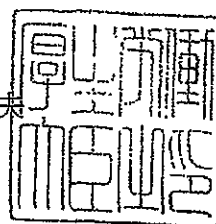




厚生労働省発食安0621第5号  
平成23年6月21日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

イマザピックアンモニウム塩

平成23年8月4日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年6月21日付け厚生労働省発食安0621第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイマザピックアンモニウム塩に係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## イマザピックアンモニウム塩

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

暫定基準は除草剤としての製剤がイマザピックアンモニウム塩であることから、イマザピックアンモニウム塩として設定されている。しかし、各種試験はイマザピックを用いて実施されていること、米国及びオーストラリアにおける基準値はイマザピック（及び代謝物）の残留量を考慮して設定されていることから、本報告書ではイマザピックとして記載している。なお、各国の基準値の設定を踏まえ、本剤は「イマザピック」として告示することが適当であると考えられる。

### 1. 概要

(1) 品目名：イマザピック [ Imazapic (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

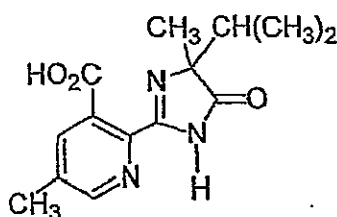
イミダゾリノン系除草剤である。分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼを阻害すると考えられている。

(3) 化学名

2-[(*RS*)-4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl]-5-methylnicotinic acid (IUPAC)

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

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
分子量	275.3
水溶解度	2.15 g/L
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 0.684 (pH4-6)

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 米国

①23.6%イマザピック (アンモニウム塩) 液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽初期散布)	
らっかせい	Anoda, Spurred	4.0 ounces/A (0.063 lbs ai/A)	収穫90日 前まで	
	Burgherkin			草丈2インチまで
	Carpetweed			草丈6インチまで
	Citronmelon			草丈2インチまで
	Cocklebur, Common			草丈3インチまで
	Crownbeard, Golden			草丈2インチまで
	Indigo, Hairy			草丈2インチまで
	Morningglory			草丈4インチまで
	Pigweed			草丈2インチまで
	Amaranth, Palmer			草丈2インチまで
	Amaranth, Redroot			草丈4インチまで
	Amaranth, Smooth			草丈2インチまで
	Amaranth, Spiny			草丈4インチまで
	Poinsettia, Wild			草丈2インチまで
	Pusley, Florida			草丈4インチまで
	Radish, Wild			草丈3インチまで
	Redweed			草丈2インチまで
	Senna, Coffee			草丈2インチまで
	Sicklepod			草丈2インチまで
	Sida, Prickly			草丈2インチまで
	Spurge spp.			草丈2インチまで
	Starbur, Bristly			草丈2インチまで
	Velvetleaf			草丈2インチまで
	Beggarweed, Florida			草丈4インチまで
	Lamsbsquarter, Common			草丈2インチまで
	Ragweed, Common			草丈8~10インチまで
	Crabgrass			草丈4インチまで
	Crowfootgrass			草丈2インチまで
Johnsongrass, Rhizome	草丈4インチまで			
Johnsongrass, Seeding	草丈2インチまで			
Panicum, Fall	草丈4インチまで			
Panicum, Texas	草丈2インチまで			
Sandbur spp.	草丈4インチまで			
Signalgrass, Broadleaf	草丈2インチまで			
Goosegrass	草丈4インチまで			
Nutsedge	草丈2インチまで			

## (2) 豪州

## ①240 g/L イマザピック (アンモニウム塩) 水溶剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽前散布)
さとうきび らっかせい	Awnless barnyard grass ( <i>Echinochloa colona</i> )	300~400 mL/ha	年に1度まで (さとうきび) 作期中に1度まで (らっかせい)
	Barnyard grass ( <i>E. crus-galli</i> )		
	Blackberry nightshade ( <i>Solanum nigrum</i> )		
	Blue billygoat weed ( <i>Ageratum houstonianum</i> )		
	Common sida ( <i>Sida rhombifolia</i> )		
	Giant/Black pigweed ( <i>Trianthema portulacastrum</i> )		
	Glossy nightshade ( <i>Solanum americanum</i> )		
	Green amaranth ( <i>Amaranthus viridis</i> )		
	Green summer grass ( <i>Brachiaria subquadrifera</i> )		
	Ipomoea spp.		
	Guinea grass ( <i>Panicum maximum</i> )		
	Liverseed grass ( <i>Urochloa panicoides</i> )		
	Milkweed (Mexican fire plant) ( <i>Euphorbia heterophylla</i> )		
	Pigweed ( <i>Portulaca oleracea</i> )		
Summer grass ( <i>Digitaria ciliaris</i> )			

