

0.025%エアゾル

(1) 急性毒性

0.025%エアゾルのラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-51)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年2月27日

検体：イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物：SD(Crj:CD)系SPFラット、1群雌雄各5匹
試験開始時；雄7週齢(223~233g) 雌7週齢(166~181g)
観察期間：14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体はスチール缶から回収し、噴射剤を除去したものを原液としてそのまま使用した。

投与方法

投与前約16時間絶食させたラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重100gあたり0.625mLとした。

一般状態の観察及び体重の測定

一般状態の観察は、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く行った。観察期間は14日間とした。

体重測定は、検体投与直前、投与後1, 2, 3, 7, 10及び14日に行った。

剖検

観察期間終了後に、全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：0, 5000 雌：0, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：— 雌：—
症状発現時間及び 消失時間	雄：投与後 5 分から発現、4 時間に消失 雌：投与後 5 分から発現、4 時間に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄：— 雌：—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般状態の観察及び体重の測定

一般状態の観察では、雌雄ともに自発運動の減少、よろめき歩行が投与後 5 分から、また腹臥が投与後 30 分からそれぞれ認められた。これらは、いずれも投与後 4 時間までに消失した。

死亡は、雌雄ともに認められなかった。

体重では、雌雄ともに投与翌日に増加抑制あるいは減少がみられた。しかし、その後はほぼ順調な体重増加を示した。

剖検

剖検において、雌雄ともに検体に起因する肉眼的異常所見は認められなかった。

0.025%エアゾルのマウスにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-52)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年2月27日

検体：イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物：ICR (Crj:CD-1)系SPFマウス、1群雌雄各5匹
試験開始時；雄7週齢(28.9~31.8g) 雌7週齢(20.0~22.9g)
観察期間：14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体はスチール缶から回収し、噴射剤を除去したものを原液としてそのまま使用した。

投与方法

投与前約16時間絶食させたマウスに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重10gあたり0.0625mLとした。

一般状態の観察は、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く行った。観察期間は14日間とした。

体重測定は、検体投与直前、投与後1, 2, 3, 7, 10及び14日に行った。

剖検

観察期間終了後に、全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

【結果】

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：0, 5000 雌：0, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：— 雌：—
症状発現時間及び 消失時間	雄：投与後 5 分から発現、4 時間に消失 雌：投与後 5 分から発現、4 時間に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄：— 雌：—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

一般状態の観察及び体重の測定

一般状態の観察では、雌雄ともに自発運動の減少、よろめき歩行が投与後 5 分から、また腹臥が投与後 30 分からそれぞれ認められた。これらは、いずれも投与後 4 時間までに消失した。

死亡は、雌雄ともに認められなかった。

体重では、雌雄ともに投与翌日に増加抑制あるいは減少がみられた。しかし、その後はほぼ順調な体重増加を示した。

剖検

剖検において、雌雄ともに検体に起因する肉眼的異常所見は認められなかった。

0.025%エアゾルのラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-53)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年2月27日

検体：イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物：SD(Crj:CD)系SPFラット、1群雌雄各5匹
試験開始時；雄7週齢(278~300g) 雌7週齢(192~217g)
観察期間：14日間観察

【試験方法】

検体調製

検体はスチール缶から回収し、噴射剤を除去したものを原液としてそのまま使用した。

投与方法

投与前日に背部皮膚(約30cm²:5×6cm)を剪毛した。投与はリント布(約20cm²:4×5cm)に検体を塗布し、剪毛した背部皮膚に貼布後、サージカルテープを用いて固定した。投与容量は、体重100gあたり0.25mLとした。適用時間は24時間とした。適用時間終了後、リント布及びサージカルテープを除去し、適用部位の検体を微温湯で洗浄し、清拭した。対照群の動物には、蒸留水で同様の処理を行った。

一般状態の観察及び体重の測定

一般状態の観察は、検体投与後6時間までは頻繁に、翌日からは毎日1回注意深く行った。観察期間は14日間とした。

体重測定は、検体投与直前、投与後1, 2, 3, 7, 10及び14日に行った。

剖検

観察期間終了後に、全生存動物をエーテル麻酔下で放血して屠殺後、剖検した。

【結果】

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
無毒性量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

一般状態の観察及び体重の測定

一般状態の観察では、雌雄ともに何ら異常は認められなかった。また死亡も認められなかった。適用部位においても、発赤などの皮膚刺激性を示す所見は認められなかった。

体重では、雌雄ともに投与翌日に増加抑制あるいは減少がみられた。しかし、その後は順調な体重増加を示した。

剖検

剖検において、雌雄ともに検体に起因する肉眼的異常所見は認められなかった。

(2) 急性吸入毒性

0.025%エアゾルのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 製剤-54)

試験成績の提出除外

本剤についての吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2)③のイの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬である。

このようなことから、急性吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

(3) 皮膚及び眼に対する刺激性

0.025%エアゾルのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-55)

試験機関： (株) ボソリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年3月13日

検体 : イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物 : 日本白色種雌ウサギ 6匹
試験開始時 ; 2.35~2.68kg
観察期間 : 3日間観察

【試験方法】

投与1日前に動物の背部を刈毛し、その背部を正中線に沿って左右にわけた。左側には、検体（被験物質／エアゾール製剤中の原液）0.5mLを2.5×2.5cmのリント布に塗布した後貼付した。その部位は油紙で被覆した後、弾性包帯で固定した。右側には、無処理対照群として2.5×2.5cmのリント布を貼付し、油紙で被覆した後、弾性包帯で固定した。暴露時間は4時間とした。暴露後はリント布を取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で適用部位を清拭した。

【観察項目】

皮膚刺激性の観察は、検体除去後1、24、48及び72時間に紅斑と浮腫について行い、皮膚の反応の評価法(Draize法)に従って採点し記録した。また、一般状態の観察は適用後6時間までは1時間毎に、その後は1日1回、皮膚の観察時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。

【評価】

刺激性の評価は皮膚一次刺激指数を算出して行った。皮膚一次刺激指数は、検体除去後1、24、48及び72時間における紅斑及び浮腫の評点の合計を4で割り、個体別の値を求め、更に供試したウサギの6匹の値を平均して算出した。その数値により、以下のように刺激性を区分した。

皮膚一次刺激指数	刺激性
0	無刺激物
0より大きく2未満	軽度刺激物
2以上5未満	中等度刺激物
5以上	強度刺激物

【結果】

[一般状態の観察]

全例ともに一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は見られなかった。

[刺激性]

表にみられる様に、検体除去後1、24、48及び72時間のいずれの観察においても、全例の皮膚に刺激反応はみられず、皮膚一次刺激指数は0であった。

無処理部位にも皮膚反応はみられなかった。

刺激性（6匹の平均）

項目		最高 評点	Draizeによる評価点（平均値）			
			1時間	24時間	48時間	72時間
検 体	紅斑／痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
	一次刺激指数		0			
無 処 理	紅斑／痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
	一次刺激指数		0			

以上のことから、本剤はウサギの皮膚に対して「刺激性なし」と評価した。

0.025%エアゾルのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 製剤-56)

試験機関： (株) ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年3月13日

検体：イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物：日本白色種雌ウサギ
検体投与 非洗眼群 6匹、洗眼群 3匹
試験開始時；2.37～2.56kg
観察期間：4日間観察

【試験方法】

非洗眼群は、ウサギを固定器に固定し、左眼を開眼させ、眼の前方10cmの距離から約10秒間、1回噴射した。無処置の右眼は対照群とした。

洗眼群は、非洗眼群と同様に検体を適用し、適用2～3分後に200mLの微温湯で1分間洗眼した。右眼は同様に200mLの微温湯で1分間洗眼し、洗眼対照群とした。

【観察項目】

検眼は、投与1、24、48、72及び96時間後に、角膜、虹彩及び結膜について、Draize法に従って採点した。また適用後24時間には2%フルオレセインナトリウム水溶液を1滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の損傷により生じる染色斑の有無を観察した。

また、一般状態の観察は適用後6時間までは1時間毎に、その後は1日1回、検眼時に行った。体重測定は、適用日及び観察終了日に行った。

【評価】

刺激性の評価はKay and Calandraの方法に従い、その程度を区分した。すなわち、試験に供した全動物の各項目における刺激点数を観察時間毎に合計し、得られた合計点の平均値(MTS)を求め、適用後96時間以内の平均値の最大値(MMTS)から検体の暫定的刺激度を判定し、その後最終評価をした。

【結果】

[一般状態の観察]

全例とも一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は認められなかった。

[刺激性]

検体適用後の眼の反応の結果を表1～表2に示した。

非洗眼群では、適用後1時間の観察において、2例に角膜混濁（混濁度：評点1、面積：評点1または2）、1例に虹彩の異常（評点1）、全例で結膜発赤（評点1）、浮腫（評点1または2）及び眼脂分泌物（評点1または2）がそれぞれ認められ、MTSは10.3であった。適用後24時間では4例に角膜混濁（程度：評点1、面積：評点1）、1例に虹彩の異常（評点1）、5例に結膜発赤（評点1または2）、2例に浮腫（評点1）がそれぞれ認められ、MTSは6.8であった。適用後48時間以降、反応は軽減し、MTSが0となったのは適用後96時間であった。MMTSは適用後1時間の10.3であった。

眼のその他の変化としては、全例に適用直後から適用後1時間の間で閉眼が観察された。

洗眼群では、適用後1時間の観察において、角膜混濁（混濁度：評点1、面積：評点1）、全例に結膜の発赤（評点1）、浮腫（評点1）及び眼脂分泌（評点1または2）がそれぞれ認められ、MTSは8.3であった。適用後24時間以降反応は軽減し、MTSが0になったのは適用後48時間であった。従ってMMTSは適用後1時間の8.3であった。

眼のその他の変化としては、2例に適用直後から適用後1時間の間で閉眼が観察された。

各群ともに、対照眼の評点は全て0であり、観察期間を通じて変化は何ら認められなかった。

観察した刺激性変化の採点結果は、以下（次頁）のとおりである。

表 1. 眼一次刺激性試験成績

項目			最高	投与後時間				
			評点	1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
非洗眼群 (6匹の平均)	角膜混濁	程度	4	0.33	0.67	0.17	0.17	0
		面積	4	0.5	0.67	0.17	0.17	0
	虹彩		2	0.17	0.17	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0.67	0.17	0
		浮腫	4	1.17	0.33	0	0	0
		分泌物	3	1.33	0	0	0	0
合計(MTS)*		110	10.3※	6.8	2.2	1.2	0	
洗眼群 (3匹の平均)	角膜混濁	程度	4	0.33	0.33	0	0	0
		面積	4	0.33	0.33	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
		分泌物	3	1.33	0	0	0	0
合計(MTS)*		110	8.3※	3.7	0	0	0	

#: Draize 法による評価点 (最高 110 点), 個体毎に計算した合計評点の平均値を記載
 ※: 平均値の最大値 (MMTS)

本剤の刺激性を Kay らの刺激性の評価分類表で評価すると、MMTS は適用後 1 時間における 10.3 であったことから、暫定的刺激度は「極く軽度の刺激性あり」であった。しかし、MTS が 0 となったのは適用後 96 時間であったことから、最終評価は「軽度の刺激性あり」となった。

一方、洗眼群では、非洗眼群と同様の反応がみられたが、その反応の程度は非洗眼群に比べ軽度で、MMTS は適用後 1 時間の 8.3 であり、消失も早く適用後 48 時間で認められたことから、洗眼効果が示された。

従って、本試験条件下において、本剤はウサギの眼に対して「軽度の刺激性あり」と評価した。また、洗眼効果が認められた。

(4) 皮膚感作性

0.025%エアゾルのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(毒性資料 No. 製剤-57)

試験機関： (株) ボゾリサーチセンター

[GLP対応]

報告書作成年月日：1998年3月13日

検体： イミダクロプリド0.025%エアゾル
供試動物： ハートレー系白色雌モルモット、1群20匹、
試験開始時体重；369～447g
試験期間： 約5週間

【試験方法】

Buehler 法により行った。

試験濃度設定の理由

予備試験は、4匹のモルモットに検体の原液(100%)及び注射用水での希釈液(10, 25及び50%)の0.2mLを6時間閉塞貼布した。各濃度ともに皮膚反応は認められなかったことから、感作濃度及び惹起濃度は原液(100%)とした。

試験試料の調製

検体は、原液とした。非感作群には注射用水を感作用試料として用いた。

感作及び惹起処置

左側胴部を刈毛し、感作試料0.2mLを6時間ずつ7日間隔で3回閉塞貼布した。最後の感作の13日後に全動物の右側胴部を刈毛し、惹起試料0.2mLを6時間貼布した。その後適用部位は、固定していたポリエチレンフィルムのテープを取り除き、注射用水で清拭した。

【観察項目】

紅斑や浮腫などの皮膚反応の観察は、惹起貼布後24及び48時間に行い、Draize法に従って評価した。

また、一般状態の観察は、惹起後の皮膚の観察終了日まで毎日行った。体重測定は、感作開始日(0日)、感作終了日(14日)、惹起日(28日)及び惹起後2日(30日)に全動物について行った。

【評価】

皮膚反応の程度を個体別に点数化し、観察時間ごとに各試験群の平均評点を算出すると共に陽性率を求め、感作群と非感作群の反応の程度を比較して感作性を評価

した。

【結果】

[一般状態の観察]

全例とも一般状態に異常は観察されず、また観察終了日の体重にも著変は認められなかった。

[感作性]

各観察時間における皮膚反応の判定結果を以下の表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 24 時間					惹起後 48 時間										
				皮膚反応評点										24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
感作	100	100	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非感作	0	100	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表に示した様に、検体 100% (原液) で惹起したとき、皮膚反応は全く認められず、陽性率は 0%であった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB について、別に実施した Buehler 法による試験結果を次に示す。

試験実施日 (1997年6月12日~7月12日)

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	皮膚反応	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数		感作陽性率 (%)	
					惹起後 24 時間					惹起後 48 時間					24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
					皮膚反応評点															
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4						
感作	0.5	0.25	10	①	0	3	7	0	0	0	2	8	0	0	2.4	1.9	10	10	100	100
				②	3	7	0	0	0	9	1	0	0	0						
非感作	0	0.25	10	①	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				②	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0						

① ; 紅斑及び痂皮形成(最高点 4), ② ; 浮腫の形成(最高点 4)

上記に示す様に、既知の皮膚感作性陽性物質 DNCB[#]には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
1	動物における総放射能分布	ラット雄	<p>全身オートラジオグラム</p> <p>供試化合物： -¹⁴C 標識</p> <p>[1]</p> <p>投与方法・処理量： 20 mg/kg</p> <p>経口及び静脈内投与 計 7 匹</p>	<p><u>静脈内投与</u></p> <p>投与 5 分後、血液と比較して肝臓、腎臓、筋肉、副腎、甲状腺、唾液腺及び大動脈壁中の放射能濃度が高かった。</p> <p><u>経口投与</u></p> <p>投与 1 時間後、放射能の分布パターンは静脈内投与と類似していたが、最も強い黒化が腸管内容物で認められ、放射能の吸収が完了していない事が示された。しかしながら、吸収された放射能は動物体中へ速やかに分布していた。腎全体に強い黒化が認められ、腎尿排泄が開始されている事が示唆された。</p> <p>投与 4 及び 8 時間後の分布パターンも投与 1 時間後と同様であったが、腸管内容物に強い黒化が認められた。</p> <p>投与 24 時間後の放射能濃度が著しく低下し、腸管内容物に最も多くの放射能が認められた。投与 48 時間後では動物体からの放射能排泄が進み、放射能が認められた臓器/組織は肝臓、腎臓、甲状腺、大動脈、脊椎近接組織、鼻粘膜及び皮膚であった。</p> <p>全期間を通して、脂肪組織の放射能濃度は低く、また、中枢神経系における放射能濃度も非常に低かった。これらより、被験物質及び代謝物の脂質親和性は低く、放射能は血液脳関門を容易に通過しない事が示された。</p>	(1987 年)	代-21
2	動物における ADME、薬物動態及び経時的組織内分布	ラット雌雄	<p>薬物動態</p> <p>供試化合物： -¹⁴C 標識</p> <p>[1] 及び非標識 [1] (③のみ)</p> <p>投与方法・処理量： ① 1 mg/kg 体重 静脈内投与(i.v.) 雌雄各 5 匹 ② 1 mg/kg 体重 経口投与(p.o.) 雌雄各 5 匹</p>	<p><u>吸収、分布、排泄、薬物動態：</u></p> <p>経口投与後の吸収は速やかであり、経口投与時の吸収率は雌雄とも 94% 以上であった。また十二指腸内投与時の雄の吸収率は、93% であった。</p> <p>経口投与後の P-max (相対濃度) は雄：0.63~0.72、雌：1.11~2.05 であり、T-max は雄：1.46~2.43 時間、雌：1.11~2.05 時間であった。</p> <p>血漿からの放射能消失は二相性を示した。血漿中半減期は、第一相：2.59~3.26 時間(雄)及び 3.23~3.59 時間(雌)、第二相：25.84~118.09 時間(雄)及び 28.58~72.57 時間(雌)と示された。</p>	(1987 年)	代-23

