

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名：イマザピル(イソプロピルアミン塩)

(非農耕地用除草剤)

作成年月日： 昭和 60年 9月 10日 作成
平成 28年 11月 14日 改訂

作成会社名 : BASFジャパン株式会社

作成責任者名・所属 : BASFジャパン株式会社

連絡先： BASFジャパン株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	16
IV. 適用および使用上の注意事項	17
V. 農薬残留量	19
1. 土壌残留	19
VI. 有用動植物等におよぼす影響	23
1. 水産動植物に対する影響	23
2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響	35
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	37
VIII. 毒性	毒 1
毒性試験一覧表	毒 1
I. 原体	
1. 急性毒性	毒 4
2. 皮膚および眼に対する刺激性	毒 16
3. 皮膚感作性	毒 18
4. 急性神経毒性	毒 21
5. 90日間反復経口投与毒性	毒 26
6. 21日間反復経皮投与毒性	毒 34
7. 反復経口投与神経毒性	毒 38
8. 繁殖毒性および催奇形性	毒 39
9. 変異原性	毒 49
10. 生体機能影響	毒 58
II. 製剤	毒 65

IX. 動植物における代謝および土壌等における動態.....	代 1
代謝動態試験一覧表.....	代 1
代謝分解物一覧表.....	代 3
1. 動物代謝に関する試験.....	代 4
2. 土壌中動態に関する試験.....	代 5
3. 水中動態に関する試験.....	代 14
4. 土壌吸着性に関する試験.....	代 28
代謝分解のまとめ.....	代 30
推定代謝分解経路図.....	代 31
代謝分解動態の概要.....	代 32

〔附〕 イマザピル（イソプロピルアミン塩）の開発年表

I. 開発の経緯

イマザピル イソプロピルアミン塩はアメリカ合衆国ニュージャージー州、プリンストンにあるアメリカン・サイアナミッド社（現 BASF コーポレーション）の農業研究所で発明された新規な非選択性非農耕地用除草剤である。

アメリカン・サイアナミッド社（現 BASF コーポレーション）はアメリカ合衆国において、除草剤アミトロール（化学名、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール）を製造、販売しているが、その除草活性に着目し、広範な類縁化合物の合成ならびに生物試験を重ねた結果、いくつかの除草活性を有する化合物を発見した。そのうち、

のコード番号で

麦類の茎葉処理除草剤としてヨーロッパ諸国で開発した。

、イマザピル(酸)〔化学名、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)ニコチン酸〕の非選択性除草活性が発見され、その各種の塩およびエステル類について、殺草活性、安全性および経済性の検討をした結果、イマザピル イソプロピルアミン塩の開発が決定された。

日本においては、一年生雑草および多年生雑草に対して、生育初期～生育盛期処理で有効性が確認された。

使用場面は、鉄道敷地、高速道路、工場、石油備蓄基地、変電所、メガソーラー設置箇所等の雑草管理を必要とされる場所。難防除雑草のクズ、ササ、切株処理での卓効も高く評価されている。

本剤は、に米国（EPA 登録番号 241-273）、にフランス等でいずれも鉄道、送電線または天然ガス輸送管敷地、石油タンク用地、倉庫用地等の非農耕地用除草剤として登録が認可されている。

米国ではベイマツ植栽地での雑灌木処理、地拵え処理に多くが使用されている。

BASF ジャパン株式会社は からグリホサート混合剤のリプロ液剤を販売している。使用場面はアーセナルと同様の箇所である。

海外では食用登録があり、諸外国におけるイマザピルの農薬残留基準値（食用作物）は次表のとおりである。

登録国	残留基準値 (mg/kg)	対象作物等
米国	0.05	とうもろこし
カナダ	0.2	レンズ豆（乾燥）
カナダ	0.05	なたね（種子）
オーストラリア	0.05	とうもろこし
オーストラリア	0.05	けし（種子）
オーストラリア	0.05	なたね（種子）
オーストラリア	0.05	小麦
ニュージーランド	0.05	とうもろこし

以下の 40 カ国で登録されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Imazapyr

アルゼンチン、オーストラリア、ペリズ、ボリビア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、コロンビア、コスタリカ、ドミニカ共和国、エルサルバドル、グルジア、ガーナ、グアテマラ、ギニア、ホンジュラス、イスラエル、コートジボワール、日本、カザフスタン、ケニア、マレーシア、メキシコ、モルドバ、モザンビーク、ナミビア、ニュージーランド、ニカラグア、パナマ、パラグアイ、ロシア、南アフリカ、台湾、トルコ、ウクライナ、ウルグアイ、米国、ウズベキスタン、ジンバブエ

イマザピルの安全性については、米国、オーストラリア、カナダ、日本で評価されており、次のとおり、ADI が設定されている。

米国：cRfD 2.5 mg/kg/日

(設定根拠：イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量 250 mg/kg/日、安全係数 100)

オーストラリア：ADI 2.5 mg/kg/日

(設定根拠：イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量 250 mg/kg/日、安全係数 100)

カナダ：ADI 2.53 mg/kg/日

(設定根拠：ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の無毒性量 253 mg/kg/日、安全係数 100)

日本：ADI 2.8 mg/kg/日

(設定根拠：イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量 280 mg/kg/日、安全係数 100)

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称および化学構造

A. イマザピル イソプロピルアミン塩について

(1) 有効成分の一般名

イマザピル イソプロピルアミン塩 (imazapyr isopropylamine salt)

(2) 別名

商品名： アーセナル

試験名：

(3) 化学名

IUPAC 名・MAFF 名：

(和名) イソプロピルアンモニウム = (RS)-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)ニコチナート

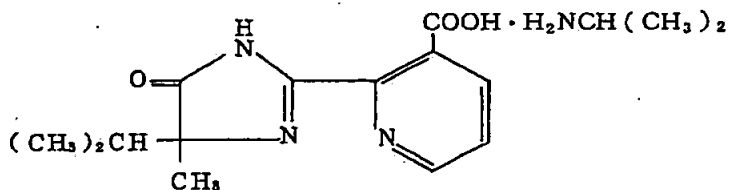
(英名) isopropylammonium (RS)-2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl) nicotinate

CAS 名：

(和名) 2-[4,5-ジヒドロ-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]-3-ピリジンカルボン酸-2-プロパンアミン (1:1) 化合物

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

(4) 構造式



(5) 分子式： $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_3\text{H}_9\text{N}$

(6) 分子量： 320.4

(7) CAS No. 81510-83-0

B. イマザピル (酸) について

(1) 有効成分の一般名

イマザピル (imazapyr : ISO 名)

(2) 別 名

商品名 : アーセナル

試験名 :

(3) 化学名

IUPAC 名 :

(和名) 2-[(*RS*)-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]ニコチン酸(別
名イマザピル【酸】)

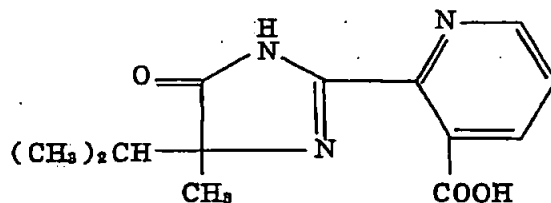
(英名) 2-[(*RS*)-4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl]nicotinic acid
(imazapyr acid)

CAS 名 :

(和名) 2-[4,5-ジヒドロ-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]
-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]
-3-pyridinecarboxylic acid

(4) 構造式



(5) 分子式 : C₁₃H₁₅N₃O₃

(6) 分子量 : 261.3

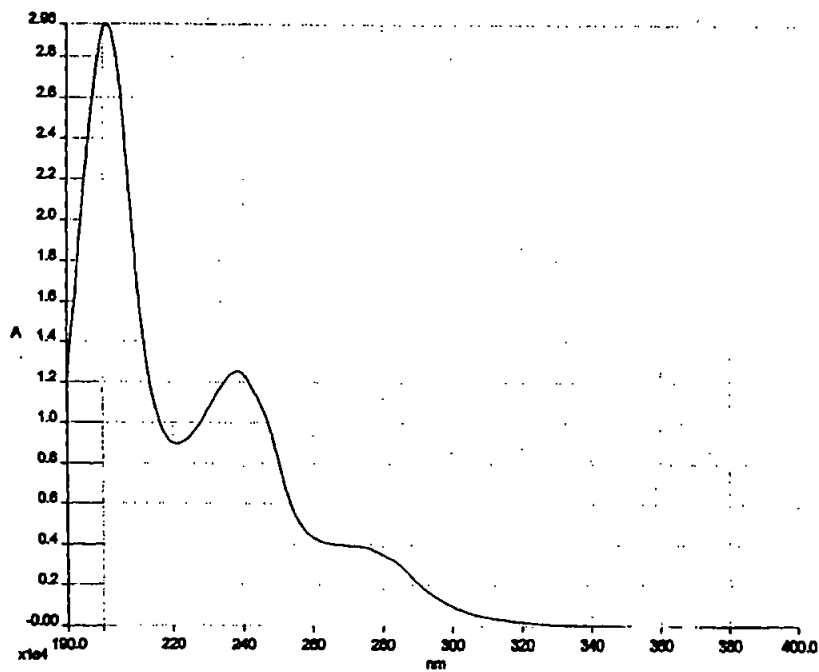
(7) CAS No. 81335-37-7

2. 有効成分の物理的・化学的性状
(イマザピル酸)

項目		測定値(測定条件)		測定方法/試験機関		
色調		類白色				
形状		粉末固体		官能法/	(GLP)	
臭気		僅かな非特異臭				
密度		1.36 g/cm ³ (20°C)		比重瓶法/	(GLP)	
融点		170.2~172.0°C		毛細管法/	(GLP)	
沸点		分解 (>185°C) (空气中)		毛細管法/	(GLP)	
蒸気圧		<1.33 × 10 ⁻⁵ Pa (25°C)		気体飽和法/	(GLP)	
解離定数(pKa)		pKa ₁ =1.7, pKa ₂ =3.5, pKa ₃ =11.1 ⁽²⁾ (20°C)		分光光度法/	(GLP)	
溶解度	水	11.272 g/L		(25°C)	フラスコ法/ 水) (/ /有機溶媒)	
	有機溶媒	n-ヘキサン	0.0095 g/L			
		メタノール	105 g/L			
		トルエン	1.80 g/L			
		アセトン	33.9 g/L			
		DMSO	471 g/L			
		ジクロロメタン	87.2 g/L			
	酢酸エチル	13.14 g/L				(20°C)
オクタノール/水分配係数 (logPow)		0.04 (脱イオン水)	(20°C)	フラスコ振とう法/ ()	(GLP)	
		-0.39 (pH4)				
		-3.96 (pH7)				
		-3.97 (pH10)				
生物濃縮性		試験成績提出除外 (logPow が<3.5 であるため)				
土壌吸着係数 (K _{ads_FOC} , K _{ads_F})		K _{ads_F} 0.109~0.779 K _{ads_FOC} 13~126	(室温)	EPA N 163-1/	(GLP)	
加水分解性*		t _{1/2} >30 日 (蒸留水) t _{1/2} >30 日 (pH5) t _{1/2} >30 日 (pH7) t _{1/2} 325 日 (pH9)	(25°C)	EPA Subpart N, Chemistry Requirements: Environmental Fate, p27-28 (1981)/	()	
水中光分解性	蒸留水*	t _{1/2} 1.9~2.3 日 (照射)	(25°C)	EPA N, Chemistry:Environmental Fate, National Technical Information Service. PB83-153973 (1982)/ ()		
	緩衝液*	t _{1/2} 2.7 日 (pH5、照射)	644.5W/m ² , 340-750nm			
		t _{1/2} 1.3 日 (pH9、照射)				
	自然水	t _{1/2} 2.51 時間 (照射)	(25°C)			600W/m ² , 290-800nm
t _{1/2} >4 時間 (暗所)						
自然水*	t _{1/2} 0.27 日 (照射)	(25°C)	46.1W/m ² , 300-400nm	12 農産 8147/	(GLP) ()	
	t _{1/2} >14 日 (暗所)					
熱安定性		450°Cまで安定 (窒素中)		DSC 法/	(GLP) ()	
スペクトル		UV		OECD 101	(GLP) ()	
		IR, MS, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR		- /		

