
				55	<0.005	<0.005								
				62	<0.005	<0.005								
	1	3,000	1	35	0.006	0.006								
いちご (施設) (果実) 2003年	2	3,000	1	42	<0.005	<0.005								
				49	<0.005	<0.005								
				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。

・全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)	0.375	2.2	0.82	0.5	0.19	0.9	0.33	3.4	1.26
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
おくら	0.006	0.3	0.00	0.2	0.00	0.2	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			4.44		2.37		3.7		4.51

- 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68～70)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。
 ・だいこん(葉)については、だいこん(つまみ菜)の値を用いた。
 ・さといも、ごぼう及びおくらについては全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<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. ¹⁴C 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. ¹⁴C-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. [¹⁴C-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. [¹⁴C-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. [¹⁴C]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 (平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904003 号)
68. 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
69. 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
70. 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
71. 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
72. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 11 月 13 日付け府食第 1234 号)
73. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件 (平成 22 年厚生労働省告示第 14 号)
74. 食品健康影響評価について (平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 2 号)
75. 農薬抄録 イミシアホス (殺線虫剤) (平成 23 年 12 月 13 日改訂) : アグロカネショウ株式会社、2011 年、一部公表予定
76. イミシアホス作物残留試験成績 : アグロカネショウ株式会社、未公表