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
2 続き	動物における ADME、薬物動態及び経時的組織内分布 (続き)	ラット 雌雄	<p>③ 20 mg/kg 体重 経口投与(p.o.) 雌雄各 5 匹</p> <p>④ 非標識 14 日間+ 標識 1 回 1 mg/kg 体重 単回経口投与 雌雄各 5 匹</p> <p>⑤ 20 mg/kg 体重 単回経口投与 (p.o.) 雄 5 匹</p> <p>⑥ 1 mg/kg 体重 十二指腸内投与 雄 5 匹</p>	<p>放射能の体外への排泄も速やかであり、静脈内又は経口投与した雌雄では、投与後 48 時間以内に約 90%以上が糞尿中に排泄された (排泄比は 4 : 1 (尿 : 糞))。</p> <p>胆管カニューレを処置した動物(十二指腸内投与)では、投与放射能の約 4.7%のみが糞中に認められ、約 36%及び約 56%がそれぞれ胆汁及び尿中に認められた。</p> <p><u>臓器/組織内分布</u></p> <p>投与(p.o.又は i.v.)48 時間後の屠殺時における動物体中の残留放射能は投与量の 1%未満であり、動物体の相対濃度 P は約 0.005 と低かった。</p> <p>動物体の相対濃度 P と比較して、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿の相対濃度 P は同等又は高値を示した。</p> <p><u>経時的臓器/組織内分布</u></p> <p>最初の測定時点である投与 40 分後に、何れの臓器でも最高濃度が認められた。全ての臓器から同様の速度で消失した。</p>	(1987 年)	代-23
3	動物代謝	ラット 雌雄	<p>資料 No.2 の</p> <p>① 1 mg/kg 体重 単回静脈内投与 (i.v.) 雌雄各 5 匹</p> <p>② 1 mg/kg 体重 単回経口投与 (p.o.) 雌雄各 5 匹</p> <p>③ 20 mg/kg 体重 単回経口投与 (p.o.) 雌雄各 5 匹</p> <p>④ 非標識 14 日間+ 標識 1 回 1 mg/kg 体重 経口投与 雌雄各 5 匹 から得た尿試料及び糞試料</p>	<p>投与経路、回数、性別に係わらず、被験物質は 2 種類の主要経路で代謝された。</p> <p>第 1 の経路は、</p> <p>一方、 となる を受けた。</p> <p>第 2 の経路は</p> <p>へと変化した。</p> <p>その他の経路として が認められた。</p> <p>低用量 (1 mg/kg 体重) 投与時の代謝物パターンに質的及び量的な性差は認められなかった。高用量 (20 mg/kg 体重) 投与時では、代謝物の生成量に性差が認められた。</p>	(1990 年)	代-32

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
4	肝臓及び腎臓中代謝物分布	ラット雌雄 (腎臓、肝臓)	資料No2の ⑤ 20 mg/kg 体重 単回経口投与 (p.o.) 雄5匹 から投与40分、1.5時間、3時間及び6時間後に得た腎臓及び肝臓中の代謝物を同定/定量。	<u>腎臓</u> 腎臓中の主要放射性成分は [1] であり、腎臓から回収された放射能の約 48~55%を占めた。 <u>肝臓</u> 肝臓中の主要放射性成分は、 が認められた。	(1992年)	代-37
5	動物代謝	①、② 雄ラット ③	①薬物動態及び代謝の比較 試験群Ⅰ 供試化合物： - ¹⁴ C 標識[1] 投与方法・処理量： 1 mg/kg 体重、 単回経口投与 雄ラット5匹 試験群Ⅱ 供試化合物： 試験群Ⅲ 供試化合物： - ¹⁴ C 標識 [1] 投与方法・処理量： 150 mg/kg 体重、 単回経口投与 雄ラット5匹	① 薬物動態及び代謝の比較 <u>吸収、分布、排泄、薬物動態：</u> [1] のいずれも投与後直ちに吸収された。[1] 投与時の P-max は、 0.84 µg/mL であり、T-max は 1.16 時間であった。[1] は二相性を示して血漿から消失し、[1] の第一相及び第二相の半減期は同様の値であった。 体外への排泄は、何れも投与後48時間以内にほぼ終了した。排泄パターンも類似し、何れも主として尿中(排泄比 尿：糞 = 3：1)に排泄された。 <u>放射能残留：</u> 動物体中の残留放射能は何れも投与放射能の1%以下であった。 <u>代謝：</u> [1]を1 mg/kg で経口投与後、尿中放射能の約82%が同定された。	(1990年)	代-42

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
5 続き	動物代謝 (続き)	① ② 雄ラット ③	② ③	② ③	(1990年)	代-42
6	動物代謝	雄ラット	薬物動態 供試化合物： ¹⁴ C 標識 [1] 投与方法・処理量： ① 1 mg/kg 体重 経口投与 雄 5 匹 ② 1 mg/kg 体重 経口投与 雌雄各 5 匹 ③ 150 mg/kg 体重 経口投与 雄 5 匹	<u>吸収、排泄、薬物動態：</u> 低用量又は高用量投与した雄の P-max (相対濃度) は 0.94 又は 0.39 であり、T-max は 1.0 時間又は 4.0 時間であった。低用量を投与した雌の P-max (相対濃度) は 0.89、T-max は 1.5 時間であった。また雄では MRT にも用量間に差が認められ、高用量投与時の MRT が高かった。その他の薬物動態パラメータに雌雄又は用量間の差は認められなかった。 投与放射能の大部分は、投与後 48 時間以内に体外に排泄された。排泄経路は主として尿であった。尿中への排泄は、低用量では投与後 24 時間でほぼ終了する一方、高用量では投与後 48 時間まで継続した。 血漿からの消失半減期は、雄で 24.89 時間(低用量)及び 9.04 時間(高用量)、雌で 21.34 時間(低用量)と算出された。	(1991年)	代-51

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
6 続き	動物代謝 (続き)	雄ラット	薬物動態 供試化合物： ^{14}C 標識 [I] 投与方法・処理量： ① 1 mg/kg 体重 経口投与 雄 5 匹 ② 1 mg/kg 体重 経口投与 雌雄各 5 匹 ③ 150 mg/kg 体重 経口投与 雄 5 匹	分布： 臓器/組織内分布に雌雄及び用量間の差は認められなかった。大部分の臓器/組織の相対濃度 P は血漿と同等又はそれ以下であった。血漿と比較して、肝臓、腎臓、脂肪組織(雄のみ)、肺及び皮膚の相対濃度 P が高かった。 代謝： 尿を用いて代謝物を同定/定量した結果、[I] の他に が認められた。 用量間で代謝物の量的パターンに差が認められ、高用量投与では代謝が飽和していると示された。	(1991 年)	代-51
7	植物代謝	なす及び稲	吸収・移行及び代謝 供試化合物： ^{14}C 標識 [I]	吸収・移行 ^{14}C -[I] の吸収・移行は両植物で同様であった。葉身及び葉柄塗布 (なす) 又は葉鞘塗布 (稲) では、放射能の移動はごくわずかであったが、下方の茎 (なす) に塗布した場合、上位の全ての部位に速やかに分布した。なす本葉の表面及び裏面に塗布すると、裏面塗布では未変化体が洗浄液から多く回収されたが、浸透性及び代謝変換率は表面塗布で多く認められた。水耕液に添加した場合、放射能は根から吸収されて地上部に速やかに移行した。 植物代謝 (稲) ^{14}C -[I] を葉身塗布及び水耕液添加した場合の代謝物の種類及び量的分布はほぼ同等であった。	(1988 年)	7
		なす 物質収支/分画試験： 本葉 (表面又は裏面) に 0.002mg 塗布。 ARG 試験： 1. 本葉 (表面又は裏面)、茎又は葉柄に 0.002mg 塗布。 2. 水耕液に 0.015mg 添加 稲 物質収支/分画試験： 1. 葉身 (表裏両面) に 0.002mg 塗布。 2. 水耕液に 0.015mg 添加 ARG 試験： 1. 葉身、葉鞘に 0.0003mg 塗布。 2. 水耕液に 0.015mg 添加 代謝物分離試験： 1. 葉身に 0.002mg 塗布。 2. 水耕液に 0.004mg 添加				

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
8	植物代謝	稲 (箱施用)	<p>吸収・移行及び代謝 供試化合物： —¹⁴C 標識</p> <p>[1]</p> <p><u>試験群1</u> 処理量：0.32 kg a.i./ha 採取日：処理 65 日後 採取部位：青刈り</p> <p><u>試験群2</u> 処理量：0.32 kg a.i./ha 採取日：処理 124 日後 採取部位：稲藁、玄米、 籾殻、枝梗</p> <p><u>試験群3</u> 処理量：1.26 kg a.i./ha (4 倍量処理) 採取日：処理 124 日後 採取部位：稲藁、玄 米、籾殻、枝梗</p> <p><u>試験群4</u> 処理量：50 kg a.i./ha (代謝物単離) 処理後日数：65 日 採取部位：青刈り 採取日：処理 124 日後 採取部位：稲藁</p>	<p><u>吸収・移行及び代謝</u> 処理 65 日後の青刈りには処理量の 4.02%が移行したが、それ以降は増加 せず、収穫期 (処理 124 日後) では 4.37%が地上部に移行したのみであっ た。収穫期 (処理 124 日後) の地上部 放射能の大部分 (約 98%、1.314mg/kg) は稲藁に存在した。玄米には処理量の 0.03% (0.014mg/kg) が移行した。 4 倍量を処理した試験では、玄米に 処理量の 0.03% (0.064mg/kg) が移行 した。</p> <p><u>代謝</u> 代謝物として、未変化の [1] の 他に が認められ た。</p> <p>玄米における主要成分は、通常量 及び4 倍量処理とも [1] であり、玄 米 TRR の 13.6% (0.002mg/kg、通常量) 及び 11.9% (0.008mg/kg、4 倍量) を 占めた。 4 倍量処理の玄米 TRR の未抽出画 分は約 70%であったが、その内の約 67% (玄米 TRR の 48.2%) が粗澱粉 画分として回収された。</p> <p>青刈り (処理 65 日後) 及び稲藁 (処 理 124 日後) の代謝物パターンに、質 的及び (TRR に対する%としての) 量 的な差は認められなかった。 青刈り及び稲藁の主要成分は、 であり、青刈り TRR の、稲藁 TRR の を占め た。その他に TRR の 10%を上回った 代謝物として、 が認められた ()。 として回収された放射能のうち、 と考えられ た。</p>	(1988 年)	代-66

資料 No.	試験の種 類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
9	植物代謝	稲 (粒剤 水面施用)	<p>吸収・移行及び代謝 供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>処理量：0.5kg a.i./ha (1% [I] 粒剤を水面施用) 採取日：処理 79 日後 採取部位：玄米、初穀、稲 藁、根、土壌</p>	<p><u>吸収・移行及び代謝</u> 収穫時（処理 79 日後）に処理放射 能の 80% が土壌から回収され、植物体 から回収された放射能は約 4.5% であ った。玄米及び稲藁に移行した放射能 は、それぞれ 0.05% (0.036mg/kg) 及 び 3.96% (1.47mg/kg) であった。玄米 中の放射能は、糠及び白米に 1:4 (糠： 白米) の比で分布した。</p> <p><u>代 謝</u> 代謝物として、未変化の [I] の 他に</p> <p>が認められた。</p> <p>玄米で認められた主要成分は [I] (6.3% 玄米 TRR, 0.002mg/kg) であり、 また</p> <p>も認められた。玄米の未抽 出放射能は TRR の 80.7% であったが、 粗アミノ酸画分に 2.8% (2.3% 玄米 TRR)、粗蛋白質画分に 17.3% (13.9% 玄米 TRR)、粗澱粉画分に 79.9% (64.5% 玄米 TRR) 分布していた。中 でも澱粉中に含まれる放射能は、 39.0% TRR 認められた。</p> <p>稲藁では、 未変化の [I] が主要成分であり、 それぞれ 11.5% TRR (0.168mg/kg) の生成量 であった。 稲藁の未抽出放射能は 43.4% TRR であった。この未抽出放射能を再画分 すると、主として に分布していた。また 稲藁の未抽出放射能について酸加水 分解又はアルカリ加水分解処理する と、[I] の遊離が認められた。</p>	(1989 年)	代-75

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
10	植物代謝	なす	<p>吸収・移行及び代謝 供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p><u>試験群 1</u> 処理量：製剤 2g / 株 ([I] の 1% 粒剤を定植時に 植穴処理) 処理後日数及び採取部位： 地上部：処理 14、35、69 日後 果実：収穫期 (処理 49 ~ 67 日後)</p> <p><u>試験群 2</u> 処理量：非標識 [I] の 1% 粒剤を 2g / 株で植穴処理後、[I] を 0.135mg a.i. / 株で茎注入。</p> <p><u>試験群 3</u> 処理量：製剤 10g / 株 ([I] の 1% 粒剤を定植時に 植穴処理)</p> <p><u>試験群 4</u> 処理量：非標識 [I] の 1% 粒剤 10g / 株 (定植時に 植穴処理)</p>	<p><u>吸収・移行</u> [I] の 1% 粒剤を 2g / 株で植穴処理後、処理 14 日後に処理放射能の 2.72%、35 日後で 2.66%、69 日後で 1.64% が地上部に認められた。果実には、処理 49 日後に処理放射能の 0.03%、処理 53 日後に 0.02%、処理 69 日後に 0.03% が移行した。処理 69 日後では、地上部 TRR の約 90% が葉から回収された。</p> <p><u>代謝</u> 代謝物として、未変化の [I] の他に</p> <p>が認められた。 茎葉では、[I] 及び が茎葉 TRR の 10% を上回った主要成分であった。 果実では、[I]、 が果実 TRR の 10% を上回った主要成分であった。 過剰量を処理した場合では、果実に が認められた。</p>	(1988 年)	代-81
11	植物代謝	トマト	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p><u>代謝試験</u> 処理量及び処理方法：[I] の濃度 0.05% の希釈液を果実に塗布。 採取日及び採取部位：処理 4、7、14 及び 21 日後に果実を採取。</p> <p><u>茎注入試験</u> 処理量及び処理方法：[I] の濃度 10mg/mL アセトニトリル溶液を茎に注入。 採取日及び採取部位：処理 10 日後に植物体を採取。</p> <p><u>移行性試験</u> 処理量及び処理方法：[I] 濃度 0.03 又は 0.04% 散布溶液を葉に処理。 採取日及び採取部位：処理 14 日後に果実を採取。</p>	<p><u>代謝試験</u> 果実における主要代謝物は、未変化の [I] であった。</p> <p><u>茎注入試験</u> 代謝物として、[I] の他に</p> <p>が認められた。</p> <p><u>移行性試験</u> 葉に散布処理した放射能は、果実へ殆ど移行しなかった。</p>	(1989 年)	代-87

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
12	植物代謝	りんご	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [1]</p> <p><u>代謝試験</u> 処理量及び処理方法：[1] の濃度 0.05% の希釈液を果実に塗布。 採取日及び採取部位：処理 0 及び 14 日後に果実を採取。</p> <p><u>移行性試験</u> 処理量及び処理方法：1 葉当たり [1] 0.181mg を処理。 採取日及び採取部位：処理 14 日後に果実を採取。</p>	<p><u>代謝試験</u> 果実における代謝物として、[1] の他に が認められた。 果実における主要代謝物は、未変化の [1] であった。</p> <p><u>移行性試験</u> 葉から果実に移行した放射能はであった。</p>	(1992 年)	代-93
13	植物代謝	ばれいしょ (粒剤土壌混和処理)	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [1]</p> <p>処理量及び処理方法： [1] の 5% 粒剤を 0.8g/畝 (0.05g ai/畝)。</p> <p>採取日及び採取部位： 処理 129 日後に塊茎及び茎葉を採取。</p>	<p>塊茎及び茎葉の TRR はそれぞれ 0.091mg/kg 及び 5.76mg/kg であった。 代謝物として、[1] の他に が認められた。 塊茎における主要成分は [1] であり、それぞれ 48.3% TRR (0.044mg/kg) 及びであった。 茎葉では、TRR に対して 10% 以上認められた成分は、 。また 認められた。</p>	(1991 年)	代-101