## ②22.0 g/L イマザピック乳剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)
小麦	African turnip weed ( <i>Sisymbrium thellungii</i> )	900 mL/ha	小麦の4葉期から止め葉 発生期まで 3葉期から第2分けつ期ま で (イネ科雑草) 2~6葉期まで (広葉雑草) 作期中に1度まで
	Amsinckia ( <i>Amsinckia</i> spp.)		
	Annual ryegrass ( <i>Lolium rigidum</i> )		
	Barley grass ( <i>Hordeum leporinum</i> )		
	Bedstraw ( <i>Galium tricomutum</i> )		
	Brome grass ( <i>Bromus</i> spp.)		
	Capeweed ( <i>Arctotheca calendula</i> )		
	Clover ( <i>Trifolium</i> spp.)		
	Corn growwell ( <i>Buglossoides arvensis</i> )		

②22.0 g/L イマザピック乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽前散布)
小麦	Crassula ( <i>Crassula</i> spp.)	900 mL/ha	小麦の4葉期から止め葉 発生期まで  3葉期から第2分けつ期ま で (イネ科雑草)  2~6葉期まで (広葉雑草)  作期中に1度まで
	Deadnettle ( <i>Lamium amplexicaule</i> )		
	Doublegee ( <i>Emex australis</i> )		
	Fumitory ( <i>Fumaria</i> spp.)		
	Hedge mustard ( <i>Sisymbrium officinale</i> )		
	Indian hedge mustard ( <i>Sisymbrium orientale</i> )		
	London rocket ( <i>Sisymbrium irio</i> )		
	Paterson's curse ( <i>Echium plantagineum</i> )		
	Phalaris ( <i>Phalaris</i> spp.)		
	Shepherd's purse ( <i>Capsella bursa-pastoris</i> )		
	Spear thistle ( <i>Cirsium vulgare</i> )		
	Spreading night phlox ( <i>Zaluzianskya divaricata</i> )		
	Toadrush ( <i>Juncus bufonius</i> )		
	Turnip weed ( <i>Rapistrum rugosum</i> )		
	Variegated thistle ( <i>Silybum marianum</i> )		
	Volunteer canola ( <i>Brassica napus</i> )		
	Volunteer barley ( <i>Hordeum vulgare</i> )		
	Volunteer wheat ( <i>Triticum aestivum</i> )		
	Wild turnip ( <i>Brassica tournefortii</i> )		
	Wild oats ( <i>Avena</i> spp.)		
Wild radish ( <i>Raphanus raphanistrum</i> )			
Wireweed ( <i>Polygonum aviculare</i> )			

③525 g/kg イマザピック顆粒水和剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)	
なたね	Wild turnip ( <i>Brassica tournefortii</i> )	20 g/ha 40 又は 55 g/ha		
	Shepherd's purse ( <i>Capsella bursa-pastoris</i> )			
	Wild radish ( <i>Raphanus raphanistrum</i> )			
	Hedge mustard ( <i>Sisymbrium officinale</i> )			
	Indian hedge mustard ( <i>S. orientale</i> )			
	London rocket ( <i>S. irio</i> )			
	Amsinckia ( <i>Amsinckia</i> spp.)			40 又は 55 g/ha
	Barley grass ( <i>Hordeum leporinum</i> )			
	Bedstraw ( <i>Galium tricomutum</i> )	なたねの 2~6 葉期まで <使用量 20 g/ha の場合>		
	Brome grass ( <i>Bromus</i> spp.)	3~5 葉期まで (イネ科雑草)		
	Climbing buckwheat ( <i>Fallopia convolvulus</i> )	2~4 葉期まで (広葉雑草)		
	Clover ( <i>Trifolium</i> spp.)	<使用量 40 又は 55 g/ha の 場合>		
	Corn gromwell ( <i>Buglossoides arvensis</i> )	3 葉期~第 2 分けつ期まで (イネ科雑草)		
	Crassula ( <i>Crassula</i> spp.)	2~6 葉期まで (広葉雑草)		
	Deadnettle ( <i>Lamium amplexicaule</i> )	作期中に 1 度まで		
	Doublegee ( <i>Enex australis</i> )			
	Fumitory ( <i>Fumana</i> spp.)			
	Paterson's curse ( <i>Echium plantagineum</i> )			
	Phalaris ( <i>Phalaris</i> spp.)			
	Toadrush ( <i>Juncus bufonius</i> )			
	Volunteer barley ( <i>Hordeum vulgare</i> )			
	Volunteer canola ( <i>Brassica napus</i> )			
	Volunteer wheat ( <i>Triticum aestivum</i> )			
	Wild oats ( <i>Avena</i> spp.)			
	Wireweed ( <i>Polygonum aviculare</i> )			

