

農薬評価書

イミダクロプリド

2007年6月

食品安全委員会

目次

目次	- 1 -
<審議の経緯>	- 3 -
<食品安全委員会委員名簿>	- 3 -
<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>	- 3 -
要約	- 4 -
I. 評価対象農薬の概要	- 5 -
1. 用途	- 5 -
2. 有効成分の一般名	- 5 -
3. 化学名	- 5 -
4. 分子式	- 5 -
5. 分子量	- 5 -
6. 構造式	- 5 -
7. 開発の経緯	- 5 -
II. 毒性等に関する科学的知見	- 6 -
1. 動物体内運命試験	- 6 -
(1) 薬物動態 (ラット)	- 6 -
(2) 排泄	- 6 -
(3) 体内分布	- 6 -
(4) 代謝物同定・定量	- 7 -
(5) 肝臓及び腎臓中の経時的代謝物分布	- 7 -
(6) イミダクロプリド及び代謝物 M04 の薬物動態及び代謝に関する比較	- 7 -
(7) imi- ¹⁴ C-イミダクロプリドのラットにおける代謝	- 8 -
2. 植物体内運命試験	- 8 -
3. 土壌中運命試験	- 10 -
(1) 土壌中運命試験 (好氣的及び嫌氣的土壌)	- 10 -
(2) 土壌吸着試験	- 10 -
4. 水中運命試験	- 10 -
(1) 加水分解試験 (緩衝液)	- 10 -
(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)	- 10 -
5. 土壌残留試験	- 11 -
6. 乳汁への移行試験	- 11 -
7. 作物残留試験	- 12 -
8. 後作物残留試験	- 12 -
9. 一般薬理試験	- 12 -
10. 急性毒性試験	- 13 -
(1) 急性毒性試験	- 13 -

(2) 急性神経毒性試験	- 14 -
1 1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	- 15 -
1 2. 亜急性毒性試験	- 15 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 15 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 15 -
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	- 15 -
(4) 21日間反復経皮毒性試験(ウサギ)	- 16 -
(5) 28日間反復吸入毒性試験(ラット)	- 16 -
1 3. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	- 16 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	- 16 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 16 -
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	- 17 -
1 4. 生殖発生毒性試験	- 17 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 17 -
(2) 発生毒性試験(ラット)	- 17 -
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	- 17 -
1 5. 遺伝毒性試験	- 18 -
Ⅲ. 総合評価.....	- 20 -
<別紙1:代謝物/分解物略称>.....	- 23 -
<別紙2:検査値等略称>.....	- 24 -
<別紙3:作物残留試験成績>.....	- 25 -
<参照>	- 36 -

<審議の経緯>

- 1992年 11月 4日 初回農薬登録
 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
 2006年 3月 17日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
 基準設定依頼(適用拡大:稲)
 2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定(暫定基準)に係る食品健康
 影響評価について要請(厚生労働省発食安第0904005号)、
 同接受(参照5)
 2006年 9月 7日 食品安全委員会第158回会合(要請事項説明)(参照6)
 2007年 2月 16日 農薬専門調査会確認評価第一部会第4回会合(参照7)
 2007年 2月 23日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
 ついて要請(厚生労働省発食安第0223003号)(参照8)
 2007年 2月 27日 同接受
 2007年 3月 8日 食品安全委員会第181回会合(要請事項説明)
 2007年 3月 14日 農薬専門調査会幹事会第13回会合(参照9)
 2007年 4月 26日 食品安全委員会第188回会合(報告)
 2007年 4月 26日 より5月25日 国民からの意見・情報の募集
 2007年 6月 12日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 2007年 6月 14日 食品安全委員会第194回会合(報告)
 (同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

- | | |
|-----------------|-----------------|
| (2006年12月20日まで) | (2006年12月21日から) |
| 寺田雅昭(委員長) | 見上 彪(委員長) |
| 見上 彪(委員長代理) | 小泉直子(委員長代理*) |
| 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 長尾 拓 | 野村一正 |
| 野村一正 | 畑江敬子 |
| 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 本間清一 | 本間清一 |
- *: 2007年2月1日から
 **: 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- | | | |
|-------------|------|---------|
| 鈴木勝士(座長) | 小林裕子 | 西川秋佳*** |
| 廣瀬雅雄(座長代理)* | 三枝順三 | 布柴達男 |
| 林 真(座長代理)** | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
- * : 2007年3月31日まで ** : 2007年4月11日から *** : 2007年4月25日から

要 約

クロロニコチル系殺虫剤である「イミダクロプリド」(IUPAC: 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) について、各種評価書等(農薬抄録、JMPR レポート及び米国 EPA Federal Register) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、なす、トマト、りんご、ばれいしょ、とうもろこし、棉及びたばこ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.7mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.057mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：イミダクロプリド