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
14	植物代謝	ばれいしょ (散布処理)	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [I]</p> <p>処理量及び処理方法： [I] の濃度 0.5% の希釈液を散布。</p> <p>採取日及び採取部位： 処理 7、28 及び 64 日後に塊茎及び茎葉を採取。</p>	<p>塊茎 TRR は、処理 7 日後の 0.014mg/kg、28 日後の 0.007mg/kg、64 日後の 0.009mg/kg と極少量であったため、代謝物の同定は行わなかった。</p> <p>茎葉 TRR は、処理 7 日後の 2.51mg/kg から 64 日後の 1.35mg/kg へと減少した。茎葉における代謝物として、[I] の他に</p> <p>が認められた。</p> <p>茎葉における主要成分は [I] であり、処理 64 日後でそれぞれ 37.9 % TRR (0.51mg/kg) 及び</p> <p>であった。</p>	(1992 年)	代-106
15	植物代謝	とうもろこし	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [I]</p> <p>処理量及び処理方法： [I] の 70% 粉末製剤を種子 16 個に種子粉衣 (721g ai/100kg 種子)。</p> <p>採取日及び採取部位： 処理 33 日後：未成熟(青刈り)とうもろこし。 処理 61 日後：未成熟(青刈り)とうもろこし。 処理 134 日後：成熟とうもろこし(乾燥子実、外皮、穂軸及び飼料用植物体)</p>	<p>未成熟 (青刈り) とうもろこしの TRR は、5.84mg/kg (処理 33 日後) 及び 1.52mg/kg (処理 61 日後) であった。成熟とうもろこしの各部位の TRR は、飼料用植物体で 3.08mg/kg、乾燥子実で 0.04mg/kg、外皮で 0.21mg/kg 及び穂軸で 0.12mg/kg であった。</p> <p>代謝物として、[I] の他</p> <p>が認められた。</p> <p>人畜の可食物である成熟とうもろこしの飼料用植物体及び乾燥子実における主要成分は次のとおりであった。</p> <p>飼料用植物体では、未変化の [I] が主要成分であり、26.9 % TRR (0.825mg/kg) 認められた。乾燥子実では未変化の [I] 及び</p> <p>が TRR の 10% を上回り、[I] が 25.2% TRR (0.010mg/kg) 以上、</p> <p>であった。</p> <p>認められた。</p>	(1992 年)	代-111

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
16	植物代謝	棉	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [1]</p> <p>種子粉衣 処理量及び処理方法： [1] の 70% 粉末製剤を 種子 18 個に種子粉衣 (460g a.i./100kg 種子)。 採取日及び採取部位： 処理 211 日後に棉実及び植 物残部を採取し、棉実は種 子と棉毛に分割した。また 栽培期間中、植物体から落 下した葉及び花も採取し た。</p> <p><u>土壌灌注 (過剰量)</u> 処理量及び処理方法： 種子の植付け後に [1] を 累計約 30mg a.i. で 5 回土壌 灌注処理。 採取日及び採取部位： 処理 230 日後に種子粉衣 と同様に採取。</p>	<p>種子粉衣処理時の処理放射能の移 行率は棉全体で 4.88% であった。移行 した放射能の大部分は葉に認められ、 種子への移行率は 0.067% (0.0049 mg/kg) であった。 種子粉衣処理時の代謝物として、 [1] の他</p> <p>が認められた。 種子粉衣時の種子 TRR が 0.0049 mg/kg と少なかったため、種子粉衣処 理時の種子における代謝物分布に土 壌灌注処理の結果を外挿した。この結 果、主要成分は</p> <p>と 考えられた。 葉では、</p> <p>認められ、また</p> <p>認められた。</p> <p>土壌灌注処理の結果、種子中の主 要成分はクロロニコチン酸 [M06] で あった。またヒドロキシニコチン酸 [M08] 及びそのメチルエステルが認 められたが、抽出過程における人工生 成物であると考えられた。</p>	(1992 年)	代-120
17	植物代謝	たばこ	<p>供試化合物： -¹⁴C 標識 [1]</p> <p>処理量及び処理方法： [1] の濃度 0.05% の処理 液を土壌灌注 (1 回) し、 その後に濃度 14.6% の 散布液を葉に 3 回処理 した。(累計処理量： 28.4mg a.i./植物)</p>	<p>たばこ葉における TRR は、10.20 mg/kg であった。</p> <p>たばこ葉の代謝物として、[1] の 他</p> <p>が 認められた。</p> <p>たばこ葉の主要成分は未変化の [1] であり、77.7% TRR (7.93mg/kg) 認められた。</p>	(1992 年)	代-127

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
参考資料 1	植物代謝	果実 ぶどう なし もも りんご なす	供試化合物： 非標識[1]の %水和剤 果実中の残留量 供試作物：ぶどう、なし、もも、りんご及びびなす 果実中代謝物の特徴付け 供試作物：ぶどう(デラウェア)、りんご(つがる)	果実中残留量 果実中代謝物の特徴付け	(1991年)	代-131
18	土壌代謝 好氣的 湛水土壌	水田土壌 (沖積土壌 及び火山灰 土壌)	供試化合物： - ¹⁴ C 標識[1] 処理量： 0.5mg ai/kg 土壌 (乾土壌) 試験温度：29±3°C (暗所) 培養期間：27 週間	薬剤処理直後、田面水中に分布した放射能は、沖積土壌で 53%、火山灰土壌で 16%であった。処理後第 1 週に田面水中の放射能は低くなり、その後は徐々に低下した (第 27 週時に 0.2%)。 沖積土壌において、試験系 (土壌及び田面水) における [1] は処理後第 3 週に約 79%検出され、第 27 週には約 9%まで減少した。[1] の半減期は 53 日と算出された。 主要代謝物は となった。沖積土壌の未抽出残留は処理後第 3 週に 20.8% となり、その後も経時的に増加した。 火山灰土壌において、試験系 (土壌及び田面水) における [1] の減衰はやや遅く、処理後第 27 週には約 14% 残存した。[1] の半減期は 69 日と算出された。 主要代謝物は 認められた。火山灰土壌の未抽出残留も経時的に増加した。 未抽出残留の過酷抽出により、[1] が遊離した。また結合残留の特徴付けの結果、フミン分画に比較的多くの放射能が取り込まれていた。	(1990年)	代-134

資料 No.	試験の 種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
19	土壌代謝 好氣的 土 壤	壤質砂土 (ドイツ BBA 2.2 土壌)	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>代謝試験 処理量： 0.27mg ai/kg 土壌</p> <p>試験温度：20±2°C (暗所)</p> <p>培養期間：100 週間</p> <p>過剰量試験(代謝物単離用) 処理量： 6, 12 及び 30mg ai/kg 土壌</p> <p>試験温度：20±2°C (暗所)</p>	<p>土壌から抽出される放射能は経時的に減少し、処理 100 日後には処理放射能に対して 68.7%となった。</p> <p>二酸化炭素は徐々に生成し、処理 100 日後には処理放射能に対して 10% 生成した。</p> <p>土壌中の主要成分は未変化の [I] のみであり、処理 100 日後には処理放射能に対して約 63%となった。また抽出後の結合残留について行った還流抽出により、処理 100 日後に [I] が処理放射能に対して約 7%遊離した。</p> <p>[I] の半減期は 188±25 日と算出された。</p> <p>[I] の代謝物として</p> <p>が認められたが、その生成量は何れも処理放射能に対して 10% 以下であった。</p>	(1990 年)	代-141
20	土壌代謝 嫌氣的 土 壤	底質 (シルト質 壤土)	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>代謝試験 処理量： 5.6mg ai/kg 土壌(乾土)</p> <p>試験温度：22±1°C(暗所)</p> <p>培養期間：358 日</p> <p>過剰量試験(代謝物単離用) 処理量： 18.7mg ai/kg 土壌(乾土)</p> <p>試験温度：22±1°C(暗所)</p>	<p>水層中の放射能は経時的に減少する一方、土壌中の放射能は経時的に増加した。気相中に認められた放射能はごく僅かであった(処理 249 日後以降に 0.1~0.2%)。</p> <p>水層における [I] は経時的に減少し、処理 358 日後には 0.1%以下となった。一方、</p> <p>となった。</p> <p>土壌における [I] は、処理 14 日後に最高値 18.7%を示した後、その後は経時的に減少した(処理 358 日後：<0.1%)。一方、</p> <p>を示した。</p> <p>試験系(水層及び土壌)における [I] は経時的に減少し、処理 358 日後には<0.1%となった。試験系における [I] の半減期は 27 日と算出された。</p> <p>また代謝物として、過剰量を用いた試験から、 が認められた。</p>	(1991 年)	代-146

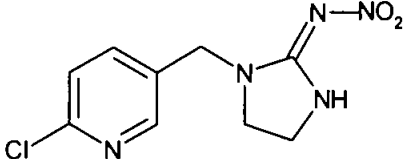
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
21	加水分解	緩衝液 (pH 5, 7, 9)	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>供試緩衝液： 0.01M 酢酸緩衝液(pH 5) 0.02M トリス緩衝液(pH 7) 0.01M ほう酸緩衝液(pH 9)</p> <p>試験濃度：5mg a.i./L 試験温度：25°C(暗所) 培養期間：30 日</p>	<p>pH 5 及び 7 において、[I] の分解は認められなかった。</p> <p>pH 9 において [I] はわずかに分解し、培養終了時には 93.0% となった。種類の加水分解物が認められたが、 であった。認められた種類の加水分解物の生成量は、何れも処理放射能に対して 10% 以下であった。</p> <p>pH 9 における [I] の半減期は 355 日と算出された。</p>	(1989 年)	代-152
22	水中光分解	緩衝液	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>供試緩衝液： 0.01M リン酸緩衝液(pH 7)</p> <p>試験濃度：5.4mg a.i./L 試験温度：23~24.5°C 照射期間：120 分 光強度：8.8~9.8mW/cm²</p>	<p>試験水中の [I] は速やかに分解し、120 分後には処理放射能に対して 28.70% となった。</p> <p>光分解物として、 が認められた。</p>	(1988 年)	代-155
23	水中光分解	自然水	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>供試緩衝液： 滅菌自然水 (pH 7.8)</p> <p>試験濃度：0.93mg a.i./L 試験温度：25 ± 1°C 照射期間：24.17 時間 光強度：643W/m²</p>	<p>試験水中の [I] は継続的に分解し、照射終了時には処理放射能に対して約 14% となった。</p> <p>光分解物として、 が認められた。</p>	(2004 年)	代-159
24	土壌吸着	水田土壌及び畑地土壌各 2 種	<p>供試化合物： —¹⁴C 標識 [I]</p> <p>試験溶液濃度： 0.04、0.2、1.0、5.0mg/L</p>	<p>物質収支=97.6~103.4% K = 1.89~8.33 1/n=0.801~0.852 r = 0.989~1.000</p>	(1991 年)	代-163

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
25	土壌表面 光分解	砂壤土	供試化合物： — ¹⁴ C 標識 [1] 処理濃度：48.5mg ai/kg 土壌 試験温度：25±2℃ 照射期間：15 日間	[1] は照射時間に応じて減少し、照射終了時には処理放射能に対して61.5%となった。 分解物として、 が認められた。	(1990年)	代-165
参考資料 2	水田土壌中の垂直移動性	人工水田 (火山灰土壌及び沖積土壌)	人工水田試験 供試化合物： 非標識 [1] の %粒剤 処理量：3kg/10a 採取日： 土壌—処理 114 日後 溶脱水—処理後、土壌採取日まで毎日採取 分析対象： 土壌— [1] 溶脱水— [1]	<u>土 壤</u> [1] は土壌 0~5cm 層にのみ検出され、その濃度は 0.057ppm (火山灰土壌) 及び 0.031ppm (沖積土壌) であった。 <u>溶脱水</u> [1] 認められなかった。	(1990年)	代-169
参考資料 3	水田土壌中の垂直移動性	土壌カラム (火山灰土壌)	土壌カラムにおけるリーチング試験 供試化合物：非標識 [1] 処理法： 0.6kg ai/ha で処理した土壌 20g を一定期間 (実験 A：2 日間、実験 B：30 日間) 培養した後に、土壌カラムに充填した。 溶脱量 実験 A：50mL/日×24 日 実験 B：100mL/日×12 日 分析対象：[1]	[1] の土壌カラムにおける分布に、何れの実験でも同様であった。処理した [1] の分布は、土壌の上層 (0~10cm) に 65.3~75.9%、中層 (10~20cm) に 24.1~34.7% であり、下層 (20~30cm) には認められなかった。 また [1] は溶脱水中から検出されなかった。	(1990年)	代-171

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<代謝物一覧表>

(代謝)

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
I	親化合物	イミダクロプリド (NTN 33893)	1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N- ニトロイミダゾリジン-2-イリデンア ミン 1-(chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitro imidazolidine-2-ylideneamine	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

1. 動物における動態と代謝試験

(1) ラットを用いた全身オートラジオグラフィでの総放射能分布

(代謝資料 No.1)

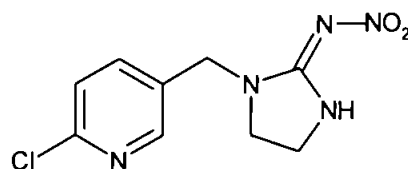
試験機関：

報告書作成年月日：1987年11月20日

供試標識化合物

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[メチレン- ^{14}C] イミダクロプリド [I]

比放射能：5.58 MBq/mg (150.7 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物

ウイスター (SPF, Cpb) 系雄ラット、体重約 200 g

試験方法

投与及び試験項目： ^{14}C 標識 [I] を生理食塩水に溶解し、投与液を調製した。20 mg/kg体重で1群7匹の雄ラットに単回経口投与又は静脈内投与した。下表に示す時点で屠殺し、切片を作成して全身オートラジオグラムを作成した。

試験の概要

投与方法	用量	動物数	検討項目	ARG 測定時点 (投与後経過時間)
静脈内	20 mg/kg体重	雄7匹	全身オートラジオ オグラフィー	5分
単回経口	20 mg/kg体重	雄7匹		1、4、8、24及び48時間

結 果

静脈内投与試験：

臓器/組織中の放射能は、血液と比較して肝臓、腎臓、筋肉、副腎、甲状腺、唾液腺、大動脈壁で高く、一方、肺、脂肪、脳、精巣及び骨の無機質部では有意に低かった。

経口投与試験：

投与 1 時間後の放射能分布パターンは静脈内投与試験の結果と類似した。臓器/組織中の放射能は、血液と比して肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、大動脈壁、副腎、カウパー腺及び甲状腺で高く、また脊髄近接部の数カ所で強い黒化が認められた。肺、脂肪体、脳及び骨の無機部の放射能は、血液と比して低かった。腸管内容物の黒化が最も強かったため、 ^{14}C 標識 [I] の吸収がこの時点では完了していないことが示された。しかしながら、吸収された放射能は速やかに動物体内に分布し、腎臓全体に強い黒化が認められた事から、腎尿排泄がこの時点で開始されていると示唆された。

投与 4 時間及び 8 時間後の放射能分布パターンは、投与 1 時間後の結果と同様であった。腸管内容物の放射能が投与 4 時間後に上昇し、投与 8 時間後でも強い黒化が認められた。また糞への放射能排泄が投与 8 時間後に認められた。

投与 24 時間では総放射能濃度が著しく低下し、腸管内容物に最も多くの放射能が認められた。大動脈壁、皮膚、脊髄近接組織への放射能分布が明瞭であり、鼻粘膜、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、カウパー腺及び眼窩腺に相対的に多い放射能が認められた。

投与 48 時間後では動物体からの放射能排泄が進み、放射能が認められた臓器/組織は肝臓、腎臓、甲状腺、大動脈、脊髄近接組織、鼻粘膜及び皮膚であった。

経口投与後の全観察期間を通して、脂肪組織に分布した放射能は非常に少なく、また中枢神経系における放射能も微量であった。従って、[I] 由来の放射能の脂質親和性は低く、また血液脳関門を容易に通過しないと示唆された。

1. 動物における動態と代謝試験

(2) ラットを用いた薬物動態及び組織内分布試験

(代謝資料 No.2)

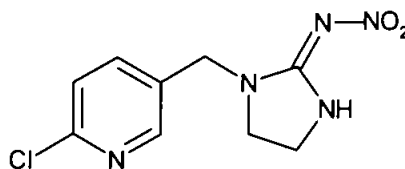
試験機関：

報告書作成年月日：1987年11月9日

供試標識化合物

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[^{14}C] イミダクロプリド [I]

比放射能：5.58 MBq/mg (150.7 $\mu\text{Ci/mg}$)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