*動態試験

① イマザピル（酸）純品の UV（アセトニトリル溶液）



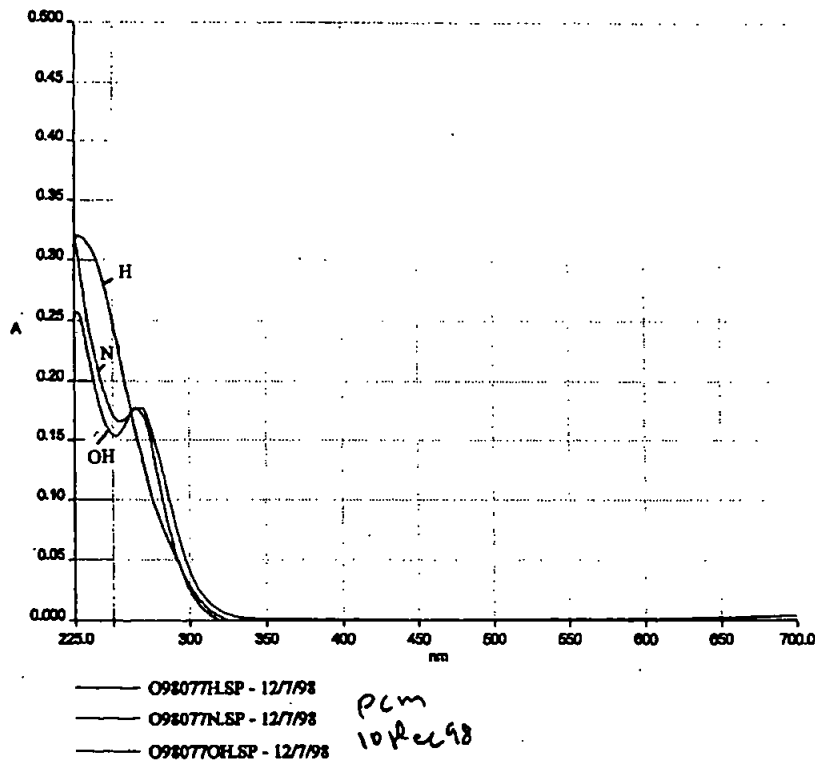
試料

濃度： mol/L

結果

極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 ($L^{-1}Mol^{-1}cm^{-1}$)

② イマザピル（酸）純品の紫外吸収スペクトル（酸性・中性・塩基性緩衝溶液）



試料

リン酸緩衝溶液 :

酸性緩衝溶液 :

中性緩衝溶液 :

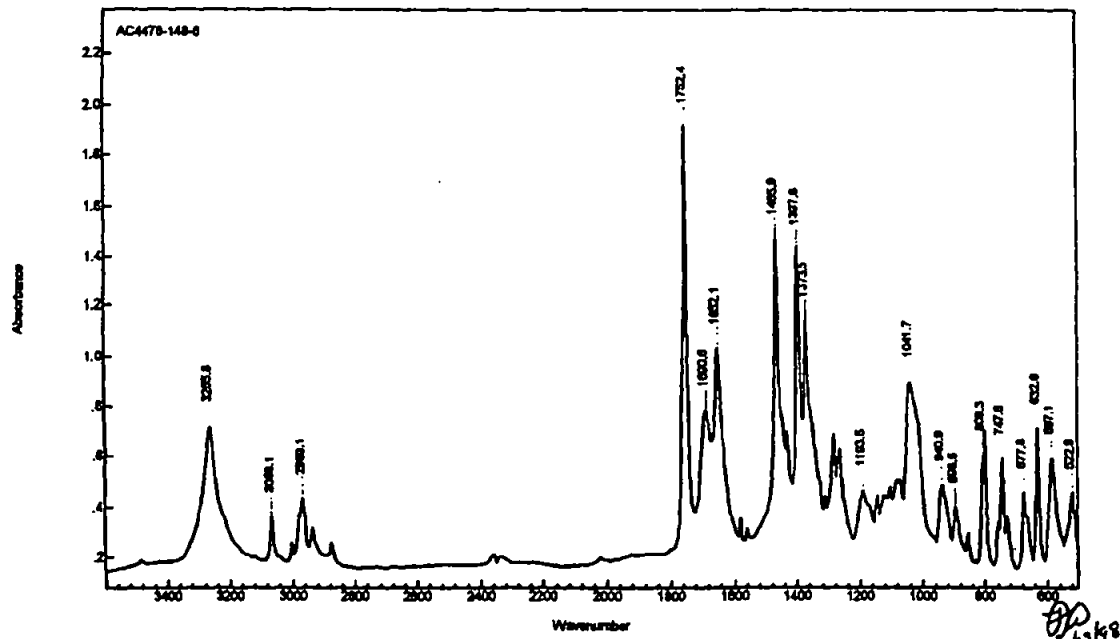
塩基性緩衝溶液 :

試料濃度 : mol/L

結果

pH	極大吸収波長 (nm)	モル吸光係数 ($L^{-1}Mol^{-1}cm^{-1}$)

③ イマザピル（酸）純品の赤外吸収スペクトル



方法

臭化カリウム錠剤法

試料

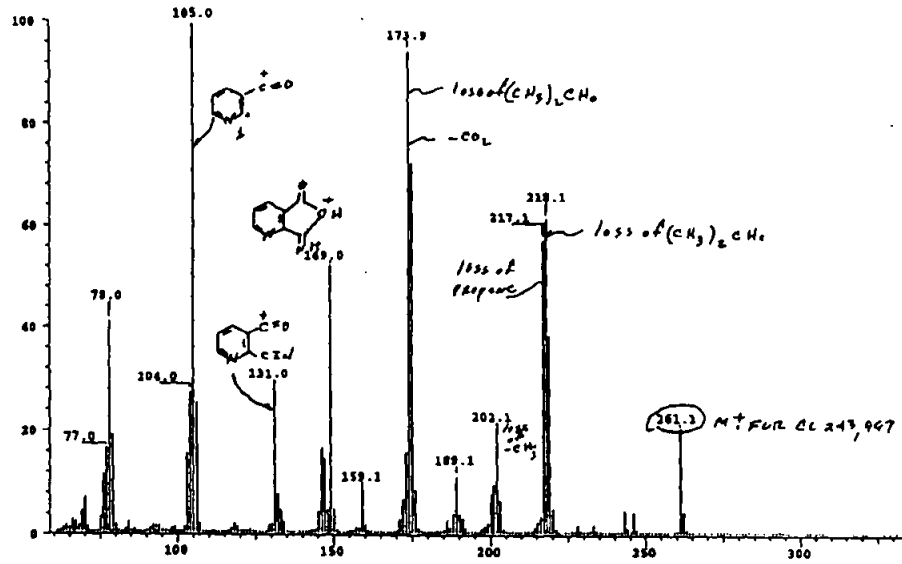
%錠剤

帰属結果

波数 (cm ⁻¹)	帰属結果

④ イマザピル (酸) 純品の質量分析スペクトル

SPIC: 88p0347 (28-Oct-98 09:05:43) Scan: 1 > 150
 Samp: AC4678-148-8 *RIC 28-Oct-98*
 Conn: EI-ANALYZER Automated Probe
 Oper: CJP Study: 0693 Client: PHILIPPI
 Base: 105.03 Masses: 60.00 > 800.00 #Peaks: 307
 Peak: 1000.0 mm Intensity: 10923595 .RIC : 104535412
 MS0 09 0.34 min (EI +VE +LOR BSCAM (KXP) UP LR MRM) (/12-32) 1.1E+07



Data: Mod Oct 28 11:37:51 1998 ICIS: 0.3.0 SP1 for O691 (V4.0) build 97-324 from 20-Nov-97

方法

電子衝撃イオン化法

条件

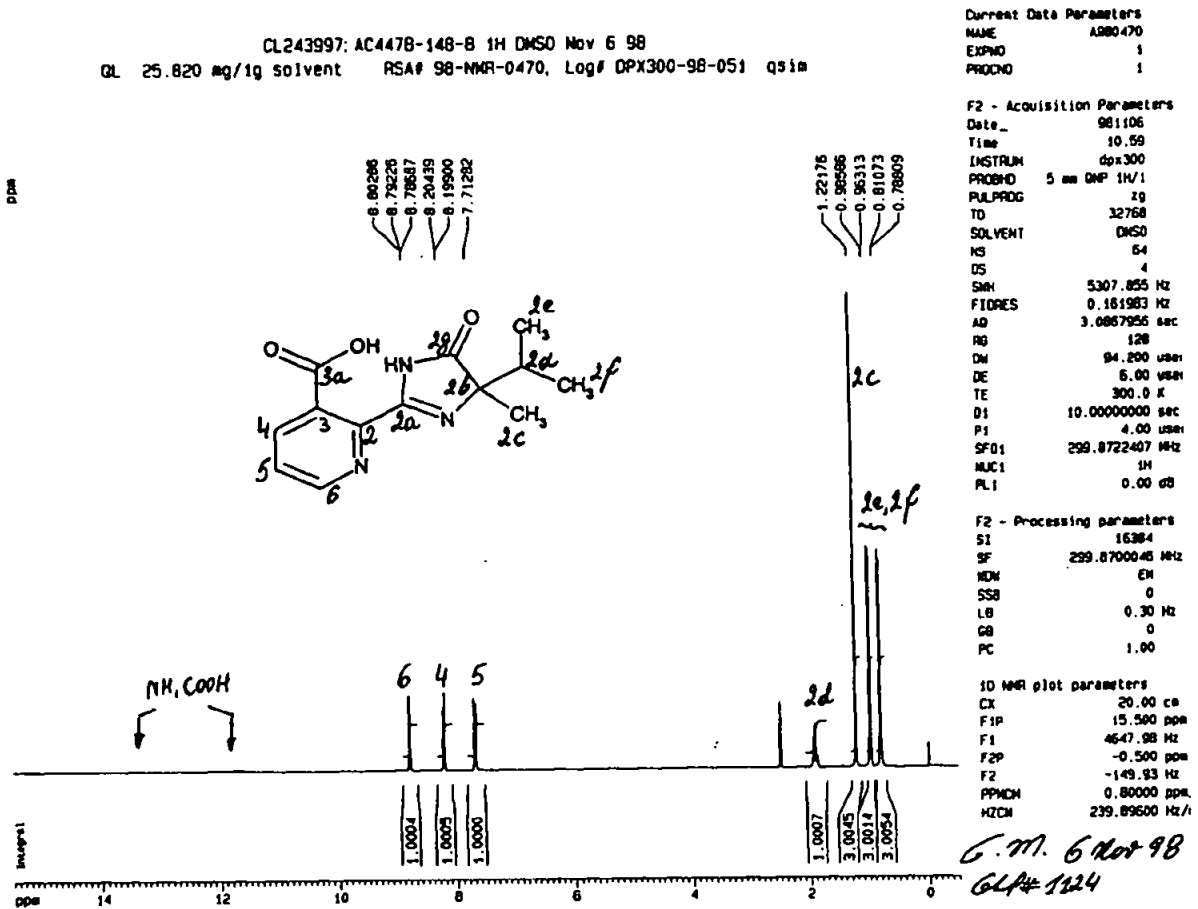
電子エネルギー:

加速電圧:

帰属結果

m/z	推定フラグメントイオン	
	構造式	分子式

⑤ イマザピル (酸) 純品の ¹H 核磁気共鳴スペクトル



方法

¹H ノンデカップリング

条件

観測周波数: MHz

観測幅: Hz

試料

溶媒: 重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)

