

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

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

ND：検出されず

### (3) ばれいしょ②

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

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

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

(参照 6)

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

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

ND：検出されず

### (4) だいこん

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

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

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

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

表 11 各試料における総残留放射能濃度及び抽出放射能の主要成分

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

ND：検出されず

### (5) レタス

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

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

が示唆された。(参照 8)

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

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

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

各土壌における分解物は表 12 に示されている。

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

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

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

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

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

ND：検出されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

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

各土壤における分解物は表 13 に示されている。

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

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

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

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

## (3) 分解物 M6A の好氣的土壤中運命試験

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

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

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

## (4) 嫌氣的土壤中運命試験

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

各土壤における分解物は表 14 に示されている。

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

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

表14 各土壌における分解物(%TAR)

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

ND：検出されず

#### (5) 分解物M6Aの嫌氣的土壌中運命試験

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

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

M6Aの嫌氣的土壌中における推定半減期は500日であった。(参照13)

#### (6) 土壌吸脱着試験

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

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

#### (7) 分解物 M6A の土壤吸脱着試験

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

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

#### (8) 土壤カラムリーチング試験

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

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

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

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

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

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

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

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

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

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

## (2) 分解物 M6A の加水分解試験

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

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

## (3) 水中光分解試験

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

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

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

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

## 5. 土壌残留試験

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

結果は表 15 に示されている。(参照 20)

表 15 土壌残留試験成績(推定半減期)

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

<sup>a</sup>: 容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用

## 6. 作物残留試験

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

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

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

表 16 食品中から摂取されるイミシアホスの推定摂取量

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

## 7. 一般薬理試験

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



表 17 一般薬理試験概要

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

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

—：最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

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

表 18 急性毒性試験概要(原体)

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

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

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

表 19 急性経口毒性試験概要(代謝物)

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

## (2) 急性神経毒性試験

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

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

## (3) 遅発性神経毒性試験

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

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

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

## 9. 皮膚感作性試験

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。パッチ除去 24 及び 48 時間後の観察で、すべての動物に軽度から中等度の皮膚反応が認められ、イミシアホスには皮膚感作性があるものと判断された。(参照 39)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)

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

表 20 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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

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

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

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

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

## (2) 90日間亜急性毒性試験(追加試験)(ラット)

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

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

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

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

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

## (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

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

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

表 22 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

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

表 23 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

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

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

表 24 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹、ただし、高用量群は雌雄各 90 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 50 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

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

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

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

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

### (3) 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)

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

表 27 1年間慢性毒性試験(追加試験)(ラット)の平均検体摂取量

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

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

### (4) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

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

表 28 18 カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

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



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

表 29 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

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

#### (5) 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)

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

表 30 18 カ月間発がん性試験(追加試験) (マウス)の平均検体摂取量

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

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

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