供試動物

ウィスター (SPF, Cpb) 系雌雄ラット、体重約 200 g、一群雌雄各 5 匹又は雄 5 匹

試験方法

投与量設定根拠：

高低 2 用量を設定し、低投与量は無作用量と考えられた 1 mg/kg 体重とし、高用量は 20 mg/kg 体重とした。

投与及び試験項目：

^{14}C 標識 [I] を生理食塩水に溶解し、投与液を調製した。

なお本試験の実施に際し、予備試験として ^{14}C 標識 [I] (20 mg/kg 体重) を雄ラット 5 匹に単回経口投与し、投与後 48 時間にわたって呼気中に排泄される放射能を測定した。その結果、投与後 48 時間で呼気に認められた放射能は回収放射能の 0.033% (回収放射能の < 1.0%) であったため、本試験では呼気排泄について検討しなかった。

本試験の概要を表 1 に示す。

① 投与後の吸収、薬物動態、分布及び排泄に関する検討

単回静脈内投与では、低用量（1 mg/kg体重）を雌雄各5匹に投与した。
 単回経口投与では、低用量（1 mg/kg体重）及び高用量（20 mg/kg体重）をそれぞれ雌雄各5匹に投与した。
 また、非標識 [I] を低用量（1 mg/kg）で雌雄各5匹に14日間経口投与し、15日目に¹⁴C標識 [I] を1 mg/kg体重で経口投与した「連続投与群」も設けた。

最終投与後48時間まで経時的（測定時点については、表1を参照）に血漿及び排泄物（糞及び尿）中の放射能を測定した。最終投与後48時間目に屠殺し、臓器/組織（赤血球、脾臓、胃腸管、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、子宮、筋肉、骨、心臓、肺、皮膚、カーカス、腎脂肪、血漿及び動物体）中の放射能を測定した。

② 投与後の経時的組織内分布

高用量（20 mg/kg体重）を雄20匹に単回経口投与し、投与後6時間まで経時的（投与後40分、1.5時間、3時間及び6時間の5時点）に屠殺し、臓器/組織（脾臓、胃腸管、肝臓、腎臓、精巣、筋肉、心臓、肺、皮膚、カーカス、腎脂肪、血漿及び動物体）中の放射能を測定した。

③ 胆汁排泄試験

低用量（1.0 mg/kg体重）を胆管カニューレ処置した雄5匹に十二指腸内投与し、投与後48時間まで経時的に胆汁及び排泄物（糞及び尿）中の放射能を測定した。投与後48時間目に屠殺し、動物体中の放射能を測定した。

表1：各試験群の概要

投与方法	¹⁴ C 標識 [I] 投与量 (mg/kg体重)	動物数 (匹)	採取 試料	採取時間 (投与後時間)
① 投与後の吸収、薬物動態、臓器/組織内分布及び排泄に関する検討				
単回 静脈内	1.0 (低用量)	雌雄各5	血漿	5、10、20、40分、 1、1.5、2、3、4、6、8、24、32、48時間
			尿	4、8、24、32、48時間
			糞	24、48時間
			臓器/組織	48時間
単回経口	1.0 (低用量)	雌雄各5	単回静脈内投与に同じ。	
単回経口	20.0 (高用量)	雌雄各5	単回静脈内投与に同じ。	
連続経口(*)	1.0 (低用量)	雄5	単回静脈内投与に同じ。	
② 投与後の経時的臓器内分布に関する検討				
単回経口	20.0 (高用量)	雄20	臓器/組織、 糞、尿	40分、 1.5、3、6時間
③ 胆汁排泄に関する検討				
十二指腸 内	1.0 (低用量)	雄5	胆汁、尿	2、4、6、8、12、24、30、36、42、48時間
			糞	24、48時間

(*)：非標識 [I] を1 mg/kg体重で14日間反復経口投与し、15日目に¹⁴C標識 [I] を1 mg/kg体重で単回経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

なお本試験（代謝資料 No.2）及び代謝資料 No.3、5～6 では、各臓器/組織への放射能分布の指標として次式で示される「相対濃度 P」を用いた。

相対濃度 P = _____

即ち、

また臓器/組織中の ^{14}C 濃度は次式で換算され、「換算濃度」と表記する。

臓器/組織中の ^{14}C 換算濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$ 又は $\mu\text{g}/\text{g}$) = 相対濃度 P × 投与量 (mg/kg 体重)

結 果

(1) 吸収 (表 3 及び表 4)

^{14}C 標識 [I] を経口投与した場合、雌雄共に放射能のほぼ全てが吸収された (表 3 及び表 4)。単回経口投与時では、雌雄及び投与量を問わず、吸収率は 94% 以上であった (表 3)。また単回十二指腸内投与した雄の吸収率は、93.2% と算出された (表 4)。

(2) 薬物動態パラメータ (表 2 及び表 5)

経口投与後、血漿中の放射能は速やかに最高値に到達した。最高血漿中薬物相対濃度 (P-max) は雄で 0.63~0.72、雌で 0.70~0.85 であり、また最高血漿中薬物濃度到達時間 (T-max) は雄で 1.46~2.43 時間、雌で 1.11~2.05 時間であった。血漿中の放射能消失は二相性を示し、第一相の半減期は 2.59~3.59 時間 (雄 : 2.59~3.26 時間、雌 : 3.23~3.59 時間)、第二相の半減期は 25.84~118.09 時間 (雄 : 25.84~118.09 時間、雌 : 28.58~72.57 時間) と示された。

単回静脈内投与時の見かけの分布容積 (V_c) は 0.83 (雄) ~0.85 (雌) と示された。経口投与時の定常状態における分布容積 (V_{ss}) は、1 mg/kg 体重を単回経口投与した雄を除いて同程度の値が得られた。このことから、投与放射能は血漿から末梢コンパートメントへ速やかに分布し、更に高い組織移行性があると示唆された。

しかしながら中心コンパートメントにおける平均滞留時間 (MRT) は、雄 : 11.2~16.8 時間 (低用量単回経口投与を除く) 及び雌 : 9.1~20.2 時間と比較的短かった。このことから、腎排泄に先だって血漿への再分布も速やかであると示唆された。

(3) 排泄 (表 3 及び表 4)

静脈内投与及び経口投与では、雌雄とも投与後 48 時間以内に投与放射能の約 90% 以上が尿及び糞中に排泄され、尿及び糞への排泄比 (尿 : 糞) は約 4 : 1 であった。腎尿排泄は速やかであり、投与後約 24 時間以内に尿排泄放射能の約 90% が尿から回収された (表 3)。

胆管カニューレを施した動物 (十二指腸内投与) では、投与放射能の約 4.7% のみが糞中に認められ、また胆汁及び尿中には投与放射能の約 36% 及び約 56% が認められた (表 4)。胆管カニューレを施した動物で腎尿排泄放射能が低下したことは、放射能の腸管循環に起因すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2：血漿中の放射能濃度（相対濃度 P）の経時的推移

性	雄				雌				
	単回 静脈内	単回 経口		連続 経口	単回 静脈内	単回 経口		連続 経口	
投与量 (mg/kg体重)	1.0	1.0	20.0	1.0	1.0	1.0	20.0	1.0	
採取 時 点 (投 与 後 経 過 時 間)	5分	1.06522	0.11941	0.08108	0.02968	1.05030	0.18940	0.45848	0.05116
	10分	1.01306	0.21301	0.17445	0.10642	1.05126	0.37934	0.32308	0.16971
	20分	1.00968	0.40447	0.35689	0.19880	1.01730	0.57617	0.53708	0.29276
	40分	1.03633	0.59229	0.54392	0.34840	1.02395	0.76557	0.68121	0.46598
	1時間	0.98926	0.68373	0.62770	0.46125	1.03557	0.81220	0.70277	0.54096
	1.5時間	0.94050	0.69819	0.65146	0.54906	0.93258	0.80846	0.75403	0.60813
	2時間	0.79195	0.69185	0.65033	0.58931	0.86555	0.76201	0.66760	0.63198
	3時間	0.67610	0.59110	0.58118	0.58171	0.63187	0.67450	0.61470	0.63572
	4時間	0.52290	0.46677	0.49089	0.52998	0.60291	0.55227	0.55903	0.59003
	6時間	0.27399	0.27661	0.33239	0.43389	0.32730	0.34954	0.45901	0.42683
	8時間	0.14222	0.15180	0.19812	0.29756	0.19810	0.21575	0.33316	0.30538
	24時間	0.00952	0.01060	0.01430	0.02257	0.01734	0.01588	0.01729	0.02049
	32時間	0.00773	0.00722	0.00931	0.01533	0.00923	0.00814	0.01001	0.01430
	48時間	0.00558	0.00692	0.00573	0.00811	0.00568	0.00516	0.00565	0.00640

表 3：尿中及び糞中への放射能排泄率並びに動物体内残留

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性	投与放射能に対する%（排泄率については累積値）							動物体 残存量 (注1)	吸収率 (%) (注2)
			尿中排泄率					糞中排泄率			
			0~4hr	0~8hr	0~24hr	0~32hr	0~48hr	0~24hr	0~48hr		
単回 静脈内	1.0	雄	26.18	61.26	72.72	73.17	73.44	18.83	19.34	0.489	—
		雌	27.27	52.51	70.79	71.85	72.53	16.06	17.45	0.402	—
単回 経口	1.0	雄	22.52	56.77	71.23	72.10	72.57	19.63	20.26	0.453	98.8
		雌	29.78	55.86	70.76	71.83	72.42	24.45	25.45	0.374	99.8
	20.0	雄	28.86	56.06	72.15	72.80	73.26	20.70	21.25	0.614	99.9
		雌	27.39	50.41	77.81	78.90	79.50	13.43	17.14	0.396	109.5
連続 経口	1.0	雄	13.20	44.70	67.32	68.18	69.04	21.90	23.83	0.609	94.2
		雌	19.30	38.86	69.64	70.92	71.83	20.58	22.74	0.531	99.2

注 1：胃腸管を除く。

注 2：吸収率=(経口投与の尿中排泄率+動物体残存量)/(静脈投与の尿中排泄率+動物体残存量)×100 として申請者が算出した。

表 4：胆汁、尿中及び糞中への放射能排泄率並びに動物体内残留

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性	試料	投与放射能に対する% (排泄率については累積値)							吸収率 (%) (注 2)	
				排泄率					糞中排泄率			動物体 残存率 (注 1)
				0~4hr	0~8hr	0~24hr	0~32hr	0~48hr	0~24hr	0~48hr		
単回 十二指 腸内	1.0	雄	胆汁	21.78	30.28	33.52	35.68	35.85	4.57	4.69	0.997	93.2
			尿	20.65	32.46	49.18	55.78	56.39				

注 1：胃腸管を除く。

注 2：吸収率は「胆汁排泄率+尿中排泄率+動物体残留量」として申請者が算出した。

表 5. 薬物動学的パラメータ

性別	雄				雌			
	単回 静脈内	単回 経口	連続 経口	連続 経口	単回 静脈内	単回 経口	連続 経口	連続 経口
投与量(mg/kg体重)	1.0	1.0	20.0	1.0	1.0	1.0	20.0	1.0
P-max	—	0.72	0.69	0.63	—	0.85	0.77	0.70
T-max (hr)	—	1.46	1.59	2.43	—	1.11	1.66	2.05
T _{1/2} (第一相) (hr)	2.70	2.59	3.05	3.26	3.23	3.34	3.59	3.40
T _{1/2} (第二相) (hr)	60.18	118.09	31.35	25.84	28.58	39.75	72.57	43.54
AUC _(exp) (hr)	5.786	4.963	5.465	6.531	6.656	6.241	7.300	6.776
AUC _(in) (hr)	5.517	5.472	4.977	5.750	6.117	5.771	6.503	5.944
MRT (hr)	16.8	50.8	11.2	12.1	9.1	11.3	20.2	14.3
CL (ml/min)	0.604	0.609	0.669	0.579	0.545	0.577	0.512	0.560
CL-R (ml/min)	0.444	0.442	0.490	0.400	0.395	0.418	0.407	0.402
V _c (l/kg)	0.83	—	—	—	0.85	—	—	—
V _{ss} (l/kg)	3.04	9.28	2.25	2.10	1.49	1.96	3.10	2.40

表 5 (続き) . 薬物動学的パラメータ

P-max	: 最高血漿中薬物相対濃度
T-max (hr)	: 最高血漿中薬物濃度到達時間
T _{1/2} (第一相) (hr)	: 第一相に基づく消失半減期
T _{1/2} (第二相) (hr)	: 第二相に基づく消失半減期
AUC (hr)	: 血漿中薬物濃度曲線下面積
MRT (hr)	: 平均滞留時間
CL (ml/min)	: 全身クリアランス
CL-R (ml/min)	: 腎クリアランス
V _c (l/kg)	: 見かけの分布容積
V _{ss} (l/kg)	: 定常状態における分布容積

(4) 臓器/組織内分布 (表 6)

静脈内投与及び経口投与 48 時間後には、胃腸管を除く動物体中の放射能は何れも投与放射能の 1%未満 (表 3) であり、動物体の相対濃度 P は、雌雄ラット共に約 0.005 (換算濃度: 1 mg/kg体重の投与で約 0.005 mg/kg、20 mg/kg体重投与で約 0.1 mg/kg) と低かった。

動物体の相対濃度 P と比較して、大半の臓器/組織 (赤血球、脾臓、精巣、子宮、卵巣、筋肉、骨、心、脳及び脂肪) の相対濃度 P は低かった。一方、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿の相対濃度 P は、動物体の相対濃度 P と同等又は高値を示した。

投与 48 時間後の屠殺時に、腎臓の相対濃度 P が他の臓器/組織と比して高かった。このことは、僅かに残留している放射能の腎尿排泄が屠殺時点で終了していないと示唆された。

表 6: 投与 48 時間後の組織内分布 (相対濃度 P、投与後 48 時間)

性 別		雄				雌			
		単 回 静脈内	単 回 経 口	連 続 経 口	連 続 経 口	単 回 静脈内	単 回 経 口	連 続 経 口	連 続 経 口
投与量 (mg/kg体重)		1.0	1.0	20.0	1.0	1.0	1.0	20.0	1.0
臓 器 / 組 織	赤血球	0.00341	0.00247	0.00308	0.00425	0.00373	0.00327	0.00321	0.00370
	脾臓	0.00482	0.00365	0.00420	0.00516	0.00445	0.00285	0.00362	0.00362
	胃腸管	0.00264	0.00334	0.00339	0.00583	0.00552	0.00444	0.00384	0.01162
	肝臓	0.00845	0.00704	0.00896	0.01029	0.01153	0.00882	0.00938	0.01056
	腎臓	0.01101	0.00859	0.01279	0.02232	0.01481	0.01280	0.01336	0.01588
	精巣	0.00162	0.00124	0.00141	0.00172				
	卵巣					0.00363	0.00470	0.00304	0.00389
	子宮					0.00433	0.00361	0.00494	0.00416
	筋肉	—	0.00169	0.00197	0.00198	0.00185	0.00183	0.00181	0.00183
	骨	0.00264	0.00230	0.00204	0.00236	0.00238	0.00218	0.00230	0.00212
	心臓	0.00301	0.00216	0.00340	0.00448	0.00319	0.00261	0.00269	0.00350
	肺	0.01096	0.00939	0.01267	0.01332	0.00706	0.00745	0.00839	0.00825
	脳	0.00090	0.00058	0.00085	0.00079	0.00081	0.00085	0.00073	0.00099
	皮膚	0.00961	0.00926	0.01559	0.01504	0.00811	0.00707	0.00885	0.00881
	カーカス	0.00318	0.00367	0.00378	0.00344	0.00272	0.00287	0.00268	0.00485
	腎脂肪	0.00239	0.00275	0.00249	0.00271	0.01223	0.00270	0.00133	0.00151
血漿	0.00510	0.00461	0.00465	0.00662	0.00541	0.00537	0.00555	0.00628	
動物体(注)	0.00550	0.00505	0.00679	0.00688	0.00439	0.00416	0.00447	0.00600	

(注): 胃腸管を除く。

(4) 経時的臓器内分布 (表 7 及び図 3)

表 7 及び図 3 に、高用量 (20mg/kg 体重) を単回経口投与した雄ラットにおける経時的組織内分布を示す。なお投与後 48 時間の値として、高用量 (20 mg/kg 体重) を雄ラットに単回経口投与した臓器/組織内分布 (表 3) の結果を使用した。

雄ラットに 20 mg/kg 体重を単回経口投与し、その後経時的に各臓器内分布を検討した結果、大部分の臓器/組織において最初の測定時点 (投与後 40 分、0.67 時間) に最高濃度が認められた。臓器からの放射能の消失は、何れの臓器においてもほぼ同様の速度で消失した。