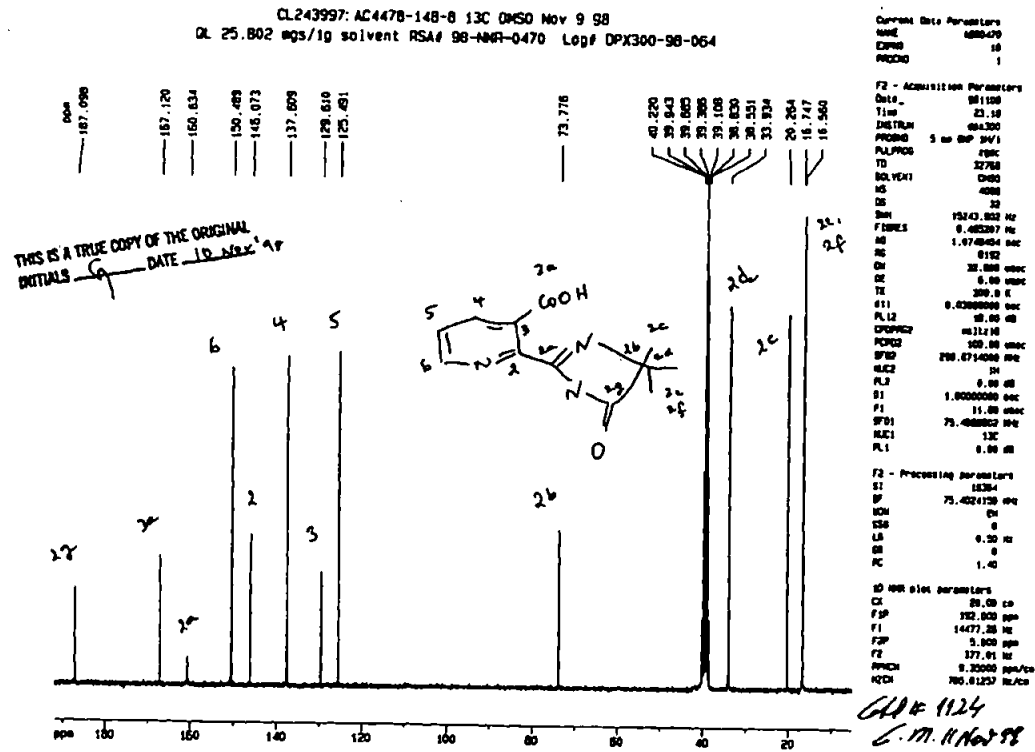
内部標準物質:

帰属結果¹⁾

水素番号	水素数	化学シフト (ppm)

1) 申請者による帰属結果

⑥ イマザピル(酸) 純品の ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル



方法

1H デカップリング

条件

観測周波数: MHz

観測幅: Hz

試料

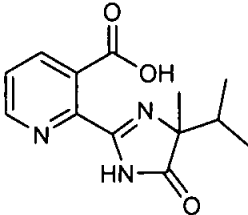
溶媒:

内部標準物質:

帰属結果

炭素番号	化学シフト (ppm)

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式 (分子量)	原体中の含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
有効成分	イマザピル	2-[(RS)-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]ニコチン酸		C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ (261.28)		
原体中混在物						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Imazapyr

区分	名称		構造式	分子式 (分子量)	原体中の含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
原体中混在物						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Imazapyr

区分	名称		構造式	分子式 (分子量)	原体中の含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
原体中混在物						

ND : 検出されず、NQ : 定量限界以下。

イソプロピルアミン

区分	名称		構造式	分子式 (分子量)	原体中の含有量 (%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
有効成分	イソプロピル アミン 2-アミノプロ パン	イソプロピル アミン	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} $	C ₃ H ₉ N (59.11)		
原体中混在物						

4. 製剤の組成

(1) 25.0%製剤

イマザピルイソプロピルアミン塩*	25.0%
界面活性剤、水等	75.0%

(2) 26.7%製剤

イマザピルイソプロピルアミン塩*	26.7%
界面活性剤、水等	73.3%

* : イマザピルイソプロピルアミン塩原体はイマザピル（酸）原体（純度 \geq 95.0%）とイソプロピルアミン（純度 \geq 99.0%）を等モル混合反応させたもので、純度50%の水溶液であり、補助成分を加えて製剤とする。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

現在までに得られた知見によれば、イマザピル イソプロピルアミン塩は、雑草の生育初期～生育盛期処理で、一年生雑草はもちろん、ススキ、チガヤ、ハマスゲ、セイタカアワダチソウ、ギシギシ、ヨモギ、イタドリ、スギナ、クズ、ササ類などの多年生雑草に対して広い殺草効果が認められている。また、通年の雑灌木切株処理では高い再生防止効果が認められている。一方、本剤が飛散すると多くの作物が薬害を受ける。また、樹木の根系の近くに本剤を処理すると、根部から吸収され、薬害を生ずるので、本剤の散布に当たっては、作物への飛散を防ぐとともに、樹木の根系より 3m 以上離れた場所に処理する必要がある。

2. 作用機構

イマザピル イソプロピルアミン塩は、処理後すみやかに茎葉あるいは根から植物体内に吸収される。吸収されたイマザピル イソプロピルアミン塩は、植物体内を道管、師管の転流に乗って移行し、処理から 7～8 時間後には地上部、地下部の分裂組織に蓄積され、細胞分裂を阻害し、植物の生育は停止する。その後約 2 週間目頃から新葉にクロロシスが発現し、次第に褐変症状が全体に進行し、地下部を含めた植物体全体が枯死する。一年生雑草に対する殺草効果の発現は比較的速いが、多年生雑草に対しては遅効的である。

3. 作用特性と防除上の利点等

イマザピル イソプロピルアミン塩の殺草作用は、非選択的で、イネ科・広葉雑草を問わず、一年生雑草から多年生雑草、ササ類に至るまで極めて広い範囲の雑草種に有効である。また、雑草の地下部まで枯殺するので、多年生雑草の再生が少ない。茎葉処理効果と同時に土壌処理効果もあり、一年生雑草の発生を処理後約 60 日にわたって抑制することができる。

本剤の土壌中における横への拡散は極めて少なく、縦への浸透も比較的少ない。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) イマザピル 25.0% 液剤 (アーセナル)

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	イマザピルを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	一年生雑草	雑草生育期	200~400 mL/10a	60~100 L/10a	2回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に全面土壌散布	2回以内
		多年生雑草		600~1000 mL/10a				
		クズ ササ類		1000~ 1400 mL/10a				

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	希釈倍数	使用液量	本剤の使用回数	使用方法	イマザピルを含む農薬の総使用回数
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	雑かん木	伐採直後	5倍又は 10倍液	切り口全体に十分量を塗布	—	植栽地を除く樹木等の周辺地に切株塗布処理	—

2) イマザピル 26.7% 液剤 (アーセナルパワー)

作物名	適用場所	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	イマザピルを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
樹木等	公園 庭園 堤とう 駐車場 道路 運動場 宅地 のり面 鉄道等	一年生雑草	雑草生育期	200~800 mL/10a	50~150 L/10a	2回以内	植栽地を除く樹木等の周辺地に雑草茎葉散布又は全面土壌散布	2回以内
		多年生雑草		800~1000 mL/10a				
		クズ、ササ類		1000~ 1400 mL/10a				

2. 使用上の注意事項

1) イマザピル25.0% 液剤 (アーセナル)

- (1) 本剤の所定量を所要量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布もしくは塗布すること。
- (2) 生育盛期(草丈30 cm以上)処理の時は、所定の範囲内で、多めの薬量を処理すること。
- (3) 本剤は遅効性であり、効果発現までに2週間位要するので、誤って再散布しないこと。
- (4) 作物及び有用植物に直接散布しないこと。また、数年以内に栽植が予想されるような所では使用しないこと。
- (5) 散布液が農地または有用植物に飛散しないよう注意して使用すること。
- (6) 使用にあたっては、樹木の根系から3 m以上離れた所とすること。
- (7) 流亡水が灌漑用水路に流れ込む恐れのある所では使用しないこと。
- (8) 激しい降雨が予想される場合は使用を避けること。
- (9) 雑かん木に塗布処理をする場合は、伐採後、切り口全面にまんべんなく直接塗布すること。
なお、誤って有用木に付着すると薬害を生ずるので十分に注意すること。
- (10) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意すること。
- (11) 散布および塗布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器等は圃場に放置せず環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

2) イマザピル26.7% 液剤 (アーセナルパワー)

- (1) 本剤の所定量を所要量の水でうすめ、よくかきまぜてから散布すること。
- (2) 生育盛期(草丈30cm以上)処理の時は、所定の範囲内で、多めの薬量を処理すること。
- (3) 本剤は遅効性であり、効果発現までに2週間位要するので、誤って再散布しないこと。
- (4) 作物及び有用植物に直接散布しないこと。また、数年以内に栽植が予想されるような所では使用しないこと。
- (5) 散布液が農地または有用植物に飛散しないよう注意して使用すること。
- (6) 使用にあたっては、樹木の根系から3m以上離れた所とすること。
- (7) 流亡水が灌漑用水路に流れ込むおそれのある所では使用しないこと。
- (8) 激しい降雨が予想される場合は使用を避けること。
- (9) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意すること。
- (10) 散布器具、容器の洗浄水及び残りの薬液は河川等に流さず、容器等は圃場に放置せず環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 農薬残留量

1. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を で抽出し、
により精製する。ガスクロマトグラフィー (ECD-GC) で定量する。

(2) 残留試験結果

① 圃場試験

推定半減期： 約 40 日 茨城県日植調 (火山灰・埴土)
約 45 日 三重県農業技術センター (洪積・埴土)

分析機関：

試料調製及び採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値：イマザピル		
	濃度	使用 回数		最高値	回数	平均値
日植調研究所 (茨城) [火山灰・埴土]	液剤 (25.0%)	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	8.73	2	8.55
		1	30	8.58	2	8.52
		1	60	6.69	2	6.58
		1	91	4.65	2	4.57
		1	150	0.78	2	0.77
		1	210	0.40	2	0.40
		1	270	0.14	2	0.12
三重県農業技術 センター (三重) [洪積・埴土]	1600 mL/10a 1回散布	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	6.78	2	6.56
		1	30	1.21	2	1.18
		1	62	0.72	2	0.68
		1	90	1.36	2	1.22
		1	150	0.48	2	0.46
		1	210	0.37	2	0.36
1	240	0.09	2	0.08		

② 圃場試験

推定半減期： 約 20 日 大分県農業技術センター (火山灰・壤土)
 約 40 日 徳島県蚕業試験場 (沖積・砂壤土)

分析機関：

試料調製及び 採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値：イマザピル		
	濃度	使用 回数		最高値	回数	平均値
大分県農業技術 センター (大分) [火山灰・壤土]	液剤 (25.0%)	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	6.28	2	6.15
		1	30	1.57	2	1.50
		1	60	0.38	2	0.35
		1	89	0.15	2	0.15
		1	151	0.15	2	0.13
		1	209	0.10	2	0.08
		1	269	0.05	2	0.04
徳島県蚕業 試験場 (徳島) [沖積・砂壤土]	1600 mL/10a 1 回散布	0	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	3.29	2	3.24
		1	30	1.77	2	1.64
		1	61	1.19	2	1.17
		1	91	0.48	2	0.46
		1	152	0.28	2	0.26
		1	213	0.16	2	0.14
		1	274	0.05	2	0.04

③ 容器内試験

推定半減期： 240 日目で分解しない。

分析機関：

試料調製及び採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値：イマザピル		
	濃度	使用 回数		最高値	回数	平均値
日植調研究所 (茨城) [火山灰・埴土]	純品 () 73.6 $\mu\text{g}/20\text{g}(\text{土})$	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	3.81	2	3.63
		1	10	3.86	2	3.82
		1	20	3.19	2	3.18
		1	30	3.76	2	3.66
		1	60	3.52	2	3.34
		1	120	3.02	2	2.96
		1	180	2.97	2	2.82
		1	240	3.45	2	3.38
三重県農業技術 センター (三重) [洪積・埴土]	3.7 ppm (乾土換算) 30°C 1回散布	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	3.42	2	3.38
		1	10	3.84	2	3.76
		1	20	3.36	2	3.25
		1	30	3.30	2	3.18
		1	60	3.09	2	3.06
		1	120	3.14	2	3.13
		1	180	3.63	2	3.36
		1	240	4.10	2	4.01