英名：imidacloprid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：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

英名：1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine

CAS (No.138261-41-3、旧登録番号：105827-78-9 も参照可能)

和名：1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N-ニトロ-2-イミダゾリジンイミン

英名：1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinimine

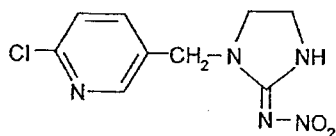
4. 分子式

$C_9H_{10}ClN_5O_2$

5. 分子量

255.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

イミダクロプリドは、1985年に日本特殊農薬製造株式会社（現：バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたクロロニコチル系殺虫剤であり、作用機構はニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用である。2005年10月現在、116カ国または地域で農薬登録されており、穀類の種子粉衣剤（主としてアブラムシを対象）の他、フロアブル製剤等の散布剤としても使用されている。

日本では1992年に初めて農薬登録され、また、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：稲）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録(2006年)、JMPR レポート(2001年)及び米国 EPA Federal Register (2003年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験(II-1~4)は、イミダクロプリドのメチレン基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(met-¹⁴C-イミダクロプリド)、イミダゾリジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(imi-¹⁴C-イミダクロプリド)及び代謝物M04のメチレン基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(met-¹⁴C-M04)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイミダクロプリドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に met-¹⁴C-イミダクロプリドを1及び20mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

投与後、雌雄ともに放射能のほぼ全てが吸収された。血漿中の 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 T_{1/2} は雄で 2.59~3.26 時間、雌で 3.23~3.59 時間、第二相の T_{1/2} は雄で 25.8~118 時間、雌で 28.6~72.6 時間であった。(参照 2、3)

(2) 排泄

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に met-¹⁴C-イミダクロプリドを1mg/kg 体重(単回経口、反復経口及び単回静脈内)投与及び20mg/kg 体重単回経口投与し、排泄試験が実施された。

全ての投与群において、雌雄とも投与後48時間以内に総処理放射能(TAR)の90%以上が尿及び糞中に排泄され、主な排泄は尿中であった。腎尿排泄は速やかであり、尿排泄放射能の約90%が24時間以内に回収された。排泄パターンに、反復投与の影響及び性差は認められなかった。

また、胆管カニューレを施した Wistar ラット(一群雄5匹)に met-¹⁴C-イミダクロプリドを1mg/kg 体重単回十二指腸内投与し、胆汁排泄試験が実施された。その結果、糞中に4.7%TAR、尿中に56%TAR、胆汁中に36%TARが排泄された。本試験で腎尿排泄放射能が低下したことは、放射能の腸肝循環に起因すると考えられた。(参照 2、3)

(3) 体内分布

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に met-¹⁴C-イミダクロプリドを1mg/kg 体重(単回経口、反復経口及び単回静脈内)投与及び20mg/kg 体重単回経口投与し、48時間後に解剖して臓器・組織中の放射能を測定した。

臓器・組織内への分布は、胃腸管を除く動物体における放射能はいずれも低かった(48時間後には1%TAR未満)が、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿で比較的高かった。また、別の Wistar ラット(一群雄5匹)に20mg/kg 体重を単回経口投与し、経時的な臓器・

組織内分布を検討した結果、大部分の臓器・組織内において最初の測定時点 (0.67 時間) で最高値が認められ、臓器・組織中の放射能はいずれの臓器においても同様の速度で消失した。試験期間中を通じて、脂肪及び中枢神経系への分布は非常に少なかった。(参照 2、3)

(4) 代謝物同定・定量

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に met-¹⁴C-イミダクロプリドを 1mg/kg 体重 (単回経口、反復経口及び単回静脈内) 投与及び 20mg/kg 体重単回経口投与し、投与 0~24 時間後に採取した尿及び糞試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿からは親化合物 (総回収放射能の 8.92~15.4%) の他に、主要代謝物として M10 (同 16.6~28.1%)、M02 (同 14.8~18.2%)、M03 (同 8.07~13.2%)、M06 (同 3.22~8.15%) 及び M12 (同 2.32~5.70%) が認められた。糞からは親化合物 (同 0.53~2.22%) の他、M01、M03、M12 が認められたが、いずれも総回収放射能の 0.58~3.36% の範囲であった。M06 及び M10 は尿のみ、M01 は糞のみで認められた。

投与方法及び回数、性別に関わらず、二種類の主要代謝経路が考えられた。第一の経路では、親骨格の酸化開裂により M06 が生成し、M06 の大部分がグリシン抱合を受ける一方、一部はピリジン環の脱塩素により置換を受けた。第二の経路では、イミダゾリジン環 4 位または 5 位の水酸化 (M02 の生成)、及びその後の脱水反応 (M03 の生成) を受け、M06 へと代謝された。