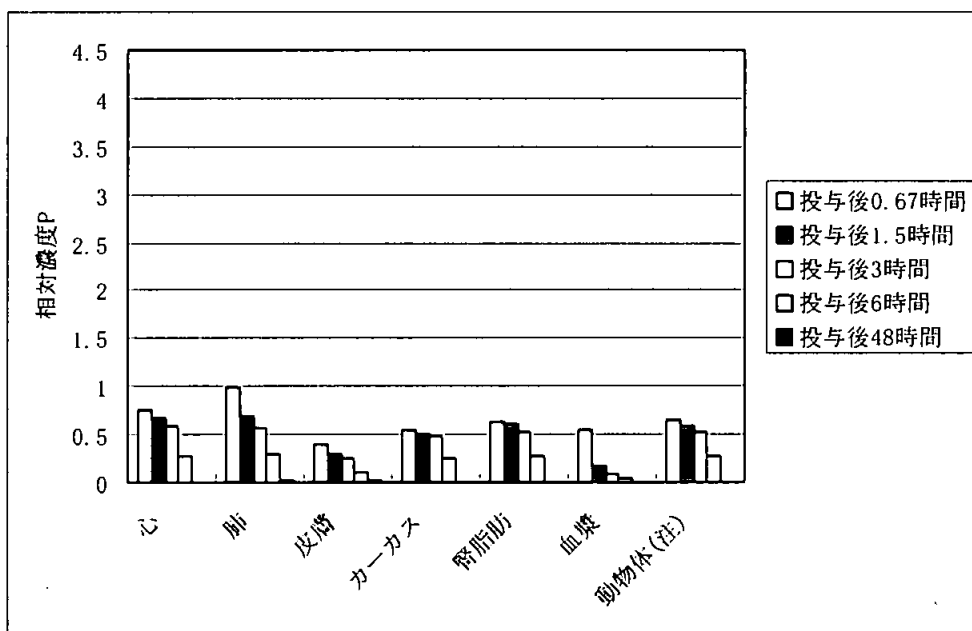
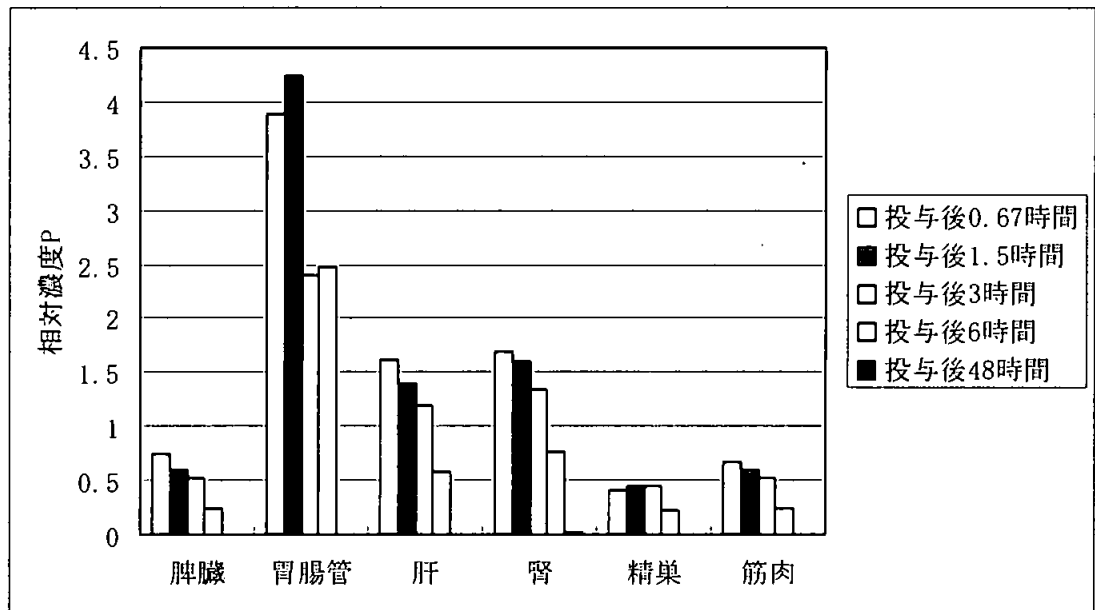
動物体の相対濃度 P と比較して、肝及び腎で高い相対濃度 P が認められたが、他の臓器はほぼ同程度又は低かった。

表 7 : 20 mg/kg 体重を経口投与後の経時的組織内分布 (相対濃度 P)

性 別		雄				
採取時点 (投与後時間)		0.67 時間	1.5 時間	3 時間	6 時間	48 時間
臓 器 / 組 織	脾臓	0.74482	0.58722	0.51897	0.24063	0.00420
	胃腸管	3.88943	4.23118	2.39706	2.46518	0.00340
	肝臓	1.60939	1.39299	1.18218	0.57885	0.00896
	腎臓	1.69998	1.59749	1.34704	0.75332	0.01279
	精巣	0.41266	0.45542	0.45341	0.21724	0.00141
	筋肉	0.67006	0.60340	0.52838	0.23916	0.00197
	心臓	0.74986	0.67238	0.58445	0.27878	0.00340
	肺	0.97436	0.68053	0.56649	0.29601	0.01267
	皮膚	0.40660	0.29866	0.26038	0.10274	0.01559
	カーカス	0.55378	0.51257	0.48113	0.26021	0.00378
	腎脂肪	0.63317	0.60447	0.52732	0.27305	0.00249
	血漿	0.54115	0.15844	0.09073	0.03652	0.00465
	動物体(注)	0.65311	0.59391	0.52134	0.27044	0.00679

(注) : 胃腸管を除く。

図 3：経時的組織内分布（雄ラット）



1. 動物における動態と代謝試験

(3) ラットにおける代謝物試験 (代謝物同定)

(代謝資料 No.3)

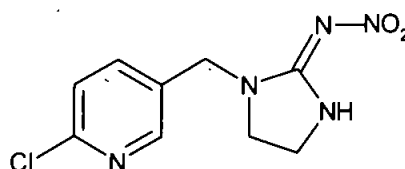
試験機関:

報告書作成年月日: 1990年2月21日

供試標識化合物

化学名: 1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造:



*: 標識部位

標識: [^{14}C] イミダクロプリド [I]

比放射能: 5.58 MBq/mg (150.7 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)

放射化学的純度: %

標識位置の設定理由:

供試動物

本試験では、資料 No.2 のウイスター (SPF, Cpb) 系ラットから投与後 0~24 時間に採取した尿及び糞試料を用いて、代謝物同定/定性を行った。本試験で尿及び糞試料を使用した資料 No.2 の試験群は、下表のとおりである。

投与方法	^{14}C 標識 [I] 投与量 (mg/kg体重)	動物数 (匹)	採取試料
単回静脈内	1.0 (低用量)	雌雄各 5	尿
			糞
単回経口	1.0 (低用量)	雌雄各 5	尿
			糞
単回経口	20.0 (高用量)	雌雄各 5	尿
			糞
連続経口 (*)	1.0 (低用量)	雌雄各 5	尿
			糞

(*): 非標識 [I] を 1 mg/kg体重で 14 日間反復経口投与し、15 日目に ^{14}C 標識 [I] を 1 mg/kg体重で単回経口投与した。

試験方法

抽出処理：

尿試料の精製には、クロマトグラフィーを用いた。

糞試料は、凍結乾燥後に摩砕し、水を用いた超音波抽出を繰り返した。抽出残渣は凍結乾燥後に摩砕した。抽出物を濾過し、合わせた濾液を濃縮した。濃縮抽出液を遠心分離し、上澄み液と不溶物に分けて各々の放射能を測定した。上澄み液は更に“Extrelut カラム”を用いた吸着クロマトグラフィーで精製した。

放射エネルギーの測定

液体試料は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。また固体試料は、オキシダイザーで燃焼させ、捕集した $^{14}\text{CO}_2$ を LSC で測定した。

代謝物の分離／精製／同定／定量：

尿試料又は尿試料の精製物、糞試料の抽出物を分種高速液体クロマトグラフィーに注入した。

代謝物の分離及び精製は、分取高速液体クロマトグラフィーにより行った。代謝物の同定には、参照化合物とのコクロマトグラフィーの他に質量分析法 (EI-MS) 及び $^1\text{H-NMR}$ を適用した。定量は、フロースルー放射能検出器により行った。

試験結果

尿及び糞中代謝物（表 1）：

尿中代謝物：対象化合物とのクロマトグラフィーにより、何れの投与群でも未変化の親化合物 [I] の他、水

が認められた。これらの代謝物は、MS 及び/又は NMR により同定された。

尿から認められた未変化の親化合物 [I] は、総回収放射能の 8.92～15.37% を占めた。最も多く認められた代謝物は

であり、次いで

の順に生成量が少なくなった。

また尿中に、MS 及び ¹H-NMR により

が存在することが確認された。

糞中代謝物：対象化合物とのクロマトグラフィーにより、未変化の親化合物 [I] の他、

が認められた。

尿で認められた代謝物の内、

。また

で認められた。

糞から認められた未変化の親化合物 [I] は、総回収放射能の 0.53～2.22% を占めた。その他に糞から認められた代謝物の生成量は、総回収放射能の範囲であった。

代謝経路：

投与方法及び回数、性別にかかわらず、親化合物 [I] の代謝経路としてが認められた。

低用量（1 mg/kg体重）を単回経口又は静脈内投与した場合、認められた代謝物パターンに質及び量的な性差はほぼ認められなかった。

一方、高用量（20 mg/kg体重）を単回経口投与した場合、

他の代謝物では、雌雄共に高用量の影響は認められなかった。

表1：ラットにおける尿及び糞中代謝物生成量（投与後0～24時間）

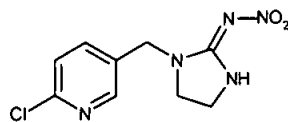
投与群	性別	試料	総回収放射能に対する%	
			[1]	合計
単回静脈内 (1.0 mg/kg体重)	雄	尿	13.68	78.70
		糞	1.63	13.43
		計	15.31	92.13
	雌	尿	14.80	80.21
		糞	2.22	11.20
		計	17.02	91.41
単回経口 (1.0 mg/kg体重)	雄	尿	11.32	77.77
		糞	2.10	11.53
		計	13.42	92.28
	雌	尿	11.30	73.69
		糞	1.88	11.84
		計	13.18	86.61
単回経口 (20 mg/kg体重)	雄	尿	8.92	77.00
		糞	0.91	13.67
		計	9.83	90.67
	雌	尿	15.37	81.89
		糞	0.53	9.63
		計	15.90	91.52
連続投与 (1.0 mg/kg体重) 〔非標識体 14 日 間反復投与+単 回経口投与〕	雄	尿	10.52	73.80
		糞	1.49	10.84
		計	12.01	87.89
	雌	尿	12.52	75.43
		糞	1.50	13.40
		計	14.02	88.83

[1]：親化合物イミダクロプリド、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以下に、ラットにおける推定代謝経路を示す。

ラットにおける推定代謝経路



親化合物 [1]

1. 動物における動態と代謝試験

(4)

(代謝資料 No.4)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年月日：1992年3月12日

申請者註

供試試料

肝臓及び腎臓：代謝資料 No.2 において、 ^{14}C - [I] を 20 mg/kg 体重の用量で雄ラットに単回経口投与し、投与後 40 分 (0.67 時間)、1.5 時間、3 時間及び 6 時間で屠殺し、肝臓及び腎臓を採取した。

方 法

- (1) 抽出及び精製：凍結乾燥及び均一化した腎臓及び肝臓試料に、水を用いた超音波抽出処理を複数回行った。得られた抽出液を混合して凍結乾燥後、メタノールを用いた超音波抽出処理を複数回行った。メタノール抽出液を窒素気流下で濃縮し、水に溶解させた。分析用高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び分取用 HPLC にて定量分析を行った。
- (2) 代謝物の同定／特徴付け：代謝物の同定／特徴付けは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、質量分析 (MS) 及び核磁気共鳴スペクトル分析 (^1H -NMR) により行った。また腎臓抽出物については、代謝試料 No.2 で得られたラット尿試料と TLC で比較した。
- (3) 放射能の測定：液体試料はシンチレーターに混合し、液体シンチレーションカウンター (LSC) にて放射能を測定した。固体試料は燃焼させ、LSC で放射能を測定した。

結 果

(1) 腎臓及び肝臓中の放射能分布 (表 1 及び表 2)

^{14}C 標識 [I] (用量 20 mg/kg 体重) を単回経口投与した雄ラットの腎臓及び肝臓試料における放射能分布及び抽出効率を、表 1 及び表 2 に示す。

腎臓 (表 1) では、最初の水抽出で試料中初期放射能の約 93% 以上が抽出された。また水で抽出された放射能の大部分は、その後のメタノール抽出によりメタノールに分配された。水抽出後の不溶物に残った放射能は極めて少なく、当該臓器における結合性残留物が極微量であると示唆された。

一方肝臓 (表 2) では、水で抽出された放射能は試料中初期放射能に対して 68.3~70.8% であった。腎臓と比して低い肝臓の抽出効率は、肝臓の構造がより複雑であるためと推測された。

表 1:

表 2 :

(2) 腎臓及び肝臓中の代謝物同定／特徴付け／生成量 (表 3)

表 3 に腎臓及び肝臓中の代謝物生成量を示す。

腎臓抽出物とラット尿の TLC における比較の結果、腎臓抽出物とラット尿は定性的に類似していた。

腎臓から認められた放射性成分として、親化合物 [I] の他

であ

った。

腎臓における主要成分は何れの時点においても親化合物 [I] であり、総回収放射能に対して約 48～55% (親化合物換算濃度 : 約 7.5～17.1 $\mu\text{g/g}$) を占めた。

肝臓から認められた放射性成分として、

され

た。

肝臓における主要成分は、

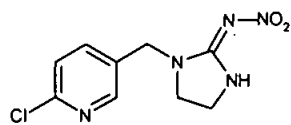
であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 3 : 腎臓及び肝臓中の放射性成分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) ラットにおける [I] の推定代謝経路



親化合物 [I]

1. 動物における動態と代謝試験

(5)

(代謝資料 No.5)

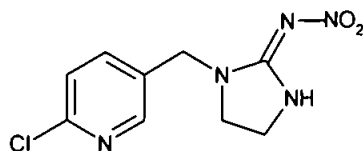
試験機関：

報告書作成年月日：1990年7月17日

供試標識化合物 1

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[^{14}C] イミダクロプリド [I]

比放射能：3.2～4.6 MBq/mg (86.4～123 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)

放射化学的純度： %

供試標識化合物 2

標識位置の設定理由：

供試動物

ウィスター (SPF Cpb) 系雄ラット、体重約 200 g (但し

、約 380 g)

B₆C₃F₁ 系雌雄マウス、体重 雄：20 g、雌：15 g

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験方法

投与量設定根拠：

試験群：

(1) 親化合物 [I]

(2)

(3)

表 1：試験の概要

試験群	供試動物 又は試料	動物数	供試 化合物	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	採 取 試 料	検 討 項 目
(1)親化合物 [I]							
試験群 I	ラット	雄 5	¹⁴ C 標識 [I]	低用量 (1.0)	単回経口	尿、糞、 血漿、 臓器(*)	・低用量投与時の薬物 動力的パラメータ ・臓器・組織内分布 ・糞尿中への排泄速度 ・尿中及び糞中代謝物 の同定/定量
試験群 II							
試験群 III		雄 7	¹⁴ C 標識 [I]	高用量 (150)	単回経口		
試験群 IV							
(3)							
試験群							
試験群 VI							

(*)：赤血球、脾臓、胃・腸管、肝臓、腎臓、精巣、筋肉、骨、心臓、肺、脳、皮膚、カーカス、腎脂肪、血漿

結 果

(1) 親化合物 [I]

① 吸 収 (表 2、図 1：試験群 I 及び II)

親化合物 [I] 低用量 (1.0 mg/kg 体重) でラットに単回経口投与した結果、何れも速やかに吸収された (表 2)。

最高血漿中薬物相対濃度 (P-max) は、親化合物 [I] で 0.84 と示された。また最高血漿中薬物相対濃度到達時間 (T-max) は、親化合物 [I] で 1.16 時間であった。

② 分布及び薬物動態パラメータ (表 2：試験群 I 及び II)

親化合物 [I] は、二相性の消失パターンを示して血漿から消失した (図 1)。親化合物 [I] の第一相に基づく血漿中消失半減期 (T_{1/2}, 第一相) は 0.36 時間であり、第二相に基づく血漿中消失半減期 (T_{1/2}, 第二相) は 35.72 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血漿中薬物濃度曲線下面積 (AUC) は、親化合物 [I] の $4.75 \mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ である。この AUC に伴い、親化合物 [I] と比して、試験群 II の AUC は試験群 I の約 1/10 である。また定常状態における分布容積 (Vss) も、親化合物 [I] と比して、試験群 II の Vss は試験群 I の約 1/10 である。平均滞留時間 (MRT) は、試験群 II の MRT は試験群 I の約 1/10 であるを示した。