④ 容器内試験

推定半減期： 240 日目で分解しない。

分析機関：

試料調製及び 採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過 日数	分析値：イマザピル		
	濃度	使用 回数		最高値	回数	平均値
大分県農業技術 センター (大分) [火山灰・壤土]	純品 () 73.6 $\mu\text{g}/20\text{g}(\text{土})$	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	3.19	2	3.12
		1	30	3.07	2	3.07
		1	60	3.10	2	2.98
		1	90	2.78	2	2.72
		1	150	3.14	2	3.08
		1	210	3.05	2	3.04
		1	270	3.00	2	2.99
徳島県蚕業 試験場 (徳島) [沖積・砂壤土]	3.7 ppm (乾土換算) 30°C 1回散布	-	-	<0.01	2	<0.01
		1	0	2.97	2	2.96
		1	30	3.87	2	3.74
		1	60	3.64	2	3.58
		1	90	3.87	2	3.74
		1	150	3.70	2	3.66
		1	210	3.50	2	3.45
		1	270	3.78	2	3.74

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

原体

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体()*	コイ	10	止水式	21.5 ~ 22.0	>100	>100	>100	>100		25
2 GLP	ジソコ類 急性遊泳阻害試験 原体()*	材 ジソコ	20	止水式	20.0	>100	>100	-	-		26
3 GLP	藻類 生長阻害試験 原体()*	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>) 初期濃度 1 × 10 ⁴ cells/mL		振とう 培養法	23.0 ~ 23.4	ErC ₅₀ (0~72 時間) : >100 NOECr(0~72 時間) : 19.8					27

原体：(イマザピル酸としての数値(換算値)を以下に示す)

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体()*	コイ	10	止水式	21.5 ~ 22.0	>41.3*	>41.3*	>41.3*	>41.3*	
2 GLP	ジソコ類 急性遊泳阻害試験 原体()*	材 ジソコ	20	止水式	20.0	>41.3*	>41.3*	-	-	
3 GLP	藻類 生長阻害試験 原体()*	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>) 初期濃度 1 × 10 ⁴ cells/mL		振とう 培養法	23.0 ~ 23.4	ErC ₅₀ (0~72 時間) : >41.3* NOECr(0~72 時間) : 8.1*				

* :

製剤

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 液剤 (26.0%)	コイ	10	半止水 式	20.2 ~ 21.2	>1000	953	694	536		28
2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 液剤 (26.0%)	材 ミジンコ	20	止水式	19.2 ~ 20.7	24h 985	48h 822	72h —	96h —		30
3 GLP	藻類 生長阻害試験 液剤 (26.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)		初期濃度 1 × 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	21.4 ~ 23.6	EbG ₅₀ (0~72 時間) : 210 NOECr (0~72 時間) : 100				31
4 GLP	魚類急性毒性試験 液剤 (26.7%)	コイ	10	止水式	22	24h > 120	48h > 120	72h > 120	96h > 120		32
5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 液剤 (26.7%)	材 ミジンコ	20	止水式	19.0 ~ 19.7	24h > 100	48h > 100	72h —	96h —		33
6 GLP	藻類 生長阻害試験 液剤 (26.7%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)、 SAG 61.81 株		初期濃度 1 × 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	22.5 ~ 25.0	ErG ₅₀ (0~72 時間) : > 100 NOECr (0~72 時間) : 25.0				34

原体を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩 (純度 (イマザピルとして))

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾、全長: 4.6~5.5 cm、体重: 0.98~1.80 g

方 法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 96 時間

試験容器: ガラス製水槽 (30×30×30 cm)

試験水量: 20 L

照 明: 蛍光灯、16 時間明/8 時間暗

給 餌: 暴露開始前約 53 時間および暴露中は無給餌

溶存酸素濃度: 81~94% (曝気を行った。)

試験水の pH: 7.5~7.8 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 水道水 (神奈川県小田原市) を脱塩素したもの

試験水温: 21.5~22.0°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100
	平均実測濃度	100 (99.6 ¹⁾)
LC ₅₀ (mg/L)	24 時間	>100 (> 41.3 ²⁾)
	48 時間	>100 (> 41.3 ²⁾)
	72 時間	>100 (> 41.3 ²⁾)
	96 時間	>100 (> 41.3 ²⁾)

1) イマザピル標準品の純度を考慮した濃度

2) イマザピル (酸) としての濃度

被験物質実測濃度の設定濃度に対する割合は、試験期間を通じて 100~101%であり、±20%に維持された。LC₅₀ 値は設定濃度を用いて算出した。

96 時間後の累積死亡率は、対照区および 100 mg/L で 0%であり、LC₅₀ (96 時間) は > 100 mg/L と算出された。

各濃度区および対照区では症状等は認められなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩 (純度 (イマザピルとして))

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 24 時間以内齢幼体、一群各 5 頭 (4 反復)

試験方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 48 時間

試験水量: 100 mL

試験容器: ガラス製ビーカー 200 mL 容

照 明: 蛍光灯 (810 Lux)、16 時間明/8 時間暗

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.3~8.7 mg/L

試験水の pH: 7.7~8.0

希釈水: 水道水 (神奈川県小田原市) を活性炭処理し残留塩素等を除去したもの

試験水温: 20.0°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100
	平均実測濃度	94.1 ()
EC ₅₀	24 時間	>100 ()
	48 時間	>100 ()

試験開始時および試験終了時における実測濃度の設定濃度に対する割合は、89.1%~99.2%であり、EC₅₀は設定濃度を用いて算出した。

48 時間後の遊泳阻害率は、100 mg/L で 0%であり、EC₅₀ (48 時間) は > 100 mg/L とした。

48 時間での試験区における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した。異常な行動及び外観は観察されず、NOEC (48 時間) は 100 mg/L とした。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩 (純度 (イマザピルとして))

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

方法: 暴露方式: 振とう培養 (100 rpm)

試験期間: 72 時間

試験容器: 250 mL ガラス製三角フラスコ

試験水量: 100 mL

照明: 連続、4070~4100 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 cells /mL

試験水の pH: 8.0~10.4

培養温度: 23.4°C (暴露開始時) ~23.0°C (暴露終了時)

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、19.8、29.6、44.4、66.8、100
	平均実測濃度	19.0、28.8、42.7、62.2、96.5
E_rC_{50} (0~72 時間) (mg/L)		>100 ()
NOECr (72 時間) (mg/L)		19.8 ()

試験溶液の設定濃度に対する初期実測濃度及び試験終了時の実測濃度の割合は 89.5%~101%であった。実測濃度は設定濃度の 80%以上であったため、 E_rC_{50} 及び NOECr 値は設定濃度を用いて算出した。

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率は、19.8、29.6、44.4、66.8 及び 100 mg/L でそれぞれ 3.18、4.33、6.87、12.7 及び 25.1%であった。この結果より E_rC_{50} (0~72 時間) は >100 mg/L、NOECr (0~72 時間) は 19.8 mg/L と算出された。

製剤を用いた水産動植物に対する影響試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.0%) (アーセナル)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾, 体長: 4.1~4.5 cm, 体重: 1.6~3.2 g

方法: 暴露方式: 半止水式

試験期間: 96 時間

試験水量: 50 L

試験容器: ガラス製水槽 (300 縦 × 600 幅 × 360 高 mm)

照明: 室内光、16 時間明期

給餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 4.7~8.4 mg/L (試験期間中、弱い通気を行った。)

試験水の pH: 7.3~8.2 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 脱塩素、活性炭処理した水道水 (静岡県磐田郡福田町) を残留塩素等を除去し、充分通気したもの

試験水温: 20.2~21.2°C

結果:

試験濃度	設定濃度 (mg/L)	300、410、550、740、1000
LC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	24 時間	> 1000 (-)
	48 時間	953 (833~1356)
	72 時間	694 (600~813)
	96 時間	536 (472~605)

数値は製剤での値

a) Probit 法にて算出

()内は 95%信頼限界

96 時間後の累積死亡率は 410 mg/L 以下で 0%、550 mg/L で 60%、740 および 1000 mg/L で 100%であり、LC₅₀(96 時間)は 536 mg/L と算出された。

96 時間後における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、410 mg/L 以下では試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、550 mg/L では 72 時間後に自発運動減少および死亡が、96 時間後に遊泳姿勢不安定、自発運動減少および死亡が観察された。また、740 mg/L では 48 時間後に自発運動減少および死亡が、72 時間後に遊泳姿勢不安定、自発運動減少、横転および死亡が、96 時間後に全

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Imazapyr

試験生物死亡が観察された。1000 mg/L では 24 時間後に自発運動減少及び死亡が、48 時間後に遊泳姿勢不安定、自発運動減少、横転及び死亡が、72 時間後に全試験生物の死亡が観察された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.0%) (アーセナル)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間齢以内, 一群各 5 頭 (4 反復)

方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 48 時間

試験水量: 100 mL

照 明: 16 時間明期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 5.5~7.9 mg/L

試験水の pH: 7.5~7.9

試験水温: 19.2~20.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)		300、410、550、740、1000
EC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	24 時間	985 (911~1097)
	48 時間	822 (777~873)

数値は製剤での値

a) probit 法にて算出

()内は 95%信頼限界

48 時間後の累積遊泳阻害率は対照区、300 mg/L、410 mg/L、550 mg/L で 0%、740 mg/L で 10%、1000 mg/L で 100%であり、EC₅₀(48 時間)は 822 mg/L と算出された。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.0%) (アーセナル)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

方法: 暴露方式: 振とう培養 (100 rpm)

試験期間: 72 時間

試験水量: 100 mL

試験容器: 300 mL 容三角フラスコ

照明: 連続、4000~4100 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 細胞/mL

試験水の pH: 試験開始時は 8.6~8.7、終了時は 7.8~7.9

培養温度: 21.4~23.6°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	22、46、100、220、460、1000	
EbC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	0~72 時間	210 (190~230)
NOECb (mg/L) ^{b)}	0~72 時間	100

数値は製剤としての値

a) 直線回帰分析法にて算出

()内は 95%信頼限界

b) Dunnett 法にて算出

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率より、EbC₅₀ (0~72 時間)は 210 mg/L、NOECb (0~72 時間)は 100 mg/L と算出された。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.7%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 一群各 10 尾, 体長: 5.1~6.6 cm, 体重: 1.71~3.60 g

方 法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 96 時間

試験水量: 50 L

試験容器: ステンレス製水槽 (600 縦 × 350 幅 × 400 高 mm)

照 明: 室内光、16 時間明期 (62~415 Lux)

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 5.8~8.6 mg/L (試験開始 48 時間後から弱い通気を行った。)

試験水の pH: 8.2~8.4 (pH の調整は行わなかった。)

希釈水: 脱塩素、活性炭処理した水道水 (Frankenthal 市) と脱イオン水を混合したもの

試験水温: 22°C

結 果:

試験濃度	設定濃度 (mg/L)	
LC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	24 時間	> 120
	48 時間	> 120
	72 時間	> 120
	96 時間	> 120

数値は製剤での値

96 時間後の累積死亡率は 120 mg/L で 0% であり、LC₅₀ (96 時間) は > 120 mg/L と算出された。

96 時間後における試験生物の行動及び外観について対照区と比較した結果、120 mg/L 以下では試験期間を通じて異常な行動及び外観は観察されず、NOEC (96 時間) は > 120 mg/L であった。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.7%)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 6~24 時間齢, 一群各 5 頭 (4 反復)

方法: 暴露方式: 止水式

試験期間: 48 時間

試験水量: 50 mL

照 明: 16 時間明期

給 餌: 無給餌

溶存酸素濃度: 8.92~9.70 mg/L

試験水の pH: 7.16~7.77

試験水温: 19.0~19.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)		10.0、18.0、32.0、56.0、100
EC ₅₀ (mg/L)	24 時間	> 100
	48 時間	> 100