また、1mg/kg 体重投与の各群では、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が、20mg/kg 体重投与群では、雌と比較して雄では親化合物の量が低く、M03 の量が増加し、雄での代謝能力が高い傾向が示された。他の代謝物では、雌雄で性差は認められなかった。(参照 2、3)

(5) 肝臓及び腎臓中の経時的代謝物分布

Wistar ラット (一群雄 20 匹) に met-¹⁴C-イミダクロプリドを 20mg/kg 体重単回経口投与し、代謝物の同定及び経時的分布を検討した。

腎からは親化合物、M02、M03、M06 及び M10 が同定された。そのうち親化合物、M06 及び M10 は経時的に減少し、M02 及び M03 は増加した。肝からは M01、M05、M06 及び M17 が同定された。M01 は腎及び尿中に認められていないため、更に代謝を受けると考えられた。また M17 も肝以外で認められておらず、腎または胆汁へと排泄される前に代謝されると考えられた。(参照 2、3)

(6) イミダクロプリド及び代謝物 M04 の薬物動態及び代謝に関する比較

met-¹⁴C-イミダクロプリド及び met-¹⁴C-M04 を、それぞれ別個の雄 Wistar ラットに 1mg/kg 体重単回経口投与し、薬物動態及び代謝パターンを比較した。

親化合物及び M04 の薬物動態は類似しており、いずれも二相性の消失パターンを示した。親化合物及び M04 の T_{max} はそれぞれ 1.16 及び 0.77 時間、第一相の T_{1/2} はそれぞれ 0.36 及び 0.29 時間、第二相の T_{1/2} はそれぞれ 35.7 及び 46.9 時間であった。排泄パターンも類似しており、処理放射能の体外への排泄は 48 時間以内にほぼ完了し、両化合

物とも約 75% TAR 前後が尿中に排泄された。M04 投与による臓器・組織内分布は親化合物の分布パターンと比較して腎脂肪への分布が高く、この理由は M04 の脂質親和性が高いためと考えられた。

同定された代謝物は、親化合物投与後の尿中では親化合物の他に M03、M06、M10、及び M02 であった。M04 投与後の尿中では未変化の M04 が大部分であり、少量の代謝物として M01 が尿及び糞中に認められた。

また、雄 Wistar ラットに $\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを単回経口 (150mg/kg 体重) 及び反復経口 (非標識体 1800ppm、一年間混餌投与の後、標識体 80mg/kg 体重単回経口) 投与し、高用量及び長期間投与により M04 が生成するか否かを検討した。その結果、高用量単回投与では極微量の M04 が確認されたのに対し、長期間投与の尿中には多量の M04 が認められた。これらの知見から、M04 は主に親化合物の長期間投与時の代謝物であることが示唆された。このことを確認するため、非標識体を 1 年間混餌投与したマウス及びラットの尿を用いて直接同位体希釈分析を行った結果、いずれの尿中にも M04 の存在が確認された。(参照 2、3)

(7) $\text{imi-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドのラットにおける代謝

Wistar ラットに $\text{imi-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを 1mg/kg 体重 (一群雌雄各 5 匹) 及び 150mg/kg 体重 (一群雄 5 匹) 単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

その結果、放射能のほぼ全て (95% TAR 以上) が吸収された。1mg/kg 体重投与群における T_{\max} は 1.00 (雄) 及び 1.50 (雌) 時間、 $T_{1/2}$ は 24.9 (雄) 及び 21.3 (雌) 時間であった。150mg/kg 体重投与群における T_{\max} は 4.00 時間、 $T_{1/2}$ は 9.04 時間であった。投与 48 時間後までに大部分が体外に排泄され、88.2~93.8% TAR が尿中、6.30~11.2% TAR が糞中から回収された。投与 48 時間後における各臓器・組織内濃度はいずれも低く、血漿より高かったのは肝、腎、脂肪組織 (雄のみ)、肺及び皮膚のみであった。主要代謝物は、尿から同定された M22 であり、19.1~34.7% TRR (TRR: 総残留放射能) を占めた。他に M21 (8.0~18.4% TRR)、M02 (13.7~14.7% TRR)、M03 (7.7~9.1% TRR) 及び親化合物 (6.9~16.5% TRR) が同定された。 $\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリド投与における尿中代謝物との差は、 $\text{imi-}^{14}\text{C}$ -標識部位に由来すると考えられた。(参照 2、3)

2. 植物体内運命試験

$\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを用い、稲、なす、トマト、りんご、ばれいしょ、とうもろこし、棉及びたばこにおける植物体内運命試験が実施された。