表 2 : 薬物動力的パラメータ

	試験群 I	試験群 II
	親化合物 [I] 単回経口投与 (1.0 mg/kg 体重)	
血漿中薬物濃度曲線下面積 : AUC _(0-t) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)	4.75	
第一相に基づく消失半減期 : T _{1/2} (第一相) (hr)	0.36	
第二相に基づく消失半減期 : T _{1/2} (第二相) (hr)	35.72	
全身クリアランス : CL (ml/min)	0.72	
腎クリアランス : CL-R (ml/min)	0.55	
平均滞留時間 : MRT (hr)	12.34	
定常状態における分布容積 : Vss (l/kg)	2.82	
最高血漿中薬物相対濃度 : P-max	0.84	
最高血漿中薬物相対濃度到達時間 : T-max (hr)	1.16	

③ 排 泄 (表 3、試験群 I 及び II)

親化合物 [I] ラ
 ットに単回経口投与した結果、投与放射能の体外への排泄は 48 時間以内に
 ほぼ完了した。 親化合物 [I]

。低用量投与時の
 尿中放射能の大部分は投与 8 時間後までに回収され、糞中放射能の大半も投
 与 24 時間後までに回収された。

親化合物 [I] を高用量 (150 mg/kg 体重) でラットに単回経口投与した結果、
 低用量 (1 mg/kg 体重) 投与時と同様の排泄パターンが認められた。

表 3 : 糞尿中への排泄放射能の推移

試験群		試験群 I		試験群 III
被験物質 及び 投与方法		¹⁴ C 標識 [I] 単回経口		¹⁴ C 標識 [I] 単回経口
投与量		1.0 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重
試料	投与後経過 時間 (hr)	投与放射能に対する百分率 (累計値)		
尿	2	15.55		
	4	39.09		5.25
	6	56.47		
	7			
	8	68.47		16.26
	24	76.71		46.75
	32	77.03		
	48	77.29		74.16
	72			
糞	24	20.83		6.75
	48	21.37		19.73
	72			
計		98.66		93.92

④ 臓器/組織内分布 (表 4、試験群 I 及び II)

親化合物 [I] ラ
 ットに単回経口投与した結果、投与 48 時間後の屠殺時の動物体 (胃腸管を
 除く) - 残存放射能は何れも投与放射能の 1% 未満であった。

親化合物 [I] の低用量 (1.0 mg/kg 体重) 投与後の臓器/組織内相対濃度 P は、
 動物体 (胃腸管を除く) と比較して大部分の臓器及び組織で低く、肝臓、腎
 臓、肺及び皮膚で同等又は高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4：投与 48 時間後の臓器/組織における相対濃度 P

試験群		試験群 I	試験群 II	試験群 III
被験物質		¹⁴ C 標識 [I]		¹⁴ C 標識 [I]
投与方法及び投与量		単回経口 (1.0 mg/kg 体重)		単回経口 (150 mg/kg 体重)
臓器 / 組織	赤血球	0.00330		
	脾臓	0.00492		
	胃・腸管	0.00328		0.11658
	肝臓	0.00866		
	腎臓	0.01107		
	精巣	0.00133		
	筋肉	0.00212		
	骨	0.00235		
	心臓	0.00390		
	肺	0.01246		
	脳	0.00065		
	皮膚	0.02496		0.04269
	カーカス	0.00371		0.01815
	腎脂肪	0.00247		
	血漿	0.00506		
	動物体 (胃・腸管を除く)	0.00850 [0.85%]		0.02342 [2.09%]

括弧 [] 内の数値は、投与放射能に対する百分率を示す。

⑤ 代謝 (表 5、試験群 I 及び II)

尿及び糞に共通して認められた代謝物として、未変化の親化合物 [I]、

が認められた。また尿からは、
も認められた。尿に認められた

¹⁴C 標識 [I] を高用量 (150 mg/kg 体重) で単回経口投与後に、尿中から
で認められた。なお

と結論することでは
きなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5：各試験群（Ⅰ、Ⅱ及びⅣ）における代謝物

試験群	試験群Ⅰ								
被験物質	¹⁴ C 標識 [Ⅰ]								
投与量	単回経口投与 (1 mg/kg体重)								
試料	尿		糞						
採取時間	0~4	4~24	0~24						
親化合物 [Ⅰ]	14.03	11.08	4.29						

(表中の数値は、各採取区間における尿又は糞中放射能に対する%)

(2)

(3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

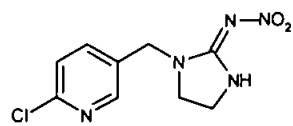
(4) 代謝経路

^{14}C 標識 [I] をラットに低用量 (1 mg/kg 体重) 単回経口投与した場合、

本試験結果を基に、動物体内における推定代謝経路を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

推定代謝経路



親化合物 [1]

1. 動物における動態と代謝試験

(6) [¹⁴C] イミダクロプリド : ラットにおける代謝

(代謝資料 No.6)

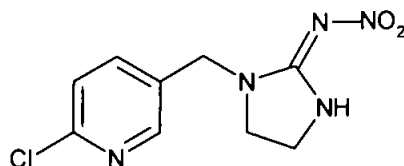
試験機関 :

報告書作成年月日 : 1991 年 1 月 11 日 [GLP 対応]

供試標識化合物

化学名 : 1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造 :



* : 標識部位

標識 : [¹⁴C] 標識イミダクロプリド [I]

比放射能 : 4.6 MBq/mg (124 μCi/mg)

放射化学的純度 : %

標識位置の設定理由 :

【方法】

供試動物

ウィスター系雌雄ラット、体重 約 200 g

試験方法

用量設定根拠

高低二用量を設定し、低用量は無作用量と考えられる 1mg/kg 体重とした。高用量は、代謝資料 No.5 における高用量 (150 mg/kg 体重) に合わせた。

投与及び試験方法

¹⁴C 標識 [I] を、低用量の場合は生理食塩水に、また高用量の場合は 0.5% トラガカント溶液に溶解して投与液を調製した。

本試験では、表 1 に示す試験群を設けた。

¹⁴C 標識 [I] の単回投与後、糞尿及び血漿の放射能を経時的に測定し、投与 48 時間後に屠殺した (試験群 I に関し、血漿中放射能の測定は行わなかった)。屠殺後、動物体及び所定の臓器/組織中の放射能を測定した。また、糞尿中の代謝物を同定/定量した。

表 1：試験群及び各試験群における調査項目

試験群	投与方法 及び回数	用量	動物数	採取試料	採取時間 (投与後時間, hr)
呼気排泄試験					
試験群 I	単回経口	低用量 (1.0 mg/kg体重)	雄 5 匹	呼気	0~48
				尿	
				糞	
				動物体	48
ADME 及び薬物動態試験					
試験群 II	単回経口	低用量 (1.0 mg/kg体重)	雌雄 各 5 匹	尿	2, 4, 6, 8, 24, 32, 48
				糞	24, 48
				血漿	0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32, 48
				臓器/組織*	48
試験群 III	単回経口	高用量 (150 mg/kg体重)	雄 5 匹	尿	試験群 II に同じ
				糞	
				血漿	
				臓器/組織*	

*：赤血球、血漿、脾臓、胃腸管、肝臓、腎臓、脂肪、精巣、卵巣、子宮、筋肉、骨、心臓、肺、脳、皮膚、カーカス

【結果】

1. 吸収及び排泄（表 2 及び表 3）

呼気排泄試験の結果、呼気中に認められた放射能は投与放射能の 0.111% であり、呼気を介した排泄は無視しうるものであった。

ADME 及び薬物動態試験では、用量又は性別に係わらず投与放射能の約 90% が尿から回収され、吸収率は 90% 以上であると示唆された。別に実施した [メチレン-¹⁴C] 標識 [I]（代謝資料 No.2）の試験における吸収率は 95% 以上であったこと、及び血中放射能濃度曲線が本試験の結果と同様であったことから、本試験でも吸収率は 95% 以上と推定された。

単回投与 48 時間後までに、投与放射能の大部分は体外に排泄された。排泄パターンは各試験群の排泄パターンで非常に類似し、尿が主排泄経路であった。単回経口投与後の放射能の尿中排泄は、低用量（1.0 mg/kg 体重）群では投与後約 24 時間内にはほぼ終了する一方、高用量（150 mg/kg 体重）群では投与後約 48 時間まで継続した（図 1）。糞排泄は用量及び性別を問わず少量であり、糞中に排泄された放射エネルギーは投与量の約 8% 以下であった（表 2）。

別に実施した [^{14}C] 標識 [I] の試験 (代謝資料 No.2) で、糞中放射能の大部分が胆汁に排泄されていたことから、本試験でも先の試験と同様に糞中放射能の大部分が吸収後胆汁を経て糞に排泄されたと推定された。

表 2 : 投与放射能の回収率

試験群	呼気排泄試験	ADME 及び薬物動態試験		
	試験群 I	試験群 II		試験群 III
投与方法	単回経口投与	単回経口投与		単回経口投与
投与量	1 mg/kg体重	1 mg/kg体重		150 mg/kg体重
性別	雄	雄	雌	雄
呼気 (0~48hr 累積値)	0.111	/		
尿 (0~48hr 累積値)	88.20	89.88	93.79	90.69
糞 (0~48hr 累積値)	11.24	8.44	6.30	7.50
胃腸管	0.05	0.06	0.04	0.12
動物体 (除く胃腸管)	0.84	0.94	0.59	1.02
回収率	100.44	99.32	100.72	99.33

表 3 : 尿/糞中への放射能排泄

試験群		ADME 及び薬物動態試験		
		試験群 II		試験群 III
投与方法		単回経口投与		単回経口投与
投与量		1 mg/kg体重		150 mg/kg体重
試料及び採取時間\性別		雄	雌	雄
尿	0~ 2 hr	12.94	14.75	2.07
	0~ 4 hr	41.31	39.41	9.97
	0~ 6 hr	63.74	58.12	21.16
	0~ 8 hr	76.32	70.10	31.29
	0~24 hr	88.80	92.59	75.76
	0~32 hr	89.44	93.41	83.85
	0~48 hr	<u>89.88</u>	<u>93.79</u>	<u>90.69</u>
糞	0~24 hr	8.09	6.08	4.40
	0~48 hr	<u>8.44</u>	<u>6.30</u>	<u>7.50</u>
計	0~48 hr	<u>98.32</u>	<u>100.09</u>	<u>98.19</u>

2. 血漿中放射能濃度の経時的推移 (表 4、図 1)

低用量(1 mg/kg体重)を単回経口投与したラットの血漿中放射能濃度の最高値は、雄で投与 1 時間後(相対濃度 P: 約 0.94)及び雌で投与 1.5 時間後(相対濃度 P: 約 0.89)に認められた。高用量(150 mg/kg体重)を単回経口投与したラット雄では、投与 4 時間後に血漿中放射能濃度の最高値(相対濃度 P: 約 0.39)となった。相対濃度(P)に基づき最高血漿中放射能濃度を比較した場合、低用量(1 mg/kg体重)を単回経口投与した雌雄の値(相対濃度 P: 雄: 約 0.94 及び雌: 約 0.89)は同等であり、一方、高用量(150 mg/kg体重)を投与したラット雄では低用量投与の雄と比して有意に低い値(相対濃度 P: 約 0.39)を示した。この相対濃度 P の差から、高用量(150 mg/kg体重)投与時の胃腸管における放射能の吸収が遅延したと示唆された。

表 4: 血漿中放射能の経時的推移

試験群	ADME 及び薬物動態試験					
	試験群 II				試験群 III	
投与方法	単回経口投与				単回経口投与	
投与量	1 mg/kg体重				150 mg/kg体重	
採取時間 (hr) \ 性別	雄		雌		雄	
	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)
0.05	0.15365	0.15483	0.13514	0.13453	0.03170	4.8825
0.10	0.50897	0.51126	0.39635	0.39542	0.11795	18.2107
0.20	0.73062	0.73275	0.60264	0.60089	0.19153	29.5936
0.40	0.91333	0.91601	0.81765	0.81460	0.25689	39.6817
1	0.93585	0.93912	0.88090	0.87772	0.28643	44.2494
1.5	0.92166	0.92964	0.88553	0.88230	0.31747	49.0786
2	0.84634	0.84895	0.86266	0.85991	0.35332	54.5430
3	0.70528	0.70734	0.76322	0.76085	0.38986	60.1854
4	0.56391	0.56536	0.64323	0.64103	0.39355	60.7871
6	0.30205	0.30264	0.43703	0.43556	0.38829	60.0518
8	0.16497	0.16524	0.29779	0.29648	0.37592	58.1858
24	0.01192	0.01194	0.01401	0.01399	0.07367	11.3578
32	0.00994	0.00996	0.00964	0.00962	0.06816	10.4630
48	0.00616	0.00619	0.00628	0.00627	0.01271	1.9528

換算濃度 (C) の単位: $\mu\text{g/g}$

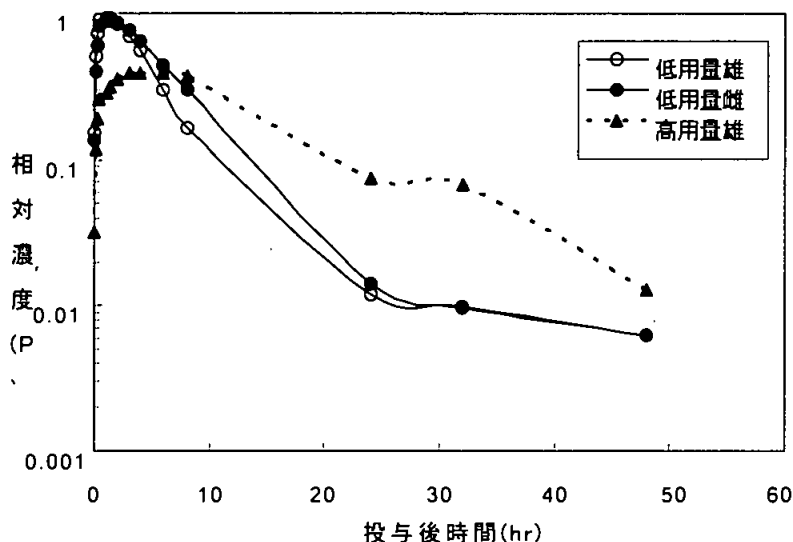


図1 血中放射能濃度曲線

3. 薬物動態パラメーター (表5、図1)

低用量 (1 mg/kg体重) を単回経口投与したラットの消失半減期 ($t_{1/2}$) は、21.34 時間 (雌) ~24.89 時間 (雄) であった。一方、高用量 (150 mg/kg体重) を投与した雄の最終消失半減期 ($t_{1/2}$) は短く、9.04 時間と算出された。

しかしながら高用量 (150 mg/kg体重) を投与した雄では、低用量を投与した雄と比して「血漿中最高相対濃度 (P-max) までの到達時間 (T-max)」が遅く、また P-max 近辺の濃度がしばらく持続した。従って、中心コンパートメント (血漿) における平均滞留時間 (MRT) は、低用量 (1 mg/kg体重) 投与群 (雄: 9.00 時間) と比して高用量 (150 mg/kg体重) 投与群 (雄: 14.25 時間) が長かった。

これら薬物動態パラメータに用量間で差が認められたことは、高用量 (150 mg/kg体重) 投与時の胃腸管における放射能の吸収が遅延したためと考えられた。

その他の薬物動態パラメーターは雌雄及び用量間に差は認められなかった。排出パラメーター (CL、CL_R) からも、血漿そして体内からの放射能の排泄が速やかであると示された。

表 5：各試験群における雄及び雌ラットの血漿中及び全血中薬物動態パラメーター

試験群	ADME 及び薬物動態試験		
	試験群 II		試験群 III
投与方法	単回経口投与		単回経口投与
投与量	1 mg/kg 体重		150 mg/kg 体重
薬物動学的パラメータ\性別	雄	雌	雄
P-max	0.94	0.89	0.39
T-max	1.00	1.50	4.00
AUC-Exp	5.461	6.515	6.888
AUC-Fit	5.690	6.710	7.078
t _{1/2}	24.89	21.34	9.04
CL	0.586	0.496	0.470
CL _R	0.552	0.480	0.439
MRT	9.00	8.56	14.25
V _{ss}	1.58	1.27	2.01

- Pmax : 血漿中最高相対濃度
 Tmax : 血漿中最高相対濃度への到達時間 (hr)
 AUC_i : 血漿濃度-時間曲線下面積 (hr)
 t_{1/2} : 消失半減期 (hr)
 CL : 総排泄クリアランス (mL/min)
 CL_R : 尿排泄クリアランス (mL/min)
 MRT : 平均滞留時間 (hr)
 V_{ss} : 定常状態における見かけの分布容積 (L/kg)