数値は製剤での値

48 時間後の累積遊泳阻害率は対照区、10.0 mg/L、18.0 mg/L、32.0 mg/L、56.0 mg/L で 0%、100 mg/L で 10% であり、EC₅₀(48 時間) は >100 mg/L と算出された。また NOEC(48 時間) は 100 mg/L とした。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: イマザピルイソプロピルアミン塩液剤 (26.7%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, SAG 61.81 株)

方法: 暴露方式: 振とう培養(105 rpm)

試験期間: 72 時間

試験水量: 150~200 mL

試験容器: 500 mL 容三角フラスコ

照明: 連続、4600~5600 Lux

初期細胞濃度: 1×10^4 細胞 /mL

試験水の pH: 試験開始時は 7.05~7.11、終了時は 8.83~9.51

培養温度: 22.5~25.0°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	6.25、12.5、25.0、50.0、100	
ErC ₅₀ (mg/L) ^{a)}	0~72 時間	> 100 (45.8~217)
NOECr (mg/L) ^{b)}	0~72 時間	25.0

数値は製剤としての値

a) Levene の検定にて算出

()内は 95%信頼限界

b) Dunnett 法にて算出

生長率を基準とした 0~72 時間の生長阻害率より、ErC₅₀(0~72 時間)は>100 mg/L、NOECr(0~72 時間)は 25 mg/L と算出された。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) 春嶺×鐘月 (脱皮直後の 4 齢起蚕)	20 頭/区 3 反復	原体 ()	経口 (飼料混入) ①25.0%製剤 1.4 L/水量 60L/ 10a 相当 ; 3500 g a. i. /a 相当量添加 ②8.0%製剤 2 L/水量 100L/ 10a 相当 ; 1600 g a. i. /a 相当量添加	4 日後死亡率 0% 摂食量、発育速度、 繭重、繭層重、繭層 歩合に影響なし	

2-2. ミツバチ

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
2	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.)	約 100 頭	原体(酸) ()	直接暴露 100 μg/bee 野外 100 ホント a. i. /エーカ (約 11.2kg a. i. /10a) 薬量散布	LD ₅₀ : >100 μg/bee 影響なし	

2-3. 天敵昆虫等

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
3	キツギキモリガモ (<i>Pardosa pseudoannulata</i>) (卵のうよりふ化 した 2 齢幼体)	10 頭/区 3 反復	原体 ()	接触暴露 350 g a. i. /10a 相当希釈液を 室内用農薬散布器を用いて、 ガラス容器に 6 μL/cm ² 量を 均一に散布	補正死亡率: 17.3% (48 時間後) 無処理区死亡率: 3.3%	
4	タイリキハカカムシ (<i>Orius strigicollis</i>) (ふ化後 5 日後 2 齢 幼虫)			接触暴露 350 g a. i. /10a 相当希釈液を ガラス円形板 1cm ² 当たり 2 μL の 割合で均一に散布	死亡率: 30.0% (48 時間後) 無処理区死亡率: 3.3%	
5	ミツリカクマゴバチ (<i>Trissolcus mitsukurii</i>) (ふ化後 2~7 日 成虫)			19~24 頭/区 3 反復	接触暴露 350 g a. i. /10a 相当希釈液を 2 枚のガラス板 (13 cm 四方) に ハンディスプレーで 2 mg/cm ² にな るように散布 (ドライフィルム法)	補正死亡率: 18.3% (7 日後) 急性毒性あり 無処理区死亡率: 6.3%

2-4. 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群 当りの 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察 された影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口毒性 原体(酸) ()	コリウスラ (28~32 週齢)	雌雄 各 5 羽	強制 経口	1470 mg a. i. /kg, 2150 mg a. i. /kg	LD ₅₀ : >2150 mg a. i. /kg (21 日間)	異常な行動反応 あるいは全身的 な毒性徴候なし	

2-5. その他

試験の種類・ 被験物質	供試土壌	試験方法等	試験結果の概要	試験期間 (報告年)
土壌微生物影響 原体(酸) ()	壤土 (ウイスクン州 ベルグイ)	0.75 kg a. i. /ha(実際の圃場 条件と同等の濃度, 0.42ppm) 及び 7.5 kg a. i. /ha(安全限界 値としてその10倍量に相当す る濃度, 4.2ppm)を土壌に処理	土壌微生物数、微生物個体群の 成長速度、炭素、窒素及び付々 循環、土壌酵素活性及び正常な 土壌呼吸過程に対し、何ら影響 を及ぼさなかった	

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

イマザピル液剤 (25.0%)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 鉄道、工場敷地等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

イマザピル液剤 (26.7%)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 解毒法および治療法

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

Ⅷ. 毒 性

< 供試化合物について >

イマザピル酸とイマザピルイソプロピルアミン塩が原体試験に用いられている。これらを区別するために抄録では以下のように記載した。

イマザピル (酸) 原体 : イマザピル酸の原体を意味する。
 イマザピル原体 : イマザピルイソプロピルアミン塩の原体を意味する。

< 試験機関の略称 >

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値, 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル(酸)原体	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000		毒 4
2 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ 5000、10000	♂♀ > 10000		毒 5
3 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	マウス	♂♀各10	経口	♂♀ 5000、10000	♂♀ > 10000		毒 6
4 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000		毒 7
1 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル(酸)原体	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000		毒 8
5 (GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル(酸)原体	ラット	♂♀各10	吸入	♂♀ 1.3 mg/L (4時間全身暴露)	♂♀ > 1.3 mg/L		毒 9
(参考資料) (GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	ラット	♂♀各10	吸入	♂♀ 4.6 mg/L (4時間全身暴露)	♂♀ > 4.6 mg/L		毒 11
6 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	ラット	♂♀各10	腹腔内	♂♀ 2411、2894、3472、4166、5000	♂ 4200 ♀ 3700		毒 12
7 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	マウス	♂♀各10	腹腔内	♂ 2411、2894、3472、4166、5000 ♀ 2009、2411、2894、3472、4166	♂ 3450 ♀ 3000		毒 13
8 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀ 5000	♂♀ > 5000		毒 14
9 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル原体	マウス	♂♀各10	皮下	♂♀ 5000	♂♀ > 5000		毒 15

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値, 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記載頁
10 (非 GLP)	皮膚刺激性 (72 時間観察) イマザピル(酸)原体	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 g	軽度の刺激性あり		毒 16
11 (非 GLP)	眼刺激性 (7 日間観察) イマザピル(酸)原体	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 g	刺激性あり		毒 17
12 (GLP)	皮膚感作性 (48 時間観察) イマザピル原体	モルモット	♀ 20	Maximization 法 感作: 0.4 mL (100%) 経皮 惹起: 0.4 mL (100%) 経皮		感作性なし		毒 18
	急性神経毒性	急性毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられるため、試験を省略。						毒 21
	急性遅発性神経毒性	急性毒性試験等の結果から遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられるため、試験を省略。						—
13 (非 GLP)	90 日間反復 経口投与毒性 イマザピル原体	ラット	♂♀ 各 30	飼料混入	0、1000、5000、10000 ppm ♂ 0、63、325、650 ♀ 0、72、370、718	10000 ♂ 650 ♀ 718		毒 26
14 (GLP)	90 日間反復 経口投与毒性 イマザピル(酸)原体	ラット	♂♀ 各 10	飼料混入	0、15000、20000 ppm ♂ 0、1248、1695 ♀ 0、1428、1784	20000 ppm ♂ 1695 ♀ 1784		毒 29
	90 日間反復 経口投与毒性 (非げっ歯類)	非食用農作物のみに使用される農薬であり、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないと考えられるため試験を省略。						—
15 (非対応)	21 日間反復 経皮投与毒性 イマザピル(酸)原体	ウサギ	♂♀ 各 10	経皮	♂♀ 0、100、200、400	♂♀ 400		毒 34
	90 日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられるため試験を省略。						—
	反復経口投与 神経毒性	90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられるため試験を省略。						毒 38
	28 日間反復投与 遅発性神経毒性	急性毒性試験等の結果から遅発性神経毒性を有するおそれがなく、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられるため試験を省略。						—
	慢性毒性							—
	発がん性	非食用農作物のみに使用される農薬であり、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないと考えられるため試験を省略。						—
	繁殖毒性							—
17 (非 GLP)	催奇形性 (妊娠 6~15 日、 10 日間) イマザピル(酸)原体	ラット	♀ 25	経口	0、100、300、1000	母動物: 300 胎児: 1000 催奇形性なし		毒 39
18 (非 GLP)	催奇形性 (妊娠 6~18 日、 13 日間) イマザピル(酸)原体	ウサギ	♀ 18	経口	0、25、100、400	母動物: 400 胎児: 400 催奇形性なし		毒 44
19 (非 GLP)	変異原性 復帰突然変異 イマザピル原体	ネズミチフス菌; TA98, TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌; WP2 <i>uvrA</i>		<i>In vitro</i>	10、50、100、500、1000、 5000 µg/プレート	陰性		毒 49
20 (GLP)	変異原性 染色体異常 イマザピル(酸)原体	チャイニーズ ハムスター卵巣細胞 (CHO)		<i>In vitro</i>	50、170、500、1700、 5000 µg/mL	陰性		毒 51

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値, 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記載頁	
21 (GLP)	変異原性 小核 イマザピル(酸)原体	ラット	♂5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性		毒54	
22 (非 GLP)	変異原性 DNA修復 イマザピル原体	枯草菌 : H17, M45		In vitro	Rec-assay 法 0.27, 0.67, 1.33, 2.66, 13.3, 26.6 mg/テイク	陰性		毒57	
23 (非 GLP)	生体の機能に及ぼす影響 イマザピル原体								
	中枢神経系 症状観察 (Irwin法)	マウス	♂ 9	経口	1000, 3000, 10000	1000 : 影響なし 3000以上 : 尿排泄量増加 10000 : 落ち着きのない行動、触反応の亢進		毒58	
	症状観察	ウサギ	♂ 3	経口	1000, 3000, 10000	3000以下 : 影響なし 10000 : 死亡(1例)、自発運動の低下、四肢筋及び体緊張度の低下、歩行失調、跳び反応抑制、呼吸数の増加、チアノーゼ、体温下降、散瞳傾向、尿排泄量の増加			
	運動協調性 (Rota-rod法)	マウス	♂ 10	経口	1000, 3000, 10000	影響なし			
	ネURALピタル 睡眠影響	マウス	♂ 10~11	経口	1000, 3000, 10000	3000以下 : 影響なし 10000 : 睡眠時間の延長			
	呼吸/循環器系 呼吸、血圧、心電図、心拍数	ウサギ	♂ 4	静注	100, 300, 1000	100 : 影響なし 300 : 影響なし 1000 : 拡張期血圧及び平均血圧の下降、心拍数の減少			
	消化器系 腸管輸送	マウス	♂ 10	経口	1000, 3000, 10000	影響なし			
	骨格筋系 坐骨神経 - 腓腹筋	マウス	♂ 4	静注	300, 1000, 3000	影響なし			

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値, 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記載頁
24 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル液剤	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000		毒65
25 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル液剤	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ > 5000		毒66
24 (非 GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル液剤	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀ 2148	♂♀ > 2148		毒67
26 (GLP)	急性毒性 (14日間観察) イマザピル液剤	ラット	♂♀各10	吸入	0.2 mg/L (4時間全身暴露)	> 0.2 mg/L		毒68
27 (非 GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察) イマザピル液剤	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 mL	軽度の刺激性あり		毒69
28 (非 GLP)	眼刺激性 (7日間観察) イマザピル液剤	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 mL	刺激性あり		毒70
29 (GLP)	皮膚感作性 (35日間観察) イマザピル液剤	モルモット	♂ 10	Maximization 法 感作 : 0.3 mL(原液)経皮×3回 惹起 : 0.3 mL(原液)経皮		感作性なし		毒71