箱施用の稲 (品種: コシヒカリ) に $\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを 0.32~1.26 kg ai/ha の用量で土壌処理した結果、稲体には 4.02~6.95% TAR が移行した。収穫期 (処理後 124 日) における地上部放射能の大部分 (約 98%) は稲わらに存在し、玄米中の放射能は極少量 (0.03% TAR) であった。主要化合物は、玄米では未変化の親化合物 (11.9~13.6% TRR) のみであり、稲わらでは M01 (33.5~45.5% TRR) 及び M05 (1.0~12.1% TRR) であった。

また、 $\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを 0.5 kg ai/ha の用量で稲栽培ポットに水面施用した結果、収穫時 (処理後 79 日) の放射能の 80% TAR は土壌から回収され、玄米及び稲わらに移行した放射能はそれぞれ 0.05% TAR (0.036 mg/kg) 及び 3.96% TAR (1.47 mg/kg) であっ

た。主要化合物は、玄米では未変化の親化合物(6.3%TRR、0.002 mg/kg)のみであり、稲わらではM01(25.6%TRR、0.310 mg/kg)及び親化合物(11.5%TRR、0.168 mg/kg)であった。

なす(品種:千両2号)に $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを0.02 g ai/株の用量で植穴処理した結果、処理放射能のなす地上部への移行は限定されており(1.64~2.72%TRR)、地上部における総残留放射能の約90%が葉に分布していた。主要化合物は、果実では親化合物(18.9%TRR)及び代謝物M01(14.0%TRR)であり、茎葉では親化合物(8.76~32.6%TRR)及び代謝物M01(21.4~33.9%TRR)であった。

トマト(品種不明)及びりんご(品種:ゴールデンデリシャス)の果実に $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを塗布した結果、果実中の主要化合物は親化合物のみであり、10%TRR以上生成した代謝物は認められなかった。また、葉に塗布した $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドの果実への移行性を調べた結果、移行量は無視しうる量であった。

ばれいしょ(品種不明)を用いて、 $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドの土壌混和处理(処理濃度:0.05 g ai/m²畝)又は散布処理(同134 g ai/ha)を行った。土壌混和处理における主要化合物は、塊茎中では親化合物(48.3%TRR、0.044 mg/kg)及びM01(11.3%TRR、0.010 mg/kg)であり、茎葉中では親化合物(26.7%TRR、1.53 mg/kg)であった。散布処理を行った場合、塊茎の総残留放射能は極少量(0.009mg/kg)であり、そのうち親化合物が11.1%TRR(約0.001mg/kg)、M06が33.3%TRR(0.003mg/kg)検出された。茎葉では、親化合物(37.9~71.8%TRR)及びM01(4.1~12.6%TRR)が主要化合物と考えられた。茎葉における親化合物は経時的に減少し、一方、M01は経時的に増加した。

とうもろこし(品種:Mutin D)に $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを7.21 g ai/kg種子の処理量で種子粉衣処理を行った結果、人畜可食部である乾燥子実及びかいば用植物体では親化合物が最も多かった(各TRRの約27%)。乾燥子実では、親化合物に次いでM03(14.1%TRR)が主要代謝物であり、またM02が9.3%TRR認められた。かいば用植物体では、親化合物に次いでM01(13.2%TRR)が主要代謝物であった。

棉(品種:Coker 310)に $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを4.6 g ai/kg種子の処理量で種子粉衣処理を行った結果、種子中の放射能残留量は極少量(<0.005mg/kg)であった。種子中にはM06が23.3%TRR認められた。葉においては、M18(11.3%TRR)が主要代謝物であった。

たばこ(品種:Virginia)に $met\text{-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドを28.4 mg ai/植物の処理量で土壌灌注処理及び散布処理を行った結果、葉における主要化合物は親化合物(77.7%TRR)であり、10%TRR以上生成した代謝物は認められなかった。

以上の植物体内運命試験において認められた代謝物パターンから、イミダクロプリドの植物代謝経路は、ニトロ基の還元又は脱離、イミダゾリジン環(4位又は5位)の水酸化及びその後の脱水反応、及びクロロピコリルアルコールへの代謝及び抱合体の生成であると推定された。また供試植物間に、代謝物の質的パターンの差は認められなかった。(参照2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験（好氣的及び嫌氣的土壌）

met-¹⁴C-イミダクロプリドを用いた土壌中運命試験が実施された。

沖積軽埴土（高知）及び火山灰軽埴土（茨城）を用いた好氣的湛水土壌中運命試験の結果、両土壌とも処理 27 週後での土壌中放射能は 97~99% TAR を占め、主要分解物は M01 であり、最高値は 19.8% TAR 及び 6.1% TAR であった（ともに 15 週後）。未抽出残留の経時的な増加が認められ、過酷抽出することで、親化合物及び M01 の遊離が認められた。過酷抽出後の結合残留を分析したところ、フミン画分に比較的多くの放射能が取り込まれていることが示された。半減期は 53 日及び 69 日と算出された。