4. 分布 (表 6)

単回経口投与後 48 時間における各臓器/組織内濃度は何れも低く、用量及び雌雄間に差は認められなかった。中心コンパートメントとしての血漿の相対濃度 (P) は 0.006 であり、大部分の臓器/組織の相対濃度 (P) は血漿と同等又はそれ以下であった。肝臓、腎臓、脂肪組織 (雄のみ)、肺及び皮膚の相対濃度 (P) は、血漿と比して高かった。

表 6：屠殺時の臓器及び組織における放射能の分布（投与 48 時間後）

試験群	ADME 及び薬物動態試験					
	試験群Ⅱ				試験群Ⅲ	
投与方法	単回経口投与				単回経口投与	
投与量	1 mg/kg体重				150 mg/kg体重	
臓器及び組織\性別	雄		雌		雄	
	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)	相対濃度 (P)	換算濃度 (C)
赤血球	0.00531	0.00544	0.00469	0.00475	0.00521	0.84137
血漿	0.00571	0.00585	0.00609	0.00617	0.00619	1.00368
脾臓	0.00798	0.00818	0.00617	0.00626	0.00839	1.29716
胃腸管	0.00535	0.00548	0.00408	0.00413	0.01288	2.20418
肝臓	0.04189	0.4290	0.01802	0.01826	0.02864	4.65107
腎臓	0.01642	0.01682	0.01018	0.01032	0.01239	2.00632
脂肪	0.01179	0.01207	0.00350	0.00355	0.00872	1.67722
精巣	0.00348	0.00356			0.00302	0.48894
卵巣					0.00837	0.00848
子宮					0.00847	0.00858
筋肉	0.00343	0.00351			0.00256	0.00260
骨	0.00454	0.00464	0.00389	0.00395	0.00562	0.92488
心臓	0.00547	0.00559	0.00443	0.00449	0.00646	1.04712
肺	0.02259	0.02308	0.01377	0.01397	0.01799	2.89533
脳	0.00099	0.00102	0.00086	0.00087	0.00100	0.16318
皮膚	0.02008	0.02057	0.01123	0.01140	0.02464	4.04601
カーカス	0.00548	0.00563	0.00411	0.00416	0.00606	0.99143

換算濃度 (C) の単位：μg 当量/g

5. 代謝 (表 7)

糞中に排泄された放射エネルギーが投与放射能に対して 6.3~11.2%と少量であったため、糞中代謝物の同定/定量を行わなかった。

尿中から、未変化の親化合物 [I]、

が認め

られた。

主たる尿中代謝物は、

。高用量投与群の雄では、
となり、

と示された。

表 7：各試験群における尿中代謝物の生成量

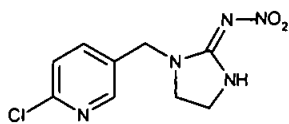
試験群	ADME 及び薬物動態試験		
	試験群 II		試験群 III
投与方法	単回経口投与		単回経口投与
投与量	1 mg/kg体重		150 mg/kg体重
代謝物\性別	雄	雌	雄
親化合物 [I]	6.9	16.5	14.2

(表中の数値は、尿中放射エネルギーに対する%)

6. 代謝経路

本試験での結果及び [^{14}C] 標識 [I] を用いた結果に基づき、ラットにおける推定代謝経路を次頁に示す。

ラットにおける推定代謝経路



親化合物 [1]

2. 植物体内運命に関する試験

(1) イミダクロプリドのなす及び稲における代謝

(代謝資料No.7)

試験機関：

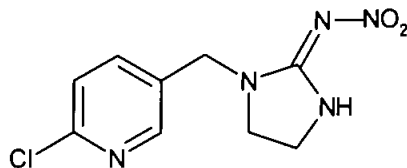
報告書作成年月日：1988年12月15日

申請者注：本試験では、各種植物体内運命試験の実施に先立ちイミダクロプリド [I] の吸収移行性及び代謝パターンを予め検討するために行われた予備試験である。

供試標識化合物

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[^{14}C] イミダクロプリド [I]

比放射能：5.58 MBq/mg (150.7 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

【方法】

1. 供試植物、栽培方法

稲（4葉期の苗又は播種13日後の苗）及びなす（4～5葉期）を用いて水耕栽培した。栽培は、なす及び稲ともガラス温室の自然光条件下で行い、稲（4葉期の苗）には朝夕の補光を行った。

2. 試験群及び薬剤処理

本試験では、各供試作物につき下表に示す複数の試験群を設けた。

なすの物質収支及び分画試験群では、本葉（表又は裏面）に ^{14}C 標識 [I] エタノール溶液を植物の所定部位に塗布又は水耕液に添加混合した。またオートラジオグラフ [ARG] 試験群として、 ^{14}C 標識 [I] エタノール溶液の所定量を所定の部位に塗布又は水耕液に混和した。

稲では、なすと同様に物質収支及び分画試験群及び ARG 試験群を設けた他、代謝物分離試験群も設けた。

試験群の内訳

作物	試験群	処理部位	処理方法	[I] の処理量
なす	物質収支及び 分画試験	本葉（表面又は裏面）	塗布	0.002 mg
		水耕液	添加	0.015 mg
	オートラジオグラフ (ARG) 試験	本葉(表面又は裏面)、茎又は葉柄	塗布	0.002 mg
		水耕液	添加	0.015 mg
稲	物質収支及び 分画試験	葉身（表裏両面）	塗布	0.002 mg
		水耕液	添加	0.015 mg
	オートラジオグラフ (ARG) 試験	葉身、葉鞘	塗布	0.0003 mg
		水耕液	添加	0.005 mg
	代謝物分離試験	葉身	塗布	0.002 mg
		水耕液	添加	0.004 mg

3. 試料採取／抽出／放射能測定

物質収支及び分画試験（なす及び稲）：

物質収支試験：処理後 1 日、2 日、4 日及び 8 日後に各植物体を採取した。

塗布処理を行った植物では、採取日に処理葉及び根をそれぞれエタノール及び水で洗浄した。試料として、エタノール洗浄液、地上部（洗浄後の葉 又は その他地上部）、根及び水耕液（根の水洗液を含む）を得た。

水耕液処理を行った植物では根を水洗し、試料として地上部、根及び水耕液（根の水洗液を含む）を得た。固体試料は何れも乾燥させた。

試料中の放射能測定として、液体試料は液体シンチレーションカウンター (LSC) により直接測定し、固体試料は燃焼後に LSC により測定した。

分画試験：処理 8 日後に採取し、物質収支試験と同様に試料（塗布処理：エタノール洗浄液、地上部、根及び水耕液、水耕液処理：地上部、根及び水耕液）を得た。乾燥させた固体試料をメタノール/水混液で摩砕抽出（なす）又は超音波/振とう抽出（稲）した。抽出液からメタノールを除去して得た水層及び水耕液をジクロロメタンで液液分配し、ジクロロメタン層（有機溶媒可溶画分）と水層（水溶性画分）に分画した。エタノール洗浄液、ジクロロメタン層を薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析し、親化合物 [I] の含有量を測定した。

オートラジオグラフ試験（なす及び稲）：

処理後 1 日及び 8 日に各植物を採取し、X 線フィルムと重ね合わせてオートラジオグラムを作成した。

代謝物分離試験（稲）

処理 7 日後に採取し、上述の分画試験試料と同様に抽出処理を行った。エタ

ノール洗浄液（塗布処理のみ）、ジクロロメタン層及び水層を合わせて濃縮し、ヘキサンによる洗浄を行った。洗浄後、水層を濃縮後にメタノールに溶解させ、TLCによる想定代謝物とのコクロマトグラフィーに供した。

【結果】

1. 物質収支（表1及び表2）

物質収支試験で得られた物質収支を、表1（なす）及び表2（稲）に示す。結果として、[I]の両植物における吸収・移行挙動は同様であると認められた。

なす：なすの葉に塗布処理（表面又は裏面）を行った場合、処理放射能の大部分は塗布葉から回収された。このことから、葉面処理された[I]のなす他部位への移行は限定的であると考えられた。洗浄後の葉の放射エネルギーは、葉の表面塗布では経時的に増加（処理1日後：処理放射能の28.4%、8日後：同55.4%）し、一方、裏面処理では試験期間を通じて変化しなかった（処理放射能の25.0~35.2%）。水耕液に添加処理したなすでは、経時的に植物体内から回収される放射エネルギーが増加した（処理1日後：処理放射能の5.7%〔地上部：5.2%、根：0.5%〕、8日後：同39.0%〔地上部：36.8%、根：2.2%〕）。植物体内の放射エネルギーは、その大部分が地上部から回収された。根から回収された放射エネルギーは微量であり、試験期間を通じて処理放射能の0.5~2.2%であった。

表1：なすにおける物質収支

表中の数値は、処理放射能に対する%

処理後日数	1日			2日			4日			8日		
	塗布（葉）		添加	塗布（葉）		添加	塗布（葉）		添加	塗布（葉）		添加
	表面	裏面		表面	裏面		表面	裏面		表面	裏面	
塗布葉（計）	95.6	95.2	—	99.7	97.7	—	89.1	96.8	—	85.6	97.3	—
洗浄液	67.2	60.0	—	83.9	72.7	—	34.8	63.0	—	30.2	66.1	—
洗浄後の葉	28.4	35.2	—	15.8	25.0	—	54.3	33.8	—	55.4	31.2	—
地上部(*)	0.1	0.2	5.2	0.7	0.6	10.2	1.0	0.4	20.6	1.4	0.4	36.8
根	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	0.8	<0.1	<0.1	1.2	<0.1	0.1	2.2
水耕液	0.2	0.2	91.8	0.2	0.7	89.4	<0.1	0.1	76.1	<0.1	<0.1	62.0
総回収放射能	95.9	95.6	97.5	100.6	99.0	100.4	90.1	97.3	97.9	87.0	97.8	101.0

(*)：塗布処理の場合は、塗布葉を除く。

稲：稲でも、葉面塗布された放射エネルギーの移行は限られていた。塗布処理した放射エネルギーの大部分が処理部位から回収され、他の部位から回収された放射エネルギーは微量であった。洗浄後の葉の放射エネルギーは経時的に増加した（処理1日後：処理放射能

の7.2%、処理8日後：同23.9%)。水耕液に添加処理を行った稲では、なすと比較して緩やかではあるが、経時的に植物体から回収される放射能が増加した(処理1日後：処理放射能の0.9%〔地上部：0.7%、根：0.2%〕、8日後：同11.3%〔地上部：10.6%、根：0.7%〕)。なすと同様に稲植物体内の放射能は、その大部分が地上部から回収された。根から回収された放射能は微量であり、試験期間を通じて処理放射能の0.2~0.7%であった。

表2：稲における物質収支

表中の数値は、処理放射能に対する%

処理後日数	1日		2日		4日		8日	
	葉身塗布	添加	葉身塗布	添加	葉身塗布	添加	葉身塗布	添加
塗布葉(計)	100.8	—	99.1	—	97.2	—	92.9	—
洗浄液	93.6	—	89.3	—	83.4	—	69.0	—
洗浄後の葉	7.2	—	9.8	—	13.8	—	23.9	—
地上部(*)	<0.1	0.7	0.1	1.5	0.2	3.1	0.5	10.6
根	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.4	<0.1	0.7
水耕液	<0.1	96.9	<0.1	97.0	<0.1	94.3	0.1	80.1
総回収放射能	100.8	97.8	99.2	98.7	97.4	97.8	93.5	91.4

(*)：塗布処理の場合は、塗布葉を除く。

2. オートラジオグラフ

葉面塗布したなす及び稲では、放射能分布を示すフィルムの黒化が処理葉の周辺部又は先端部に集中しており、その他の部位への移行はごく僅かであった。また、茎/葉柄(なす)及び葉身/葉鞘(稲)に塗布した場合、なすの黒化は主として上位の部分に認められ、稲でも先端部への集中が顕著であった。これらの結果から、地上部に処理された[I]は植物体内に浸透し、上方移行が顕著であると考えられた。水耕液に添加処理したなす及び稲では、処理1日後に植物体全体に黒化が認められ、移行が速やかであることが認められた。処理8日後では、葉の周辺部(なす)及び葉身頂端部(稲)に黒化が強く認められ、[I]は求頂的移行性を示すと考えられた。

3. 分画試験(表3及び表4)

なす及び稲を用いた分画試験の結果をそれぞれ表3及び表4に示す。

なすの分画試験(葉面塗布処理)では、洗浄液から処理放射能の33%(表面)及び63%(裏面)が回収され、物質収支試験の洗浄液からの回収放射能(表面:30.2%、裏面:66.1%)と同様であった。洗浄液放射能に占める未変化の親化合物[I]の割合は、葉の表面塗布処理で24.1%であったのに対し、裏面塗布処理では86.2%であり、この差は光分解(光の強さ:表面>裏面)に起因するものと考えられた。

表 3：なす分画試験

処理後日数	8 日		
処理方法	塗布 (葉)		添加
	表面	裏面	
洗浄液(*)	33	68	/
画分 (計)	100.0 %	100.0 %	
親化合物 [I]	24.1 %	86.2 %	
水溶性画分	75.9 %	13.8 %	
有機溶媒可溶画分	0.0 %	0.0 %	
未抽出性残留	0.0 %	0.0 %	
地上部(洗浄後の葉を含む)(*)	46	27	32
画分 (計)	100.0 %	100.0 %	100.0 %
親化合物 [I]	7.6 %	15.8 %	40.3 %
有機層	37.7 %	40.2 %	28.4 %
水性層	41.3 %	38.1 %	29.4 %
非抽出性残留	13.4 %	5.9 %	1.9 %

(*)：数値は処理放射能に対する%。

表 4：稲分画試験

処理後日数	8 日	
処理方法	塗布 (葉身)	添加
洗浄液(*)	74	/
画分 (計)	100.0 %	
親化合物 [I]	42.8 %	
水溶性画分	57.2 %	
有機溶媒可溶画分	0.0 %	
未抽出性残留	0.0 %	
地上部(洗浄後の葉を含む)(*)	22	32
画分 (計)	100.0 %	100.0 %
親化合物 [I]	13.6 %	40.3 %
有機層	32.6 %	28.4 %
水性層	22.8 %	29.4 %
非抽出性残留	31.0 %	1.9 %

(*)：数値は処理放射能に対する%。

4. 稲における代謝物 (表 5)

葉身塗布及び水耕液に添加した稲において、認められた代謝物の生成量を表 5 に示す。

検出された代謝物の種類及び生成量に、処理方法間の差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5： 稲における代謝物生成量

	抽出放射能に対する%	
	塗布 (葉身)	添加

2. 植物体内運命に関する試験

(2) イミダクロプリドの稲における代謝一箱施用

(代謝資料No.8)

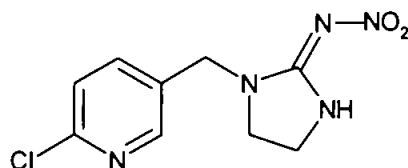
試験機関：

報告書作成年月日：1991年1月7日

供試標識化合物

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[メチレン-¹⁴C] イミダクロプリド [I]

比放射能：5.58 MBq/mg (150.68 μCi/mg)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

【方法】

1. 供試植物及び栽培土壌

稲（品種：コシヒカリ）を沖積水田土壌で栽培した。稲の栽培は温室内で行い、給水と雑草防除は適時実施した。

2. 試験群

本試験では、表1に示す4試験群を設けた。

表1：試験群の概略

試験群	目的	処理量		採取部位	採取日 (処理後日数)
		(kg 有効成分/ha)			
試験群1	放射性標識 [I] を処理した稲(青刈り)における残留成分の定性/定量	通常量	0.32	青刈り	65日
試験群2	放射性標識 [I] を処理した収穫期稲における残留物の定性/定量	通常量	0.32	稲藁、玄米、 籾殻、枝梗	124日
試験群3	放射性標識 [I] の過剰量を施用した稲における残留物の定性/定量	4倍量	1.26	稲藁、玄米、 籾殻、枝梗	124日
試験群4	非標識 [I] を処理した収穫期の稲における代謝物の単離及び同定	50		青刈り	65日
				稲藁	124日

3. 薬剤処理

放射性標識 [I] 処理試験 (試験群 1~3) : 放射性標識 [I] のアセトン溶液を栽培容器 (ワグナーポット、1/2000a、高さ 30cm) の土壤に所定処理量となるように添加し、その後稲幼苗を移植して湛水状態 (湛水深: 2cm) とした。

非標識 [I] 処理試験 (試験群 4) : 非標識 [I] の粒剤を栽培容器 (プラントボックス、1/400a、高さ 38cm) 土壤に混和し、湛水状態 (湛水深: 2cm) とし、て稲幼苗を移植した。