I. 原体

1. 急性毒性

1-1. イマザピル(酸)原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料1)

試験機関:

[非 GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: イマザピル(酸)

試験動物: 経口投与ではCD系ラット(6週齢), 1群雌雄各5匹
経皮投与ではニュージーランドホワイト系ウサギ(12~14週齢),
1群雌雄各5匹。

試験期間: 14日間観察

方法: 経口投与では検体をコーンオイルに溶かして投与し, 経皮投与では原液をそのまま塗布した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物につき, 主要な器官の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	経皮
投与量(mg/kg)	5000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂および♀ >5000	♂および♀ >2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	-	-
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった最高投与量 5000)	(死亡例の認められなかった最高投与量 2000)

中毒症状は経口投与, 経皮投与共に認められなかった。

剖検所見においては経口投与では異常は認められなかったが経皮投与では肺の出血(10例中4例)および腎の充血(10例中1例)が認められた。

1-2. イマザピル原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000, 10000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄>10000 雌>10000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	20分～60分
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった) 最高投与量 10000

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動量低下が観察された。

解剖所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

1-3. イマザピル原体の Maus における急性経口毒性試験

(資料 3)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000, 10000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ : > 10000 ♀ : > 10000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	5分～60分
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった) 最高投与量 10000

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動量低下が観察された。

剖検所見では雌の5000 mg/kg投与群に胃の出血が1例みられたが、他の臓器および各投与群の各臓器に異常は認められなかった。

1-4. イマザピル原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 4)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット（5週齢），1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき，適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：> 2000 ♀：> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	—
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった) 最高投与量 2000

中毒症状としては，雌雄共異常はなかった。

剖検所見で，各主要組織に異常は認められなかった。

1-5. イマザピル(酸)原体のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 1)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：イマザピル(酸)

試験動物：経口投与では CD 系ラット(6週齢)，1群雌雄各5匹
経皮投与ではニュージーランドホワイト系ウサギ(12～14週齢)，
1群雌雄各5匹。

試験期間：14日間観察

方法：経口投与では検体をコーンオイルに溶かして投与し，経皮投与では原液をそのまま塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物につき，主要な器官の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	経皮
投与量(㎎/kg)	5000	2000
LD ₅₀ (㎎/kg)	♂および♀ >5000	♂および♀ >2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	-	-
最大無作用量 (㎎/kg)	(死亡例の認められなかった最高投与量 5000)	(死亡例の認められなかった最高投与量 2000)

中毒症状は経口投与，経皮投与共に認められなかった。

剖検所見においては経口投与では異常は認められなかったが経皮投与では肺の出血(10例中4例)および腎の充血(10例中1例)が認められた。

1-6. イマザピル(酸)原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、体重；雄 282～310 g、雌 240～260 g、雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察

暴露方法：検体から粒子発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間全身暴露させた。

ガラスフィルターを用いて暴露空気を捕集し、実際濃度を重量測定法および化学分析法により求めた。粒子径分布はカスケードインパクターを用いて分析した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	5.1
実際濃度 (mg/L)	1.3
粒子径分布 (%)	
< 0.52 (μm)	2.3
< 0.78	8.0
< 1.5	18.9
< 2.5	39.0
< 4.3	61.6
< 7.2	80.6
< 12.0	100.0
空気力学的質量中位径 (μm)	3.3
吸入可能な粒子 ($\leq 10 \mu\text{m}$) の割合 (%)	88
チャンバー容積 (L)	309
チャンバー内通気量 (L/分)	100
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

観察・検査項目：暴露中および暴露後 30 分、1 時間および 24 時間、その後は 1 日 2 回の頻度で

中毒症状および生死を毎日観察した。体重を暴露日、暴露後 7 および 14 日に測定し

た。観察期間終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行った。精巣、卵巣、心臓、腎臓、肝臓および肺（気管支、気管を含む）の重量を測定し、対体重比も算出した。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	1.3
LC ₅₀ (mg/L)	雄 > 1.3 雌 > 1.3
症状発現時間および消失時間	暴露日から発現 暴露翌日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高暴露量 (mg/L)	雄 < 1.3 雌 < 1.3
死亡例の認められなかった 最高暴露量 (mg/L)	雄 1.3 雌 1.3

観察期間中に死亡および中毒症状は認められなかったが、暴露直後に全例で軽度の鼻汁が認められ、暴露翌日に回復した。鼻および上部気道に対して軽度な刺激性を示したと考えられた。体重増加、臓器重量および肉眼的病理検査では、検体投与に関連する異常は認められなかった。

1-7. イマザピル原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(参考資料)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

実際濃度；4.62mg/ℓ（化学分析）

設定濃度；10.5 mg/ℓ

粒子径分布；質量中位径 1.6 μm

回収粒子径が 9μm 以下のものの割合 99.8 %

暴露条件；チャンバー容積 230 ℓ

通気量 50 ℓ/分

検体を加熱した噴霧器で噴射し、4時間全身暴露により吸入させた。

観察項目：暴露中、暴露後30分、1時間及び24時間目さらに試験期間終了まで1日2回その中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露前日及び暴露当日、7日後、14日後に測定した。観察期間終了後に動物を屠殺し肉眼的病理検査を実施した。臓器絶対重量の測定は、心、肝、腎、生殖腺及び気管を含む肺について実施し、体重に対する相対重量を求めた。

結果：

性	LC ₅₀ 値(mg/ℓ)		死亡開始及び終了時期	症状の発現と消失時間	死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/ℓ)	
	設定濃度	実際濃度			設定濃度	実際濃度
雌雄	>10.5	>4.62	死亡例なし	観察されず	10.5	4.62

死亡例はなかった。暴露中はチャンバー内の濃霧により観察できなかったが、暴露後はすべて正常であった。

肉眼的病理検査では、肺鬱血がみられた。

以上の結果より、4時間暴露による急性吸入毒性値は 4.62mg/ℓ 以上であった。

1-8. イマザピル原体のラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 6)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂♀：2411, 2894, 3472, 4166, 5000
LD ₅₀ (mg/kg) 〔95% 信頼限界〕	雄 4200 雌 3700 〔3717～4746〕〔3304～4144〕
死亡開始時間 および終了時間	15分～60分
症状発現および 消失時期	15分～24時間 (体重増加抑制は14日後迄)
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった最 高投与量 2411)

中毒症状としては雌雄に関係なく運動量低下、眼瞼下垂、運動失調、鎮静状態、チアノーゼ、痙攣、体重増加抑制が観察された。

解剖所見では、死亡例において雌雄共肺の鬱血が認められたが、他の主要臓器に異常は認められなかった。生存例においては、肝の辺縁部腫張、脾の被膜白濁および肝と胃の癒着が散見されたが他の主要臓器に異常は認められなかった。

1-9. イマザピル原体のマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 7)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂：2411, 2894, 3472, 4166, 5000 ♀：2009, 2411, 2894, 3472, 4166
LD ₅₀ (mg/kg) 〔95% 信頼限界〕	♂：3450〔3026~3933〕 ♀：3000〔2703~3330〕
死亡開始時間 および終了時間	15分~60分
症状発現および 消失時期	5分~24時間 (体重増加抑制は14日後迄)
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった最) 高投与量：♂2411, ♀2009

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動量低下、眼瞼下垂、運動失調、鎮静状態、体重増加抑制が観察された。

死亡例の剖検では、雌雄共、肺の鬱血がみられた。その他の臓器には異常は認められなかった。生存例の剖検では、肝と胃の癒着が散見されたが、他の臓器には異常は認められなかった。

1-10. イマザピル原体のラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 8)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液をそのまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投 法	皮 下
投与量 (mg/kg)	♂ ♀ : 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ : > 5000 ♀ : > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	30分～24時間
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった) 最高投与量 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく、運動量低下、眼瞼下垂が観察された。

解剖所見では、投与群の投与部皮下および各主要組織に異常は認められなかった。

1-11. イマザピル原体のマウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 9)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス(5週齢)，1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：原液のまま投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物につき、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀共に > 5000
死亡開始時間 および終了時間	24時間後に雌1例
症状発現および 消失時期	30分～6時間
最大無作用量 (mg/kg)	(死亡例の認められなかった 最高投与量：雄5000，雌 では5000で1/10死亡)

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動量低下，眼瞼下垂，鎮静状態が観察された。

死亡例の剖検では、投与部皮下に炎症がみられたが、その他の各臓器には異常は認められなかった。

生存例の剖検では、投与部皮下および各臓器に異常は認められなかった。

2. 皮膚および眼に対する刺激性

2-1. イマザピル(酸)原体のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 10)

試験機関：

[非 GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：イマザピル(酸)

試験動物：ニュージーランドホワイト系ウサギ 雄 6 匹

試験期間：3 日間観察

方法：剪毛した動物の背中の皮膚（非擦過部位と擦過部位）に少量の水道水で軟こう状とした検体 0.5 g を塗布した。

観察項目：塗布 24 および 72 時間後に塗布部分の刺激性変化（紅斑，浮腫）の有無等を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

変 化		塗 布 後		総評価：0.33 皮膚一次刺激率 (総評価 / 4)： 0.083
		24 時間	72 時間	
非擦過 (6 匹平均)	紅 斑	0.00	0.00	
	浮 腫	0.00	0.00	
擦 過 (6 匹平均)	紅 斑	0.33	0.00	
	浮 腫	0.00	0.00	

24 時間および 72 時間後に紅斑がわずかに認められた。

以上の結果からイマザピル(酸)はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

2-2. イマザビル(酸)原体のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 11)

試験機関:

[非 GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: イマザビル(酸)

試験動物: ニュージーランドホワイト系ウサギ 雄 9 匹

試験期間: 7 日間観察

方法: 検体 100mg を左眼に投与し, 3 匹は 20 秒後に, 6 匹は 24 時間後に洗眼を行った。

観察項目: 投与後 24, 72 時間, 4 日および 7 日後に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察した。

結果: 観察した刺激的变化の採点は以下の表の通りである。

項目		投与後時間				
		24時間	48時間	72時間	4日	7日
20秒後洗眼群 (3匹平均)	角膜	0.00	0.00	0.00	-	-
	虹彩	0.00	0.00	0.00	-	-
	結膜	8.67	2.67	0.00	-	-
24時間後洗眼群 (6匹平均)	角膜	6.67	1.67	0.00	0.00	0.00
	虹彩	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	15.33	10.67	2.67	0.33	0.00

20 秒後洗眼群の 24 および 48 時間後に結膜に刺激があった。

24 時間後洗眼群の 24 および 48 時間後の角膜, 24, 48 および 72 時間後の結膜に刺激があった。虹彩については両群共異常は認められなかった。

以上の結果からイマザビル(酸)はウサギの皮膚に対して刺激性があると思われる。

3. 皮膚感作性

イマザピル(酸)原体のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

(イマザピルイソプロピルアンモニウム塩として)

試験動物： ハートレイ系モルモット雌

試験群(A)；20匹、陰性対照(B)；10匹、陽性対照(C)；10匹、陰性対照(D)；5匹

試験開始時週齢 7 週、 試験開始時体重 403 - 508g

試験期間： 31 日間 (48 時間観察)

試験操作： Maximization 法

用量設定根拠： 以下の投与溶液を調製した。

1) 検体の生食水溶液 0.5、1、2.5 及び 5%(w/w) 溶液

2) 検体の生食水溶液 0.5、1、2.5 及び 5%(w/w) 溶液とフロイントの完全アジュバント (FCA) との (1:1) 乳化物

1) 及び 2) を予備動物 3 例の背部にそれぞれ皮内投与し、24 時間後に投与部位の皮膚反応を検査した結果、1) ではいずれの濃度においても皮膚反応はみられなかったが、2) では全濃度で中等度びまん性紅斑が認められた。次に検体の 10、25 及び 50% 注射用水を調製し、100% 原液とともに、2 濃度につき 3 例の予備動物の刈毛した腹側部に 24 時間適用した結果、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかった。以上より、皮内投与には 5%、感作経皮及び惹起には 100% 濃度を選択した。