③525 g/kg イマザピック顆粒水和剤 (つづき)

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法 (発芽後散布)
小麦	Wild turnip ( <i>Brassica tournefortii</i> )	20 g/ha 40 g/ha	小麦の4葉期から止め葉発生 期まで  <使用量 20 g/ha の場合>  3~5葉期まで (イネ科雑草)  2~4葉期まで (広葉雑草)  <使用量 40 g/ha の場合>  3葉期~第2分けつ期まで (イネ科雑草)  2~6葉期まで (広葉雑草)  作期中に1度まで
	Shepherd's purse ( <i>Capsella bursa-pastoris</i> )		
	Wild radish ( <i>Raphanus raphanistrum</i> )		
	Hedge mustard ( <i>Sisymbrium officinale</i> )		
	Indian hedge mustard ( <i>S. orientale</i> )		
	London rocket ( <i>S. irio</i> )		
	Amsinckia ( <i>Amsinckia</i> spp.)		
	Barley grass ( <i>Hordeum leporinum</i> )		
	Bedstraw ( <i>Galium tricomutum</i> )		
	Brome grass ( <i>Bromus</i> spp.)		
	Climbing buckwheat ( <i>Fallopia convolvulus</i> )		
	Clover ( <i>Trifolium</i> spp.)		
	Corn gromwell ( <i>Buglossoides arvensis</i> )		
	Crassula ( <i>Crassula</i> spp.)		
	Deadnettle ( <i>Lamium amplexicaule</i> )		
	Doublegee ( <i>Emex australis</i> )		
	Fumitory ( <i>Fumana</i> spp.)		
	Paterson's curse ( <i>Echium plantagineum</i> )		
	Phalaris ( <i>Phalaris</i> spp.)		
	Toadrush ( <i>Juncus bufonius</i> )		
	Volunteer barley ( <i>Hordeum vulgare</i> )		
	Volunteer canola ( <i>Brassica napus</i> )		
	Volunteer wheat ( <i>Triticum aestivum</i> )		
Wild oats ( <i>Avena</i> spp.)			
Wireweed ( <i>Polygonum aviculare</i> )			

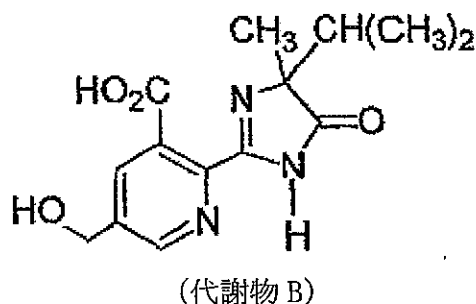


### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・イマザピック
- ・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-ヒドロキシメチル-3-ピリジンカルボン酸 (以下、代謝物 B という。)



##### ② 分析法の概要

試料からアセトン・メタノール・水 (1:1:1) 混液で抽出し、強塩基性陰イオン交換体 (SAX) カラムで精製する。溶出液からジクロロメタンで抽出し、強酸性陽イオン交換体 (SCX) カラムで精製して高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

又は、試料から塩酸・水 (1:39) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。SCX カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：イマザピック及び代謝物 B 0.05~0.1 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

### 4. 畜産物への推定残留量

#### (1) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

##### ① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として0、67、223及び676 ppmに相当する量のイマザピックを28日間経口投与した。乳については毎日2回採取し、さらに28日目に屠殺した後、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓を採取し、イマザピック及び代謝物 B を測定した (定量限界：各組織 0.05 ppm 乳 0.010 ppm)。結果を表1に示す。

表 1. 組織及び乳中の最大残留量 (ppm)

