資料４－２

農薬・動物用医薬品評価書

アバメクチン

（第２版）

２０１５年１２月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 …… 4
○ 食品安全委員会委員名簿 …… 5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 …… 5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 …… 8
○ 要　約 …… 10

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 …… 11
１．用途 …… 11
２．有効成分の一般名 …… 11
３．化学名 …… 11
４．分子式 …… 12
５．分子量 …… 12
６．構造式 …… 12
７．開発の経緯 …… 12

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 …… 13
１．動物体内運命試験（ラット） …… 13
（１）吸収 …… 13
（２）分布 …… 14
（３）代謝 …… 16
（４）排泄 …… 18
２．植物体内運命試験 …… 20
（１）トマト …… 20
（２）セルリー …… 21
（３）わた（葉面塗布） …… 22
（４）わた（植物体散布） …… 23
（５）かんきつ …… 24
３．土壌中運命試験 …… 25
（１）好気的土壌中運命試験 …… 25
（２）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 …… 26
（３）土壌吸脱着試験① …… 26
（４）土壌吸脱着試験② …… 27
４．水中運命試験 …… 27
（１）加水分解試験 …… 27
（２）水中光分解試験（緩衝液） …… 27
（３）水中光分解試験（自然水） …… 28

５．土壌残留試験 28
６．作物残留試験 28
７．家畜体内薬物動態試験及び残留試験 29
（１）薬物動態試験（牛、皮下投与） 29
（２）残留試験（牛） 30
（３）薬物動態試験（山羊） 32
（４）薬物動態試験及び残留試験（羊） 32
（５）残留試験（豚） 34
８．一般薬理試験 34
９．急性毒性試験 35
（１）急性毒性試験（原体） 35
（２）急性毒性試験（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]） 37
（３）急性神経毒性試験（ラット） 38
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 38
１１．亜急性毒性試験 38
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 38
（２）18 週間亜急性毒性試験（イヌ） 39
（３）85 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 40
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験 41
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 41
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 41
（３）21 か月間発がん性試験（マウス） 42
１３．生殖発生毒性試験 43
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 43
（２）発生毒性試験（ラット） 44
（３）発生毒性試験（ウサギ） 44
（４）発達神経毒性試験（ラット）① 44
（５）発達神経毒性試験（ラット）② 45
１４．遺伝毒性試験 45
１５．その他の試験 46
（１）毒性発現に関するメカニズム試験 46
（２）発生毒性試験（CF-1 マウス） 56

Ⅲ．食品健康影響評価 60

・別紙 1：代謝物/分解物略称 68
・別紙 2：検査値等略称 69
・別紙 3：作物残留試験成績（国内） 70

・別紙 4：作物残留試験成績（海外） ····· 74
・別紙 5：推定摂取量 ····· 77
・参照 ····· 78

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年　 4 月　 9 日　厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）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 0409004 号）
2007 年　 4 月　10 日　関係書類の接受（参照 2、85～88）
2007 年　 4 月　12 日　第 186 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　 4 月　 4 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか等）
2008 年　 5 月　 7 日　追加資料受理（参照 3～53）
2009 年　 3 月　10 日　追加資料受理（参照 54）
2009 年　 3 月　13 日　第 29 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010 年　 2 月　18 日　追加資料受理（参照 55～56）
2010 年　 9 月　22 日　追加資料受理（参照 57～76）
2010 年　10 月　 1 日　第 3 回農薬専門調査会評価第二部会
2010 年　11 月　29 日　第 4 回農薬専門調査会評価第二部会
2011 年　 2 月　 1 日　第 70 回農薬専門調査会幹事会
2011 年　 5 月　27 日　第 131 回動物用医薬品専門調査会
2011 年　10 月　 6 日　第 402 回食品安全委員会（報告）
2011 年　10 月　 6 日　から 11 月 4 日まで　国民からの御意見・情報の募集
2012 年　 1 月　13 日　第 79 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　 2 月　 7 日　農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年　 2 月　 9 日　第 418 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 89）
2013 年　 3 月　12 日　残留農薬基準告示（参照 90）

－第 2 版関係－

2014 年　 1 月　16 日　インポートトレランス設定の要請（レタス、いちご等）
2015 年　 2 月　 5 日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：トマト、きゅうり等）
2015 年　 6 月　23 日　厚生労働大臣から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 0623 第 5 号）、関係書類の接受（参照 91～108）

2015 年　6 月　30 日 第 567 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　9 月　2 日 第 46 回農薬専門調査会評価第二部会
2015 年　10 月　22 日 第 128 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　11 月　10 日 第 583 回食品安全委員会（報告）
2015 年　11 月　11 日 から 12 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　12 月　16 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　12 月　22 日 第 589 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2015 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明