壤質砂土（ドイツ、Hanhofen）を用いた好氣的土壌中運命試験の結果、処理 100 日後に土壌から抽出された放射能は 68.6% TAR であった。好氣的土壌中運命試験では二酸化炭素の生成が認められ、処理 100 日後には 9.95% TAR 生成した。土壌から抽出される放射能の大部分は親化合物であり、処理 100 日後には 63.3% TAR 抽出された。また抽出後の結合残留について還流抽出を行い、7.4% TAR の親化合物の遊離が認められた。分解物は M01、M03、M04、M05、M07 及び M13 が認められたが、その生成量はいずれも 10% TAR 以下であった。半減期は 163~213 日と算出された。

シルト質壤土（米国、カンザス市）を用いた嫌氣的土壌中運命試験の結果、試験系全体（水層及び土壌）において親化合物は経時的に分解され、処理 358 日後には 0.1% TAR 以下となった。主要分解物として M01 が認められた。半減期は 27 日と算出された。（参照 2）

(2) 土壌吸着試験

イミダクロプリドの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（軽埴土：石川及び茨城、埴質壤土：福島、微砂質埴壤土：茨城）を用いて実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数は $K_{rads}=1.89\sim 8.33$ であった。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験（緩衝液）

met-¹⁴C-イミダクロプリドを用い、pH5（酢酸緩衝液）、pH7（トリス緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 において、親化合物の分解及び加水分解物の生成は認められなかった。一方、pH 9 では、親化合物は微量分解し、未知分解物 1 と分解物 M05 が生成した。30 日間のインキュベーション後に親化合物は 93.0% TAR となった一方、未知分解物 1 は 5.3% TAR、M05 は 1.7% TAR となった。

pH9 における半減期は 355 日と算出された。pH 5 及び 7 における半減期は 1 年以上と考えられた。（参照 2）

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

met-¹⁴C-イミダクロプリドを用い、pH7 のリン酸緩衝液及び自然水（ドイツ、Anglerweiher 池）にキセノンランプ光（緩衝液：88~98 W/m²、測定波長 310~400nm、

自然水：643 W/m²、測定波長 300~800 nm) を連続照射し、水中光分解試験が実施された。

pH7 の緩衝液中では、親化合物は速やかに分解し、照射開始 120 分後には 28.7% TAR となった。主要分解物は M01 及び M05 であり、生成量はいずれも経時的に増加し、照射開始 120 分後にはそれぞれ 17.2% 及び 9.85% TAR となった。試験水中濃度に基づく推定半減期は 57.9 分と算出された。これは、北緯 35 度 (4~6 月) における半減期に換算すると 0.45~0.51 日 (10.9~12.1 時間) と計算された。

自然水中では、親化合物は試験期間を通じて継続的に分解し、照射 24.2 時間後には 14.1% TAR であった。主要分解物は M05 及び M16 であり、生成量は経時的に増加し、照射 24.2 時間後にはそれぞれ 13.8% 及び 9.90% TAR であった。他に M01 及び M06 が認められたが、生成量はいずれも 10% TAR 以下であった。15 種の比較的少量の成分から構成される高極性分解物が照射 24.2 時間後に 52.4% TAR 認められ、これらのうち、最大量で検出された成分は 8.7% TAR に相当した。半減期は 9.12 時間、東京 (北緯 35 度) の 4~6 月における半減期に換算すると約 2.4 日と算出された。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰壌土、沖積埴壌土及び沖積砂土を用いて、イミダクロプリドを分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。参考として、分解物 M01 及び M04 の分析が実施された。最高値は容器内試験 (水田状態、沖積埴壌土) の 150 日後における M01 (0.09 mg/kg) であったが、ほとんどが検出限界以下 (<0.02 mg/kg) であり、半減期は求められなかった。(参照 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (イミダクロプリド)
圃場試験	水田状態	320 g ai/ha(1回)及び 300 g ai/ha(2回)	火山灰壌土	70 日
			沖積埴壌土	1 日
	畑地状態	600 g ai/ha	火山灰壌土	70 日
			沖積砂土	95 日
容器内試験	水田状態	0.5 mg/kg	火山灰壌土	60 日
			沖積埴壌土	34 日
	畑地状態	1.0 mg/kg	火山灰壌土	218 日
			沖積砂土	195 日