陽性対照物質： α -Hexylcinnamaldehyde (HCA) を用いた。

感作： 検体投与群では、[1]FCA 及び生食水 (1:1) 乳化物、[2] 検体の生食水溶液、及び [3] 検体の生食水溶液及び FAC (1:1) 乳化物を刈毛した動物の背部左右 2 箇所各 0.1 mL 皮内投与した。皮内感作の 7 日後に 100% 検体 0.4 mL を滴下したリント布を動物の背部に 48 時間閉塞貼付した。動物は前日に刈毛し、感作性を高めるためラウリル硫酸ナトリウム 10% 含有の白色ワセリンを開放塗布した。

検体投与群の陰性対照には検体を用いず同様の処置を行った。

陽性対照群及びその陰性対照は、ラウリル硫酸ナトリウム 10% 含有白色ワセリンの塗布を除き、検体投与群及びその陰性投与群と同様に処置した。

惹起： 経皮感作の 14 日後に、前日に刈毛した動物の左右腹側部に 100% 検体 0.2 mL をリント布に滴下し、24 時間閉塞貼付した。

陽性対照群及びその陰性対照群は検体投与群及びその陰性対照と同様に処置した。

表 1. 本試験群構成

試験群	感 作		惹 起	動物数
	皮 内	経 皮		
A 検体投与群	生食水+FCA(1:1) 検体 5%生食水 検体 5%生食水+FCA(1:1)	検体 100%	検体 100%	20
B 陰性対照	検体を除き A 群と同じ処置	検体を除き A 群と同じ処置		10
C 陽性対照群	生食水+FCA(1:1) HCA1%流動パラフィン懸濁液 HCA1%FCA 懸濁液+生食水(1:1)	HCA 10%	HCA 10%	10
D 陰性対照	HCA を除き C 群と同じ処置	HCA を除き C 群と同じ処置		5

観察項目： 感作中は各感作投与の翌日に皮膚反応を観察し、惹起後は貼付除去 24 及び 48 時間後の皮膚反応を観察した。皮膚反応の評価には下記の指針を用いた。

- 0：肉眼的変化なし
- 1：散在性又は斑状の紅斑
- 2：中等度びまん性紅斑
- 3：強い紅斑及と浮腫

感作率の算出： 24 及び 48 時間後の皮膚評点のうち最高点をその動物の評点とした。それぞれの陰性対照群の最高評点より高い値(ただし評点 1 以上)を示したものを感作陽性動物とし、感作率を以下のとおり求めた。

$$\text{皮膚感作率 (\%)} = (\text{感作陽性動物数} / \text{使用動物数}) \times 100$$

皮膚感作性の評価： 以下の基準を用いて評価した。感作率が 0%の時は感作性を陰性とした。

感作率 (%)	区分	程度
0 - 8	I	微弱
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
65 - 80	IV	重度
81 - 100	V	極度

臨床症状及び体重： 皮内投与日から観察終了日まで毎日動物の臨床症状を観察し、体重は皮内投与時と観察終了時に測定した。

結果： 結果を表 2 に示す。

検体投与群では 20 例中 4 例に評点 1 の皮膚反応が認められ、陽性率は 20%であった。
この陰性対照群においては 10 例とも皮膚反応は認められなかった。

陽性対照物群では全例に評点 1~2 の陽性の皮膚反応が認められた。この陰性対照群
では 5 例全例に皮膚反応は認められなかった。

表 2. 惹起後の皮膚反応

群	感作		惹起	動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
	皮内	経皮			24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
					0	1	2	3		0	1	2	3			
A 試験群	検体 5%	検体 100%	検体 100%	20	17	3	0	0	3/20	16	4	0	0	4/20	15	20
B 陰性 対照群	-	-	検体 100%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
C 陽性 対照群	HCA 1%	HCA 10%	HCA 10%	10	0	3	7	0	10/10	0	3	7	0	10/10	100	100
D 陰性 対照群	-	-	HCA 10%	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

HCA : α -Hexylcinnamaldehyde

結論： 以上の結果より、本試験条件下及び評価法において検体は区分 II に該当し、軽度感作性を有すると判断された。

OECD の示す文献¹⁾では、少なくとも 30% の感作率が認められた場合に陽性と判定することにしており、OECD の基準によれば検体は皮膚感作性陽性の範囲から外れていた。

¹⁾ : OECD (2001) Harmonized integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substance and mixtures, as endorsed by the Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology, August 2001, p. 42-43

4. 急性神経毒性

急性経口毒性試験およびラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。以下に急性およびラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要を記載する。

急性毒性試験からの考察：

急性毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) ラットを用いた急性経口毒性試験（資料 1；検体純度 イマザピル(酸)原体）において 5000 mg/kg の 1 用量を投与したが死亡は認められなかった。一般状態の観察において、特異的な神経症状を含め異常は認められなかった。

（抄録：毒 4 頁）

- (2) ラットを用いた急性経口毒性試験（資料 2；検体純度 イマザピル原体）において、10000 mg/kg まで投与したが、死亡例はなかった。一般状態の観察において認められた臨床所見では、投与後 20～60 分にかけて行動不活発が認められたのみで、特異的な神経症状を示唆する所見はなかった。

（抄録：毒 5 頁）

- (3) マウスを用いた急性経口毒性試験（資料 3；検体純度 イマザピル原体）において 10000 mg/kg まで投与したが、死亡例はなかった。一般状態の観察において、投与 5～60 分後までに行動不活発がみられたのみで特異的な神経症状を示唆する所見はなかった。

（抄録：毒 6 頁）

90 日間反復投与毒性試験からの考察：

以下に記載するラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) ラットを用いた亜急性毒性試験（資料 13）

試験機関： 臨床医科学研究所

報告書年： 1983 年（非 GLP）

純 度： （イマザピル原体）

動 物： CD 系ラット、1 群雌雄各 30 匹

投与経路： 飼料混入

投与用量： 雄； 0、1000、5000、10000 ppm（0、63、325、650 mg/kg/日）

雌； 0、1000、5000、10000 ppm（0、72、370、718 mg/kg/日）

概 要： 死亡及び特記すべき臨床症状なし。体重、体重増加量、摂餌量、摂餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査、病理組織学的検査において検体投与に起因する毒性学的影響は認められず、無毒性量（NOAEL）は 10000 ppm（雄； 650 mg/kg/日、雌； 718 mg/kg/日）以上と結論した。

詳細な状態の観察項目

	項 目	所 見	該当頁
①	外観	動物を毎日、その行動の変化や毒性徴候及び死亡について観察している。 個々の項目についての結果の記載はないが、試験期間中、死亡及び明確な毒性徴候が認められなかったことが記載されている。	抄録：毒 26 頁
②	体位		
③	姿勢		
④	自律神経機能		
⑤	歩行異常		
⑥	動物の取り扱い操作 や環境刺激に対する 反応		
⑦	神経系		
⑧	異常行動		

機能検査

種々の刺激（聴覚刺激、視覚刺激及び固有受容器刺激等）に対する感覚運動反応、握力、自発運動量については実施していない。

病理組織学的検査

	組織	所見	該当頁
①	脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄	脳全体を見ており、異常は認められていない。	抄録：毒 28 頁
②	視神経及び網膜を含む眼球	眼全体及び視神経をみており、神経毒性に関連する異常は認められていない。	
③	脊髄の頸膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根	脊髄全体を見ており異常は認められていない。	
④	近位の坐骨神経	坐骨神経全体を見ており異常は認められていない。	
⑤	骨格筋	異常は認められていない。	
⑥	近位の脛骨神経（膝部）及び脛骨神経の腓腹筋分岐部	実施していない。	—

その他

	項目	所見	該当頁
①	脳重量	絶対重量及び対体重比ともに対照群と比較して有意な変化はなかった。	抄録：毒 27 頁
②	眼科学的検査	実施していない。	—

(2) ラットを用いた亜急性毒性試験

(資料 14)

試験機関：

報告書年： (GLP 対応)

純 度： (イマザピル(酸)原体)

動 物： CD 系ラット 1 群雌雄各 10 匹

投与経路： 飼料混入

投与用量： 雌雄； 0、15000、20000 ppm (0、1336、1740 mg/kg/日)

概 要： 死亡及び投与に関連した臨床症状なし。

体重、体重増加量、摂餌量、摂餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査、病理組織学的検査において検体投与に起因する毒性学的影響は認められず、無毒性量 (NOAEL) は 20000 ppm (雌雄； 1740 mg/kg/日) を超えると結論した。

詳細な状態の観察項目

	項 目	所 見	該当頁
①	外観	死亡及び毒性徴候について毎日観察し、週 1 回ケージから動物を取り出して異常、毒性影響の臨床徴候について詳細な観察を実施した。その結果、個々の項目についての結果の記載はないが、死亡及び投与に関連したいかなる影響も認められなかったことから、神経毒性に関する異常も認められなかったと判断される。	抄録：毒 29 頁
②	体位		
③	姿勢		
④	自律神経機能		
⑤	歩行異常		
⑥	動物の取り扱い操作 や環境刺激に対する 反応		
⑦	神経系		
⑧	異常行動		

機能検査

種々の刺激 (聴覚刺激、視覚刺激及び固有受容器刺激等) に対する感覚運動反応、握力、自発運動量については実施していない。

病理組織学的検査

	組織	所見	該当頁
①	脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄	脳は3レベルについて全体的にみているが、神経毒性学的異常は認められなかった。	抄録：毒 32 頁
②	視神経及び網膜を含む眼球	眼全体及び視神経をみているが、神経毒性学的異常は認められなかった。	
③	脊髄の頸膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根	脊髄は3レベルについて全体的にみているが神経毒性学的異常は認められなかった。	
④	近位の坐骨神経	坐骨神経全体をみているが、神経毒性学的異常は認められなかった。	
⑤	骨格筋	大腿部の骨格筋をみているが、神経毒性学的異常は認められなかった。	
⑥	近位の脛骨神経（膝部）及び脛骨神経の腓腹筋分岐部	実施していない。	—

その他

	項目	所見	該当頁
①	脳重量	絶対重量及び対体重比ともに対照群と比して有意な変化は認められなかった。	抄録：毒 31 頁
②	眼科学的検査	投与に関連した神経毒性学的異常は認められなかった。	抄録：毒 29 頁

以上、ラットを用いた上記2試験より、イマザピルは20000 ppm (1740 mg/kg/日) まで投与しても神経毒性は認められなかった。

既知の神経毒性物質との化学構造の相関について：

最新の科学的知見に基づくと、神経毒性作用を有することが知られている既知化合物との化学構造の相関はない。

5. 90日間反復経口投与毒性

5-1. イマザピル原体のラットにおける飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料13)

試験機関：

[非GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：CD系ラット(5週齢)，1群雌雄各30匹。開始時5週齢。

各群共A, Bの2群に分け，Aグループ(1群各10匹)は試験開始45日目に採血のため屠殺した。Bグループ(1群各20匹)は試験終了時に屠殺した。

試験期間：90日間(1982年11月25日～1983年3月3日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して，0, 1000, 5000および10000ppmの濃度で混入し，3カ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。投与量設定のため，イマザピル原体の混餌投与によるラット28日間毒性試験の結果を参考にした。

試験項目および結果：

一般症状および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

各投与群の雌雄いずれも特記すべき症状および死亡は認められなかった。

体重変化；試験開始時より週1回，全動物の体重を測定した。

各投与群の雌雄いずれも，対照群との間に体重の差は認められなかった。体重増加量では，10000ppm投与群の雄で7週目に抑制($P < 0.01$)がみられた以外，対照群との間に差は認められなかった。

摂水量；週1回測定した。5000ppm群雌で2週目に有意な増加がみられたが，用量依存性はなく，検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