上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

*：2007 年 4 月 11 日から
**：2007 年 4 月 25 日から
***：2007 年 6 月 30 日まで
****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清

浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋

井上　薫**

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2011 年 9 月 30 日まで）

三森国敏（座長）	天間恭介	山口成夫

寺本昭二（座長代理）	頭金正博	山崎浩史
石川さと子	能美健彦	山手丈至
石川　整	福所秋雄	渡邊敏明
小川久美子	舞田正志	
寺岡宏樹	松尾三郎	

（2012 年 6 月 30 日まで）

三森国敏（座長）	寺本昭二	舞田正志
山手丈至（座長代理）	天間恭介	松尾三郎
石川さと子	頭金正博	山口成夫
石川　整	能美健彦	山崎浩史
小川久美子	福所秋雄	渡邊敏明

要　約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「アバメクチン」［CAS No. 71751-41-2 (アベルメクチン B1a：CAS No.65195-55-3 及びアベルメクチン B1b：CAS No.65195-56-4 の混合物)］について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、セルリー等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アバメクチン投与による影響は、主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及びアベルメクチン B1a から光異性化により生成される代謝物[b]と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5 mg/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 0.005 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

１．用途

殺虫剤・寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：アバメクチン（アベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b の混合物）
英名：abamectin（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

アベルメクチン B1a

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-ブチル]-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル-α-L- ***arabino***-ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル-α-L-***arabino***- ヘキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-***arabino***-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-α-L-***arabino***-hexopyranoside

アベルメクチン B1b

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-6'-イソプロピル-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル-α-L- ***arabino*** -ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル-α-L- ***arabino*** -ヘキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-***arabino***-hexopyranosyl)-3-*O*-methy l-α-L-***arabino***-hexopyranoside

CAS(アバメクチン：No.71751-41-2)

和名：アベルメクチン B_1

英名：avermectin B_1

※CAS No.　アベルメクチン B1a：65195-55-3

アベルメクチン B1b：65195-56-4

４．分子式

アベルメクチン B1a：$C_{48}H_{72}O_{14}$

アベルメクチン B1b：$C_{47}H_{70}O_{14}$

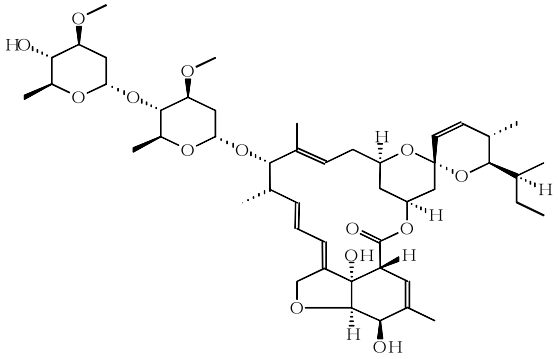
５．分子量

アベルメクチン B1a：873.1

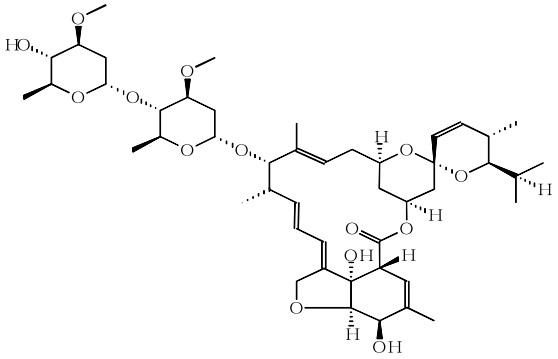
アベルメクチン B1b：859.1

６．構造式

アベルメクチン B1a



アベルメクチン B1b



存在比は B1a≧80%、B1b≦20%

７．開発の経緯

アバメクチンは、16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。北里大学と米国メルク社の共同開発の中で、幅広い殺虫、殺ダニ、殺線虫活性を有するマクロライド系の化合物が見いだされ、アバメクチンが開発された。マクロライド系化合物は GABA（γ-アミノ酪酸）アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害し、最終的には死に至らしめる。

アバメクチンは、日本では 2013 年に農薬登録され、海外では米国、カナダを始め 90 か国以上で農薬として登録されている。また、動物用医薬品として、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。日本では動物用及びヒト用医薬品として承認されていない。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：トマト、きゅうり等）及びインポートトレランス設定（レタス、いちご等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