1) 圃場試験で 1% 粒剤、容器内試験で原体を使用

6. 乳汁への移行試験

一群 3 匹の乳牛 (品種不明) にイミダクロプリド (0、5、15 及び 50mg/kg 体重/日) をゼラチンカプセルに充填して 28 日間連続経口投与し、6-クロロピリジル基を有する代謝物を測定する乳汁移行試験が実施された。

採取した牛乳試料における濃度は、0 及び 5mg/kg 体重/日投与群ではいずれの時点でも

<0.02mg/kgであった。15及び50mg/kg体重/日投与群では、それぞれ0.028~0.041mg/kg及び0.101~0.154mg/kgが検出された。(参照2)

7. 作物残留試験

イミダクロプリド、代謝物 M01、M04 及び M06 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。(参照2)

8. 後作物残留試験

レタス、小麦、きゅうり、トマト、はくさい及びだいこんを用いて、イミダクロプリド、代謝物 M01 及び M04 を分析対象化合物とした後作物残留試験（前作物：水稻及びだいこん）が実施された。その結果、全ての作物において、いずれの化合物も検出限界未満(<0.005 mg/kg または <0.01mg/kg) であった。(参照2)

9. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表2に示されている。(参照2)

表2 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) 投与経路	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス 雄 3 雌 3	0, 10, 30, 100 経口	10	30	警戒性・運動性の低下、運動失調、散瞳傾向、100mg/kg 体重で死亡例
	一般状態 (Irwin 法)	ウサギ 雄 3	0, 10, 30, 100 経口	10	30	行動性の軽微な抑制、瞳孔反射の抑制、呼吸数増大、散瞳、頻脈、100mg/kg 体重で死亡例
	体温	ウサギ 雄 3	0, 10, 30, 100 経口	30	100	軽微な体温下降
呼吸・循環系	呼吸数・心拍数	ウサギ 雄 3	0, 10, 30, 100 経口	10	30	呼吸数の増加後、減少 心拍数増加
	呼吸・血圧・心拍数 (麻酔下)	ウサギ 雄 4~5	0, 1, 3, 10, 30 静脈内	3	10	呼吸の一過性の亢進、血圧 低下、心拍数減少 30mg/kg 体重で死亡、死亡 例は呼吸の一過性の亢進 後、抑制、呼吸停止
自律神経系	瞳孔径	ウサギ 雄 3	0, 10, 30, 100 経口	10	30	散大
	瞳孔径	ラット 雄 5	0, 10, 30, 100 経口	30	100	散大
体性神経系	腓腹筋収縮	ラット 雄 3~4	0, 30, 100, 300 経口	300	—	影響なし
	筋弛緩作用	ラット 雄 5	0, 30, 100, 300 経口	100	300	落下限界角度の軽度な減少

消化器系	腸管運動 (麻酔下)	ウサギ	雄 4~5	0, 1, 3, 10, 30 静脈内	1	3	腸管運動抑制
	炭末輸送能	ラット	雄 5	0, 10, 30, 100 経口	30	100	炭末輸送率の低下
	胃液分泌	ラット	雄 5	0, 10, 30, 100 経口	10	30	総酸度の低下、pH 値の上昇、胃酸分泌抑制
腎機能	尿量・ 尿中電解質・ 定性分析	ラット	雄 5	0, 30, 100, 300 経口	30	100	尿量の減少、 電解質の変動
血液系	溶血作用	ウサギ	雄 5	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻³ M	—	影響なし
	血液凝固作用	ラット	雄 5	0, 10, 30, 100 経口	10	30	PT 影響なし、APTT の軽度な延長(10 秒以内)

10. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

イミダクロプリド及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 及び 4 に示されている。(参照 2、3)

表 3 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状	
		雄	雌		
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	440	410	全投与群に鎮静あるいは振戦、重篤例ではさらに呼吸異常及び痙攣 >360 mg/kg 体重で死亡	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	424	450~475	無関心、一過性の努力呼吸及び頻呼吸、運動性の低下、一過性のよろめき歩行、陰裂縮小、一過性の振戦及び痙攣、途中死亡例に脾の退色化、肝及び肺の暗色化 >400 mg/kg 体重で死亡	
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	100	98	全投与群で鎮静、振戦及び呼吸異常、重篤例ではさらに痙攣から死亡、その他挙尾、ヒヨコ様鳴声 雄>60 mg/kg 体重、雌>78 mg/kg 体重で死亡	
経口	NMRI マウス 雌雄各 5 匹	131	168	無関心、一過性の努力呼吸及びよろめき歩行、運動性の低下、一過性の振戦及び痙攣、死亡例に肝、脾及び肺の退色化または暗色化 雄>100 mg/kg 体重、雌>120 mg/kg 体重で死亡	
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2000	>2000	症状なし	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状なし	
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	171	186	無関心、努力呼吸、頻呼吸、痙攣、周期的な振戦及び攣縮、死亡例に肺の斑点、脾の退色、腹腔内赤色液貯留 雄>170 mg/kg 体重、雌>150 mg/kg 体重で死亡	
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (4 時間暴露)	粉体	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、活動性の低下、立毛及び軽微な振戦
			>5.32	>5.32	
	エアロゾル	>0.069	>0.069	症状なし	