4. 試料の採取、抽出及び分画

各試験群において、表 1 に示した各部位を採取した。

抽出及び分画を行った採取部位は、青刈り (試験群 1) 、稲藁 (試験群 2、3 及び 4) 、玄米 (試験群 2 及び 3) のみであり、他の採取部位 (青刈り - 試験群 4、籾殻及び枝梗 - 試験群 2 及び 3) については行わなかった。

青刈り (試験群 1) : メタノール及びメタノール/酢酸エチル混液 (2/1) で順次摩砕抽出 (通常抽出) し、各抽出物を混合した (可溶性画分) 。

可溶性画分を n-ヘキサン次いでジクロロメタンで抽出し、有機相 (n-ヘキサン相及びジクロロメタン相) と水相に分割した。有機相 (n-ヘキサン相) は含まれる放射能が少なかったため廃棄した。水相を XAD-4 カラム (溶出液: メタノール) で精製した。得られた有機相 (ジクロロメタン相) と XAD-4 カラムからのメタノール溶出液を薄層クロマトグラフィー (TLC) 及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に供試した。

通常抽出後の未抽出画分は、① メタノール還流抽出、② リグニン抽出及び③ 塩基性メタノール抽出処理による苛酷抽出を順次行い、各抽出物を TLC 及び HPLC に供試した。

稲藁 (試験群 2 及び 3) : 一夜浸漬処理した試料を 80%アセトニトリル及びアセトニトリル/酢酸エチル混液 (2/1) で順次摩砕抽出 (通常抽出) し、可溶性画分と未抽出画分を得た。

可溶性画分は青刈りと同様に分画し、有機相 (ジクロロメタン相) 及び水層の XAD-4 メタノール溶出液を得た。得られたジクロロメタン相と XAD-4 カラムからのメタノール溶出液を TLC 及び HPLC に供試した。

試験群 2 の未抽出画分のみについて、青刈りと同じ苛酷抽出を順次行い、各抽出物を TLC 及び HPLC に供試した。

一方試験群 3 の未抽出画分について、① 酢酸ナトリウム、② リン酸一水素カリウム、③ 炭酸ナトリウム 又は④ 水酸化ナトリウム/メタノール混液 (2/3) によるいずれかの攪拌苛酷抽出を行った。これら抽出液を混合して濃縮乾固し、水に溶解させエタノールで脱塩した。遠心分離により上澄みを集

め、HPLC に供試した。

玄米（試験群 2 及び 3）：稲藁と同様に通常抽出処理を行い、可溶性画分と未抽出画分を得た。

可溶性画分は青刈り及び稲藁と同様に分画し、ジクロロメタン相及び XAD-4 カラムからのメタノール溶出液を得た。ジクロロメタン相は n-ヘキサン/アセトニトリル混液（1/1）で液液分配した。液液分配で得られた下層のアセトニトリル相及びメタノール溶出液を TLC 及び HPLC に供試した。

未抽出画分は試験群 3 のみについて再分画を行い、① 粗アミノ酸画分、② 粗アミノ酸画分、③ 粗蛋白質画分及び④ 粗澱粉画分に分けた。粗蛋白質画分及び粗澱粉画分は、それぞれグルテリンの抽出及びアセチルグルコースへの糖化を行い、画分に取り込まれた放射能を測定した。

5. 稲藁中の代謝物の単離試験

試験群 3 及び試験群 4 の稲藁をそれぞれ上述の方法で抽出し、稲藁中の代謝物の単離及び精製した。

6. 放射エネルギーの測定、放射性成分の定量及び同定

液体試料中の放射エネルギーは液体シンチレーションカウンター(LSC)で、また、固体試料中の放射エネルギーはオキシダイザーで燃焼後、生じた $^{14}\text{CO}_2$ を LSC で測定した。

放射性成分の定量及び同定は、TLC 及び HPLC にて行い、またガスクロマトグラフ/マススペクトロメトリー（GC/MS）及び核磁気共鳴スペクトロメトリー（ $^1\text{H-NMR}$ ）も適用した。

【結果】

1. 総放射能残留 (TRR) 及び放射能の移行率 (表 2)

通常量 (0.32 kg有効成分/ha) を処理した青刈り (処理 65 日後採取) では、処理量の 4.02% が植物体に移行し、その TRR は湿重量に基づく 0.378 mg/kg、乾重量に基づく 1.411 mg/kg であった。また、通常量を処理した収穫期 (処理 124 日後採取) の稲では、処理量の 4.37% が地上部全体に移行し、その大部分は稲藁に存在した。稲藁に移行した処理量は 4.29% (1.314 mg/kg) であった。通常量を処理した青刈り及び稲藁の残留量を、乾重量に基づいて比較すると概して差は認められなかった。

4 倍過剰量 (1.26 kg有効成分/ha) を処理した収穫期の稲では、稲藁に処理量の 6.86% が移行し、TRR は 8.530 mg/kg であった。4 倍過剰量を処理した稲の稲藁を除く他の部位 (玄米、籾殻、枝梗) における吸収率は、通常量を処理した稲と比して差は無かったが、TRR では約 4 倍の程度で高かった。

玄米の TRR は、通常量処理及び 4 倍過剰量処理とも稲藁の 1/100 以下に過ぎず、通常量処理で 0.014mg/kg、4 倍過剰量処理で 0.064mg/kg であった。

表 2 : 植物体の吸収率及び総残留量

試験群	処理量 (kg 有効成分/ha)	採取日 (処理後経過日数)	採取部位	植物体の吸収率 (処理量の%)	TRR (mg/kg)
1	0.32	65	青刈り	4.02	0.378 [1.411]
2	0.32	124	稲藁	4.29	1.314
			玄米	0.03	0.014
			籾殻	0.05	0.094
			枝梗	<0.01	0.038
			(地上部全体)	(4.37)	—
3	1.26	124	稲藁	6.86	8.530
			玄米	0.03	0.064
			籾殻	0.06	0.402
			枝梗	<0.01	0.145
			(地上部全体)	(6.95)	—

[] 内は乾重量に基づいた総残留量

2. 抽出効率 (表 3)

青刈り及び稲藁中の放射能は、通常量処理及び 4 倍量処理とも 60% 以上が抽出 (可溶性) された。青刈り及び稲藁から可溶性画分として抽出された放射能は、主に水相に分布 (回収放射能の 38.1~43.6%) し、次いでジクロロメタン相に分布 (同 15.1~16.3%) した。

玄米では、対照的に総残留量の大部分が未抽出画分 (回収放射能の 68.9~72.4%) であった。抽出された放射能 (可溶性画分) は主にジクロロメタン相に分布 (回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

収放射能の 15.1～15.4%) し、次いで水相に分布された (同 10.7～14.3%) 。
青刈り、稲藁及び玄米を通じ、n-ヘキサン相に分布された放射能は痕跡量であった。

表 3：抽出効率

試験群及び処理量	試験群 1 (通常量)	試験群 2 (通常量)		試験群 3 (4 倍過剰量)	
採取日 (処理後経過日数)	65 日	124 日		124 日	
採取部位	青刈り	稲藁	玄米	稲藁	玄米
可溶性画分	64.2	60.3	31.2	67.4	27.7
n-ヘキサン相	1.3	1.3	0.6	2.2	1.9
ジクロロメタン相	20.7	15.4	16.3	27.1	15.1
水相 (メタノール溶出液)	42.2	43.6	14.3	38.1	10.7
未抽出画分	35.9	39.8	68.9	32.6	72.4
合計回収率	102	94	98	92	96

表中の数値は対合計回収率%

3. 代謝物の同定

稲の青刈り/稲藁及び玄米中の代謝物として、親化合物 [I] の他、

が認められた。

4. 通常量を処理した稲における代謝物の分布 (表 4、表 5 及び表 6)

玄米 (表 4)

玄米中の代謝物に、処理量 (通常量又は 4 倍過剰量) による
は認められなかった。

玄米の未抽出画分は、通常量処理及び 4 倍過剰量処理でそれぞれ 68.9%TRR
(0.010 mg/kg) 及び 72.4%TRR (0.046 mg/kg) であった。

表 4：代謝物の分布（玄米、試験群 2～3）

		試験群 2（通常量）		試験群 3（4 倍過剰量）	
		玄米（処理 124 日後）		玄米（処理 124 日後）	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
可溶性 画分					
未抽出 画分					
合計		100	0.014	100	0.064

青刈り及び稲藁（通常量処理）（表 5）

通常量を処理した青刈り及び稲藁の代謝物に、
認められなかった。

主要代謝物として未変化の親化合物 [I]

が認められた。

主要代謝物では

認められた。未変化の親化合物
[I] は青刈りで 9.1%TRR (0.034mg/kg) 及び稲藁で 8.7%TRR (0.114 mg/kg)
認められた。

抽出（通常及び苛酷抽出）後の未抽出残留は、
であった。

表 5：代謝物の分布（青刈り及び稲藁：通常量処理）

	試験群 1 (通常量)				試験群 2 (通常量)			
	青刈り(処理 65 日後)				稲藁 (処理 124 日後)			
	%TRR			mg/kg (*)	%TRR			mg/kg (*)
	通常抽出	苛酷抽出	合計		通常抽出	苛酷抽出	合計	

N.A.：測定せず。(*)：TRR の合計値に対応する mg/kg。

稲藁（4 倍量処理）（表 6）

4 倍量処理の稲藁において、可溶性画分から認められた親化合物 [I] の量は、TRR の 10%を上回った。TRR の 32.6%に相当する未抽出画分を、① 酢酸ナトリウム、② リン酸一水素カリウム、③ 炭酸ナトリウム、④ 水酸化ナトリウム/メタノール混液（2/3）による攪拌苛酷抽出を行った。

表 6 : 代謝物の分布 (稲葉 : 4 倍量処理)

	%TRR

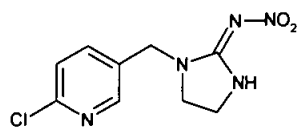
(a) : 少なくとも 9 成分を含む

4. 推定代謝経路

親化合物 [I] から

次頁に稲における推定代謝経路を示す

稲における推定代謝経路



親化合物 [1]

2. 植物体内運命に関する試験

(3) イミダクロプリドの稲における代謝 (粒剤水面施用)

(代謝資料No.9)

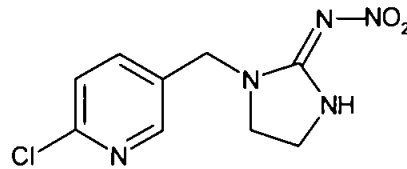
試験機関：

報告書作成年月日：1989年2月28日

供試標識化合物

化学名：1-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-ニトロイミダゾリジン-2-イリデンアミン

化学構造：



*：標識部位

標識：[⁻¹⁴C] イミダクロプリド [I]

比放射能：1.42GBq/mmol (38.5mCi/mmol)

放射化学的純度： %

標識位置の設定理由：

【方法】

1. 供試植物及び栽培土壌

供試植物として稲 (品種：コシヒカリ) を用いた。播種 22 日後に、ワグナーポット (1/2000a、土壌：沖積土壌) に移植 (3 本/ポット) し、播種 57 日後まで野外で生育させ、同 58 日後に温室に移入した。給水と雑草防除は適時実施し、水深の調節は一般的栽培条件に従った。

2. 薬剤処理及び試料採取

放射性標識 [I] を用いて有効成分を 1% 含む粒剤を調剤し、施用量 0.5 kg 有効成分/ha で播種 66 日後に水面施用 (処理) した。処理 79 日後に、地際部で株を切断して稲地上部と土壌を採取した。採取した稲地上部と土壌は、穀粒、藁、根及び土壌に分割した。穀粒を脱穀して玄米と粃殻にし、更に玄米は精米して白米と糠に分けた。

3. 植物試料の抽出

玄米：粉碎した玄米を 80% メタノールで一夜浸漬し、その後振とう抽出を行った。減圧条件下で濃縮した抽出液をジクロロメタンで液液分配を行い、有機可溶画分 (ジクロロメタン相) と水溶性画分に分けた。未抽出画分 (未抽出放射能) は計 3 種の細画分 (粗アミノ酸画分、粗蛋白質画分及び粗澱粉画分) に分けた。

藁： 粉碎した藁を玄米と同様に抽出し、有機可溶画分（ジクロロメタン相）と水溶性画分を得た。未抽出画分（未抽出放射能）は、計3種の細画分（複合画分、粗リグニン画分及び粗セルロース画分）に分画し、別途、酸（6N 塩酸）又はアルカリ（1N 水酸化ナトリウム）加水分解処理を行った。

4. 放射エネルギーの測定、放射性成分の定量及び同定

液体試料中の放射エネルギーは液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定した。固体試料（土壌を含む）中の放射エネルギーは、オキシダイザーで燃焼後、生じた $^{14}\text{CO}_2$ を LSC で測定した。

また水溶性画分は、クロマトグラフィーに先だってイオン交換（陰イオン交換及び陽イオン）カラム及び XAD-2 カラムにより精製した。陰イオン交換及び陽イオン交換で保持された放射エネルギーをそれぞれ塩基性及び酸性とし、両イオン交換で保持されなかった放射エネルギーを中性とした。

放射性成分の定性/同定及び定量は、TLC（リニアアナリザー）及び HPLC にて行い、核磁気共鳴スペクトロメトリー（ $^1\text{H-NMR}$ ）も適用した。

【結果】

1. 植物体の吸収及び各部位への移行/分布（表1）

親化合物 [I] の粒剤として水面施用した場合、収穫時に処理放射エネルギーの 80% が土壌から回収され、植物体からは処理放射エネルギーの僅か 4.49% が回収されたに過ぎず、植物体への移行量は少なかった。植物体部位への分布として、藁及び玄米からそれぞれ処理放射エネルギーの 3.96% (1.47 mg/kg) 及び 0.05% (0.036 mg/kg) が回収された。玄米中の放射エネルギーは、糠/白米に 1/4 の比で分布した。未回収放射エネルギー（処理放射エネルギーの 15.49%）は、揮散又は放射性二酸化炭素となり消失したと考えられた。

表1：各部位への放射エネルギーの分布

部位	処理放射エネルギーに対する%	残留量 (mg/kg)
玄米	0.05	0.036
(糠)	(0.01)	(0.062)
(白米)	(0.04)	(0.029)
藁	3.96	1.47
籾殻	0.08	0.208
根	0.40	0.621
植物体 (計)	4.49	—
土壌	80.02	0.242
未回収放射エネルギー	15.49	—
合計	100.00	

2. 玄米における代謝物の分布（表2）

玄米では、主要代謝物として有機可溶画分から未変化の親化合物 [I] が認めら

れた。親化合物 [I] の量は、玄米の総放射能残留量 (TRR) の 6.3% (0.002 mg/kg) であった。

表 2：玄米中の代謝物生成量

	生成量		
	%玄米 TRR	対画分%	mg/kg

3. 藁における代謝物の分布 (表 3-1 及び表 3-2)

藁 TRR の 56.6% (有機可溶画分として 21.9%TRR、水溶性画分として 34.7%TRR) が抽出された。藁から抽出された主要代謝物は

未変化の親化合物 [I] (11.5%TRR、0.168 mg/kg) であった。

また

が認められた。

未抽出放射能は藁 TRR の 43.4% (0.638 mg/kg) を占め、

に分画された。

表 3-1 : 藁中の代謝物生成量

	生成量		
	%藁 TRR	対画分%	mg/kg
合 計	(100.0)		1.470

表 3-2 : 藁-抽出放射能の同定代謝物の生成量 (合計値)

	生成量	
	%藁 TRR	mg/kg

4. 藁-未抽出放射能の酸/塩基加水分解結果 (表 4)

藁-未抽出放射能の酸加水分解及び塩基加水分解により、未抽出放射能のそれぞれ約 26%及び約 90%が遊離した。酸加水分解では、親化合物 [I]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(0.78%TRR)
水分解では、

それぞれ 1.8%
認められた。塩基加

認められた。

親化合物 [I]

表 4：非抽出性放射能の加水分解による遊離

		親化合物 [I]					計
酸加水 分解	%非抽出性放射能	1.8					
	%蕈 TRR	0.78					
塩基加 水分解	%非抽出性放射能	—					
	%蕈 TRR	—					

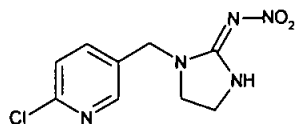
5. 推定代謝経路

玄米では、主要代謝物として未変化の親化合物 [I] のみが認められた。蕈では、未変化の親化合物 [I] が認められた。

親化合物 [I] の代謝は以下の経路で進行した。

次頁に推定代謝経路を示す。

推定代謝経路



親化合物 [1]