		67 ppm	223 ppm	676 ppm
筋肉	イマザピック	<0.05	0.0626	0.081
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	イマザピック	<0.05	0.0537	0.0532
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	イマザピック	0.465	2.20	3.75
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	イマザピック	<0.05	0.126	0.231
	代謝物 B	<0.05	<0.05	<0.05
乳 (平均)	イマザピック	0.025	0.077	0.274
	代謝物 B	<0.010	<0.010	<0.010

上記の結果に関連して、米国では乳牛における MTDB<sup>注)</sup> を 28 ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

## (2) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を算出した。結果については表 2 を参照。

表 2. 乳牛における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳
0.02	0.02	0.19	0.02	0.01

## 5. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求め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について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量: 137 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数: 500

ADI : 0.27 mg/kg 体重/day (イマザピックとして)

## 6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてらっかせい、畜産物等に、オーストラリアにおいて小麦、さとうきび、畜産物等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

イマザピックとする。

豪州及び米国においては、規制対象物質をイマザピック及び代謝物 B としている。作物残留試験及び動物飼養試験において代謝物 B はいずれも定量限界未満であることから、代謝物 B は残留の規制対象に含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてイマザピック及び代謝物 B と設定している。

### (2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までイマザピックが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	0.5
幼小児 (1~6歳)	1.1
妊婦	0.5
高齢者 (65歳以上)	0.5

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

海外作物残留試験一覧

(別紙1)

(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【イマザピック/代謝物B】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
小麦	7	乳剤	穀粒	50 g ai/ha	328~392日	圃場A~C: <0.1/<0.1 (n=3)
				100 g ai/ha		圃場A~C: <0.1/<0.1 (n=3) (#) <sup>注2)</sup>
				21~70 g ai/ha	94~113日	圃場D~G: <0.05/- (n=9) (#)
さとうきび	4	水溶剤	茎	144 g ai/ha	152~158日	圃場A~D: <0.05/- (n=4) (#)
				288 g ai/ha		圃場A~D: <0.05/- (n=4) (#)
なたね	3	顆粒水和剤	穀粒	35 g ai/ha	80, 95日	圃場A, B: <0.05/- (n=2) (#)
				52.5 g ai/ha		
				70 g ai/ha		
				21 g ai/ha	76日	圃場C: <0.05/- (n=1) (#)
				35 g ai/ha		

(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>(ppm)</sup> 【イマザピック/代謝物B】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
らっかせい	10	水溶剤	子実	0.062 lb ai/A	105日	圃場A: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.185 lb ai/A		圃場A: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.063 lb ai/A	117, 119日	圃場B, C: <0.10/<0.10 (n=2)
				0.189 lb ai/A		圃場B, C: <0.10/<0.10 (n=2) (#)
				0.063 lb ai/A	102, 104日	圃場D, E: <0.10/<0.10 (n=2)
				0.188 lb ai/A		圃場D, E: <0.10/<0.10 (n=2) (#)
				0.062 lb ai/A	95日	圃場F: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.186 lb ai/A		圃場F: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.062 lb ai/A	70日	圃場G: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.062 lb ai/A	97日	圃場H: <0.10/<0.10 (n=1)
				0.188 lb ai/A		圃場H: <0.10/<0.10 (n=1) (#)
				0.063 lb ai/A	92, 109日	圃場I, J: <0.10/<0.10 (n=2)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見書」）

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.1 (n=3) (豪州)】
らっかせい	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【<0.1 (n=9) (米国)】
さとうきび	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.05 (n=4) (豪州)】
なたね	0.05	0.05			0.05 オーストラリア	【<0.05 (n=3) (豪州)】
牛の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	推:0.02
豚の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1			0.1 アメリカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	推:0.02
豚の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.08			0.10 アメリカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	推:0.02
豚の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	推:0.19
豚の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1	0.5			1.0 アメリカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.08			0.1 アメリカ	【牛の肝臓参照】
乳	0.05	0.06			0.1 アメリカ	推:0.01
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (注)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

イマザピック推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
らっかせい	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
なたね	0.05	0.4	0.3	0.4	0.3
陸棲哺乳類の肉類	1	57.5	32.9	60.5	57.5
陸棲哺乳類の乳類	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		71.6	47.7	76.8	69.7
ADI比 (%)		0.5	1.1	0.5	0.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年 6月 5日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年 6月24日 食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成23年 6月21日 薬事・食品衛生審議会への諮問  
平成23年 7月26日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                              |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員          |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長                |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授    |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授             |
| 佐藤 清   | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長           |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員  |
| 永山 敏廣  | 東京都健康安全研究センター食品化学部長          |
| 廣野 育生  | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授         |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長             |
| 宮井 俊一  | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問             |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長       |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授      |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授      |