	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (6 時間/日×5 日)	粉体	>0.505	>0.505	症状なし
--	--	----	--------	--------	------

表 4 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
代謝物 M01	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	300	280	鎮静、眼瞼下垂、呼吸異常、ふるえ、皮膚温低下、痙攣及び紅涙、生存例に肺の赤褐色及び灰白色斑、死亡例に肺の赤褐色斑及び胃・小腸粘膜の赤色調 >240 mg/kg 体重で死亡
代謝物 M03	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	3500	1100	全投与群で散瞳、ふるえ、呼吸異常、流涙、紅涙、削瘦、歩行不能、血尿及び立毛、死亡例に肺の暗赤褐色～赤褐色変化、膀胱の膀胱内小塊及び赤色液の貯留、脾臓の萎縮及び褪色、消化管の暗赤色斑等 雄>2200 mg/kg 体重、雌>1100 mg/kg 体重で死亡
代謝物 M04	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1980	3560	散瞳、ふるえ、鎮静、眼球突出、呼吸異常及び糞量減少、死亡例に肺の赤褐色斑及び胃の肥厚 雄>1560 mg/kg 体重、雌>2500 mg/kg 体重で死亡
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	200	200	
代謝物 M05	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4080	1820	全投与群に散瞳、歩行異常、鎮静、呼吸異常、歩行不能、流涎、振戦及び鼻出血、死亡例に肺の暗赤褐色調～赤色肝変化、気管粘膜貯留 雄>3330 mg/kg 体重、雌>1480 mg/kg 体重で死亡
代謝物 M06	経口	ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	全投与群に鎮静、呼吸異常とそれに伴う喘鳴及び失禁、ヒヨコ様鳴声、生存例に肺の赤褐色斑(または赤褐色域)、死亡例に胃粘膜の暗赤褐色巣 雄の 5000 mg/kg 体重で 1 例死亡
代謝物 M18	経口	ラット 雌雄各 5 匹	3800	3700	全投与群に鎮静、よろめき歩行及び呼吸異常、重篤例ではさらに麻酔状態及び流涙、死亡例に胃粘膜の赤色調変化、肺気腫及び気管内貯留物 雄>3800 mg/kg 体重、雌>3000 mg/kg 体重で死亡

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた強制単回経口 [20(雌のみ、一群 12 匹)、50、150 及び 350 mg/kg 体重] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

その結果、150 mg/kg 体重以上投与群雄及び 350 mg/kg 体重投与群雌で、死亡、反応性の増加、歩行失調、活動性の低下及び機能観察検査 (FOB) において多数の影響が認められた。また運動能の低下が、150 mg/kg 体重以上投与群雄及び 50 mg/kg 体重以上投与群雌で認められた。無毒性量は、一般毒性及び神経毒性ともに雄 50 mg/kg 体重、雌 20 mg/kg 体重であると判断された。

なお、これらの症状は生存動物では投与後 7 日以内に完全に回復し、病理組織学的検査において骨格筋及び神経組織に影響は認められなかったことから、全ての臨床症状及び神経行動学的影響は本検体のニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストとしての作用と関連しているものと考えられた。(参照 2、3)

1 1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激試験及び皮膚刺激試験、DHPW モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められず、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2、3)

1 2. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、600 及び 2400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、回復群 (一群雌雄各 10 匹、原体 0 及び 2400 ppm 混餌投与) を設け、投与終了後 4 週間観察した。

600ppm 以上投与群雄で体重増加抑制、2400ppm 投与群雄で TPT 延長、ALP 及び ALT 増加、TP、T.Chol、TG 及び Alb の低下、肝の組織学的変化 (円形細胞浸潤、単細胞壊死、細胞質変化、核の肥大)、また 2400ppm 投与群雌では体重増加抑制、TPT 延長、ALP の増加、TP、T.Chol、TG 及び Alb の低下が認められた。

本試験の無毒性量は雄 150 ppm (14.0 mg/kg 体重/日)、雌 600 ppm (83.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。肝の組織学的変化は回復性であった。(参照 2、3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、600 及び 1800/1200 ppm、最高投与群は 4 週目から 1200ppm に変更) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1800ppm 投与群雌雄では摂餌量が減少し、それに伴い体重も減少したが、1200ppm に用量を下げたところ、餌を完食しない例が散見されたが体重は順調に増加した。いずれの投与群も、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼的及び病理組織学的検査において検体投与による悪影響は認められなかった。