摂餌量および食餌効率；試験開始時より週1回，全動物の体重を測定した。

各投与群の雌で有意な増加が散見されたが，検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は，

1000, 5000および10000ppm投与群で雄が各々63, 325, 650mg/kg, また雌が72, 370, 718mg/kgであった。

血液学的検査；試験開始45日目に雌雄各10匹および投与終了時に雌雄各20匹を対象に，腹部大静脈から採血して，赤血球数，白血球数，白血球百分率，血小板数，ヘモグロビン量およびヘマトクリット値を測定した。

Aグループで，投与開始45日目において，5000および10000ppm投与

群雄のヘマトクリット値が有意 ($P < 0.01$ または $P < 0.05$) に増加したが、正常変動範囲であった。

B グループの各群で白血球数に増加がみられたが、白血球百分率とともに異常はなかった。

血清生化学的検査 ; 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT, GPT, γ -GTP, ALP, 総蛋白, アルブミン, アルブミン/グロブリン比, BUN, 血糖, 総ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセライド, Na, K, Cl およびクレアチニンを測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

グループ	投与群, 性格 検査時期	1000 ppm		5000 ppm		10000 ppm	
		45日	90日	45日	90日	45日	90日
A	トリグリセライド	♂ ↑	—	—	—	—	—
	G P T	♀ ↓	—	♀ ↓	—	♀ ↓	—
B	血 糖	—	—	—	—	—	♂ ↓

↓ ↑ $P < 0.05$ ↓ ↑ $P < 0.01$

いずれも正常範囲内の変動と考える。

尿 検 査 ; 試験開始45日目に雌雄各10匹および投与終了時に雌雄各20匹(血液学的検査と同一動物)を対象にして、尿量, 色調, 比重, pH, 糖, ケトン体, 潜血, 蛋白および沈渣について検査した。

いずれの投与群にも変化はみられなかった。

臓 器 重 量 ; 投与終了時に全生存動物を対象として解剖ののち、脳, 下垂体, 心, 肺, 肝, 脾, 腎, 副腎, 胸腺, 甲状腺, 精巣および卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

湿重量では差異は認められなかった。対体重比では10000 ppm 投与群雄で下垂体の増加 ($P < 0.01$), 5000 ppm 投与群雌で心臓の減少 ($P < 0.01$) がみられたが、これらは検体投与量とは相関性がなかった。他の臓器には変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時に全生存動物を対象にして検査を行った。

1000 ppm 群の雄1匹に肝の点状出血と黄斑, 5000 ppm 群の雄1匹に左精巣萎縮, 10000 ppm 群の雄1匹に腎の褪色と腎盂拡張がみられた。

これらの変化はその個体のみが発現し、他の個体にはみられなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査 ; 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象にして、重量測定臓器を含め、脾、上皮小体、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(腸間膜、顎下)、精巣上体、精囊、前立腺、子宮、乳腺、眼球(視神経)、脊髄、坐骨神経、膀胱、顎下腺、食道、気管、大動脈、舌、膈、皮膚、大腿骨(骨髓)、骨格筋(大腿筋)および剣状骨について病理標本を作成し、検鏡した。

雄では 1000 ppm 群に肝の壊死巣、5000 ppm 群に腎盂炎、左精巣萎縮、眼球における角膜の軽度増殖、10000 ppm 群に腎盂拡張が各 1 例、また雌では 1000 ppm 群にリンパ腫性甲状腺炎が 1 例みられた。その他の臓器に異常はみられなかった。これらの変化はいずれもその個体にのみ発現し、他の個体には認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤の 3 カ月間餌料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、10000 ppm 投与群の雄において検体投与開始 7 週目に体重増加抑制がみられたので、最大無作用量は 5000 ppm (雄 : 325 mg/kg/day, 雌 : 370 mg/kg/day) であると判断する。

5-2. イマザピル(酸)原体のラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験
(資料 14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： ラット CD®[CrI:CD®(SD)]系 1群雌雄各10匹、
投与開始時 4.5 週齢、投与时体重範囲：雄 100~130g、雌 102~120g

試験期間： 13 週間

投与方法： 検体を 0、15000 及び 20000 ppm の濃度となるよう飼料中に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。飼料調製は毎週行った。

投与量設定根拠： 先に実施したラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、最高用量である 10000 ppm において検体投与に起因する毒性影響がみられず、無毒性量が >10000 ppm であることが判明したことから本試験の用量を設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率： 一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な検査を週 1 回実施した。

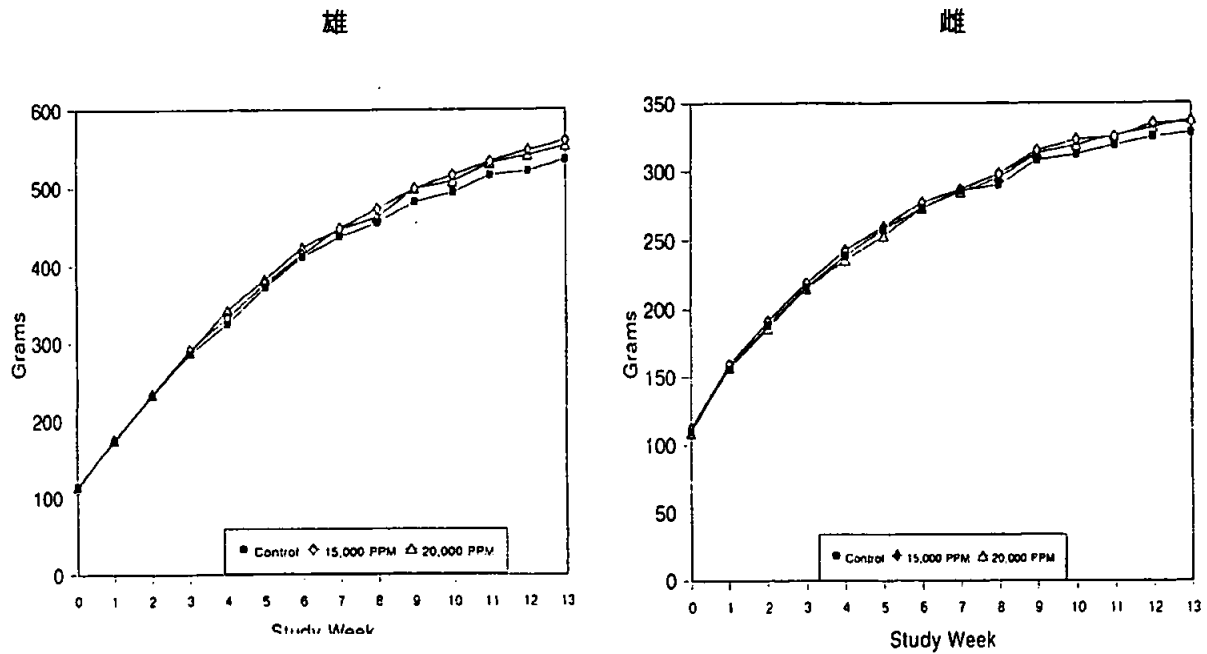
投与に関連した一般状態の変化及び死亡は認められなかった。

眼化学的検査： 試験開始前及び終了時に全動物の眼化学的検査を実施した。

投与に関連した変化の増加は認められなかった。

体重変化： 試験開始時(0日)に1回、その後は週1回体重を測定した。

次頁に試験中の体重推移を示す。投与群の体重は対照群と比して増加傾向にあり、体重増加量においても対照群に比して同等または増加傾向がみられ、検体投与に起因する悪影響は認められなかった。



摂餌量；投与開始時から週1回測定した。

摂餌量はいずれの投与群も対照群の値と同等または増加傾向を示し、投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中の検体濃度から求めた。

以下に検体摂取量 (mg/kg/日) を示す。

投与量 (ppm)		15000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄雌(併合)	1336	1740

血液学的検査；投与終了後の最終屠殺時に各群の全動物を対象として、一夜絶食させた後、炭酸ガス軽麻酔下で心臓穿刺により採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、血小板数、総白血球数、型別白血球数
いずれの項目にも統計学的有意な変化はみられなかった。

血液生化学的検査：採血した血液試料の血清を用いて以下の項目を測定した。

γ-グルタミルトランスぺプチターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、尿素窒素、クレアチンホスフォキナーゼ、アルカリホスファターゼ、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、リン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、グルコース、コレステロール

対照群と比べて統計学的に有意差の見られた項目を下表に示す。

検査項目	雄			背景蓄積データ
	0	15000	20000	
アルブミン	4.9	4.7	4.6↓	2.9 - 6.0

表中の数値は実数 (g/L) を示す。矢印のない数値は有意差なし。

統計学的手法：Dunnet 検定 ↓：P<0.05

20000 ppm 群の雄のアルブミン値が対照群に対して有意に低下したが、研究所の背景蓄積データの範囲内で、試験群間で尿蛋白値に有意な変化がなかったことより、検体投与に関連したものでなく個体の変動によるものと判断した。

その他検体投与に関連した変化はみられなかった。

尿検査：投与最終了時に、動物から採取した 18 時間蓄積尿について以下の項目を測定した。

尿量、色調、外観、pH、比重、ケトン体、潜血、蛋白、糖、沈渣の顕微鏡検査
投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に動物を屠殺後、全動物を対象に、以下の臓器重量を測定した。臓器重量対体重比も算出した。

肝臓、腎臓(併合重量)、心臓、脾臓、脳、副腎(併合重量)、甲状腺/上皮小体、
精巣(併合重量；精巣上体を含まず)、子宮、卵巣

対照群と比べて統計学的に有意差が認められた項目を表 6 に示す。

有意差が認められた臓器重量

検査項目	性	雌		
	用量 (ppm)	対照群	15000	20000
腎臓	絶対重量	[2.332]	109	115↑
	対体重比	[0.756]	107	112

表中の値は対照群の値を 100 としたときの割合 (%) を示す。矢印のない数値は有意差なし。

対照群の [] 内の値は実数 (g) を示す

統計学的方法：Dunnett の検定 ↑：P<0.05

20000 ppm 群雌の腎臓の絶対重量が有意に増加した。重量増加の要因と思われる病理組織学的所見が認められなかったことより、この増加は偶発的なものと判断した。その他に有意な変化はみられなかった。

肉眼的病理検査：試験終了後の屠殺時に全動物を対象として腫瘍臓器について *in site* で検査を実施した。

検体投与に関連性のある肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査：以下に示す臓器を 10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定し、対照群と高用量群の全ての組織、全ての肉眼的病変部並びに低用量群全例の肺、肝臓、腎臓について標本を作製して組織病理学的検査に供した。

副腎、大動脈(胸部)、膀胱、骨及び骨髄(胸骨及び大腿骨)、脳(3レベル)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼/視神経、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肝臓、肺(気管支を含む)、リンパ節(腸間膜及び下顎)、乳腺(雌のみ)、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚、脊髄(3レベル)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、子宮(子宮体及び子宮頸管)、骨格筋(大腿部)、坐骨神経(両側)、卵巣及び卵管、肉眼的異常部位

以下の表に雌の腎臓に認められた所見を示す。

性別	雌			
	0	15000	20000	
投与群(ppm)	0	15000	20000	
検査動物数	10	10	10	
腎臓	髓質嚢胞(U)	0	1	0
	皮質性癒痕(U)	0	1	0
	尿細管性円柱(U)	2	2	2
	鉍質化-皮髓境界部(U)	1	0	0
	鉍質化-皮髓境界部(B)	4	4	4
	水腎盂症(U)	0	1	0

(U)：片側、(B)：両側

腎臓の絶対重量及び対体重比の有意な増加が認められた 20000ppm 群雌において、検体投与に起因すると思われる病理組織学的所見は認められていない。その他の組織においても、認められた所見はいずれもラットに通常発生するもので投与に起因するものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Imazapyr

以上、検体をラットに 13 週間反復投与した結果、最高用量である 20000 ppm まで検体投与に起因する毒性影響は認められなかった。

よって、本試験における検体の無毒性量 (NOAEL) は 20000 ppm (1740 mg/kg/日) 以上と判断された。