(○：部会長)



答申(案)

イマザピック

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
らっかせい	0.1
さとうきび	0.05
なたね	0.05
牛の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1
牛の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.1
乳	0.05

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

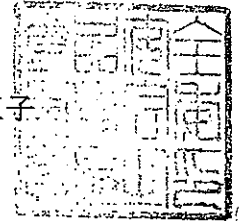
\*なお、イマザピックアンモニウム塩はイマザピックとして告示することが適当である。



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

4

5

## 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	代田眞理子**	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み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

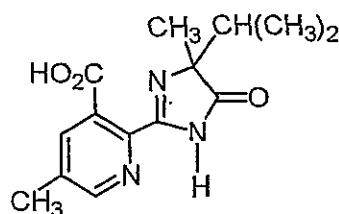
### 4. 分子式

$C_{14}H_{17}N_3O_3$

### 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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]イマザピック」という。) 及び代謝物 B の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -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、 $^{14}\text{C}$ -イマザピック (標識位置不明) を 10 mg/kg 体重 (以下 [I. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 1,000 mg/kg 体重 (以下 [I. (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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>1</sup>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- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]イマザピックのそれぞれ

<sup>1</sup> 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 µg/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 µg/g) 及び腎臓 (11.8 mg/kg 投与群で 0.05 µg/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 µg/g)、58 (1.18 µg/g) 及び 96%TRR (5.68 µg/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 µg/g) 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)

### (3) ニワトリ

産卵鶏 (匹数及び品種不明) に [pyr-<sup>14</sup>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-<sup>14</sup>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 µg/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 <sup>14</sup>C-B (代謝物 B の炭素を <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 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 µg/g 検出され、うち 9%TRR (<0.01 µg/g) が未変化の B であり、その他の 78%TRR (0.02 µg/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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 µg/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-<sup>14</sup>C] 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 (日)	総残留放射能		親化合物		代謝物 B		代謝物 C	
		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. 土壤中運命試験

#### (1) 土壤中運命試験

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

#### (2) 土壤表面光分解試験

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)

#### (3) 土壤吸脱着試験

6 種類の土壤を用いて実施された土壤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、土壤中で高~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 種類の土壤を用いたイマザピックの土壤吸着試験において、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°C) も光分解に影響を及ぼし 40°C 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. 土壤残留試験

土壤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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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	<ul style="list-style-type: none"> <li>嘔吐、体重増加抑制</li> <li>死亡例 (1 匹)</li> <li>Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>網赤血球数増加</li> <li>正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症</li> <li>PLT 増加</li> <li>Cre 減少</li> <li>AST 及び ALT 増加</li> <li>肝比重量増加<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>嘔吐、体重増加抑制</li> <li>MCV 及び MCHC 減少</li> <li>網赤血球数増加</li> <li>正赤芽球症、赤血球大小不同症及び血色素減少症</li> <li>PLT 増加</li> <li>リン増加</li> <li>Alb 及び Cre 減少</li> <li>AST 及び ALT 増加</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>MCV 及び MCHC 減少</li> <li>飲水量及び尿量減少</li> <li>骨髓うっ血及び造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>骨髓うっ血及び造血亢進</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht、Hb 及び RBC 減少**</li> <li>広筋及び腹筋変性、壊死及び炎症*</li> </ul>

\*: 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

<sup>2</sup> 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ため、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ため、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、親動物及び子動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び子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)

### (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 (HGPR1 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。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、<sup>14</sup>C 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つた。

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つた。

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つた。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つた。

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) <sup>D)</sup>		
			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	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
		雄：0、386、760、1,520 雌：0、429、848、1,730			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm	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)
		雄：0、253、505、1,030 雌：0、308、609、1,240			
2世代 繁殖試験	0、5,000、10,000、20,000 ppm	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)	
		雄：0、238、470、934 雌：0、403、804、1,620			
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) <sup>1)</sup>		
			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 263,284	2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 Resolusion Mass Spectrometry Analysis of Intermediates. J. Agric. Food Chem., 55, 9936-9943 (2007).