本試験において、1800/1200 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 600ppm (雄: 22.0 mg/kg 体重/日、雌: 24.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹、うち衛星群: 雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、1000 及び 3000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

3000ppm 投与群雄で前肢握力の低下及び正向反射の乱れ、全投与群雌で正向反射の乱れが認められたが、いずれも正常として容認できる程度であり、神経組織及び骨格筋の組織において病理組織学的所見は認められなかったことから、検体投与による影響ではなく偶発的なものと考えられた。1000ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

本試験の一般毒性に対する無毒性量は、雌雄とも 150ppm (雄: 9.3mg/kg 体重/日、雌: 10.5mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2-4)

(4) 21日間反復経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (0 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間反復経皮毒性試験が実施された。

いずれの投与群にも毒性学的所見は観察されなかった。本試験の無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

(5) 28日間反復吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (0、5、30 及び 180 mg/m³、実際濃度は 0、5.5、30.5 及び 191 mg/m³、6 時間/日) 暴露による 28 日間反復吸入毒性試験が実施された。

180mg/m³ 暴露群雄で体重増加抑制、GLDH の増加及び肝薬物代謝酵素(O-デメチラーゼ、N-デメチラーゼ、P-450)誘導が認められ、180mg/m³ 暴露群雌で血液凝固時間の延長、ALT、ALP、GLDH 及び T.Bil の増加、肝薬物代謝酵素誘導、肝比重量¹の増加が認められた。30 mg/m³ 暴露群雌で N-デメチラーゼの有意な誘導が認められたが、誘導は背景データの範囲内にあり、さらに肝の絶対重量及び形態にも変化がないことから、この群での誘導は適応反応と考えられた。

本試験の無毒性量は雌雄とも 30mg/m³(13.2mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2)

1.3. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、500 及び 1250/2500 ppm、最高投与群は 17 週目から 2500 ppm に変更) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1250/2500ppm 投与群雌雄で肝のチトクローム P-450 の増加が、加えて同群雌では T.Chol の増加が認められた。肉眼的及び病理組織学的検査において、検体投与に起因する病的変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は雌雄とも 500ppm (雄 15.3mg/kg 体重/日、雌 14.8mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、3)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹+12 ヶ月後に計画殺の雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300、900 及び 1800ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、最大耐量を調べるため、0 及び 1800ppm 投与群も設けた。

300ppm 以上投与群雄で甲状腺コロイド内鉍質沈着の増加、900ppm 以上投与群雌で体重増加抑制及び甲状腺コロイド内鉍質沈着の増加が認められた。

本試験の無毒性量は雄 100ppm (5.7mg/kg 体重/日)、雌 300ppm (24.9mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1800ppm 投与群では、体重増加抑制、飲水量減少(雌

¹ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

のみ)及び甲状腺コロイド内の鉍質沈着増加が認められ、1800ppm は最大耐量であるとみなされた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹+12 ヶ月後に計画殺の雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、330 及び 1000ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。また、最大耐量を調べるため、0 及び 2000ppm 投与群も設けた。

1000ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量と飲水量のわずかな減少が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼的及び病理組織学的検査において、検体投与による悪影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は雌雄とも 330ppm (雄 65.6mg/kg 体重/日、雌 104mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、2000ppm 投与群では、雌雄でヒヨコ様鳴声、体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少、雄で軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、2000ppm は最大耐量であるとみなされた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3)

14. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (P 世代: 一群雌雄各 30 匹、F1 世代: 一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、250 及び 700 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

P 世代雌の対照群 1 例と 100ppm 投与群で 2 例 (うち 1 例は切迫と殺)、F1 世代雄の 100ppm 投与群 1 例と 250ppm 投与群 1 例 (切迫と殺) が死亡したが、死因は検体投与によるものでないと考えられた。700ppm 投与群親動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物に体重低下及び体重増加抑制が認められた。

本試験の無毒性量は親動物及び児動物とも 250ppm (P: 雄 20.1 mg/kg 体重/日、雌 22.1 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 20.6 mg/kg 体重/日、雌 23.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6-15 日に経口 (原体: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

30mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、100mg/kg 体重/日投与群の胎児に化骨不全の発生頻度の増加が認められた。同群胎児で波状肋骨の発生がわずかに増加したが、背景データと同程度であり投与の影響ではないと考えられた。

本試験の無毒性量は母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 30mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~4)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

チンチラウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6-18 日に経口 (原体: 0、8、24 及び 72 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 24mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、さらに