アバメクチンはアベルメクチン B1a とアベルメクチン B1b の混合物であり、以下「アバメクチン」と表した場合は、これらの混合物を指す。

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、アベルメクチン B1a のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-23-^{14}C]B1a」という。）、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 又は 23 位のいずれか 1 か所の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-^{14}C]B1a」という。）、C5 位の水素を ^{3}H で標識したもの（以下「^{3}H-B1a」という）及びアベルメクチン B1b のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを ^{14}C で標識したもの（以下「[abe-23-^{14}C]B1b」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアバメクチンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称、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（ラット）

（１）吸収

①　血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b を 0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 5 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与[1]し、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず投与 4～8 時間後までに C_{max} に達した。$T_{1/2}$ は[abe-23-^{14}C]B1b より[abe-23-^{14}C]B1a で、また雄より雌でやや長くなる傾向が認められた。

また、Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）した際の血中濃度推移についても検討された。血中濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定（約 0.045 μg/g）となり、投与終了後には急速に減少し、投与終了から 1 日後には 0.02 μg/g 以下となった。（参照 4～6）

[1] 動物体内運命試験の溶媒は、アベルメクチン B1a についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 3/2(v/v)になる溶媒、また、アベルメクチン B1b についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 4/2(v/v)になる溶媒を用いた。

表 1　血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[abe-23-^{14}C]B1a				[abe-23-^{14}C]B1b			
投与量（mg/kg 体重）	0.5		5		0.5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	4	8	8	8	8	4	4	8
C_{max} (μg/g)	0.057	0.049	0.62	0.52	0.044	0.048	0.49	0.42
$T_{1/2}$ (hr)	19	24	26	35	9	13	14	21
AUC (hr･μg/g)	1.2	1.3	17.0	18.0	0.72	0.86	9.0	11.5

②　吸収率

胆汁中排泄試験[1.（4）④]より得られた尿（ケージ洗浄液を含む）、胆汁及びカーカス[2]中の放射能の合計から算出された見かけの吸収率は、雄及び雌でそれぞれ 11.7 及び 23.0%であった。一方、吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の T_{max} 時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、経口投与後に急速に吸収されることが示唆され、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。（参照 4）

（２）分布

①　単回経口投与

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず T_{max} 付近では副腎、肝臓、膵臓及び脂肪で放射能濃度が高く、投与 72 時間後には脂肪及び副腎の放射能濃度が高かった。

血中濃度推移検討試験[1.（1）①]の単回投与群において、投与 7 日後の主要組織中の残留放射能濃度を測定したところ、低用量群では、脂肪（0.065～0.164 μg/g）、膵臓（0.007～0.033 μg/g）及び副腎（0.006～0.012 μg/g）で、高用量群でも、脂肪（0.95～1.56 μg/g）、膵臓（0.061～0.309 μg/g）及び副腎（0.066～0.160 μg/g）で、放射能濃度が高かった。（参照 4、5）

[2] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 2　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与量	性別	T_{max} 付近 [1)]	投与 72 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	副腎(1.05)、肝臓(0.879)、脂肪(0.777)、膵臓(0.677)、腎臓(0.566)、甲状腺(0.472)、心臓(0.437)、脾臓(0.363)、肺(0.302)、骨格筋(0.253)、胸腺(0.248)、血漿(0.124)、血液(0.075)	脂肪(0.114)、副腎(0.025)、甲状腺(0.024)、肝臓(0.021)、膵臓(0.019)、腎臓(0.018)、心臓(0.010)、胸腺(0.010)、肺(0.009)、血漿(0.009)、血液(0.002)
	雌	副腎(1.05)、膵臓(0.854)、肝臓(0.850)、脂肪(0.730)、腎臓(0.534)、甲状腺(0.479)、心臓(0.447)、脾臓(0.416)、胸腺(0.325)、肺(0.319)、卵巣(0.318)、骨格筋(0.247)、子宮(0.160)、血漿(0.089)、血液(0.055)	脂肪(0.395)、副腎(0.118)、肝臓(0.088)、膵臓(0.079)、甲状腺(0.058)、腎臓(0.056)、卵巣(0.055)、脾臓(0.046)、心臓(0.045)、肺(0.039)、胸腺(0.036)、骨格筋(0.024)、子宮(0.024)、骨(0.010)、血液(0.005)、血漿(0.002)
5 mg/kg 体重	雄	副腎(10.3)、肝臓(9.42)、脂肪(9.40)、膵臓(6.29)、甲状腺(4.98)、腎臓(4.96)、心臓(4.37)、リンパ節(4.22)、肺(3.62)、脾臓(3.29)、骨格筋(2.75)、胸腺(2.30)、骨(1.16)、血漿(1.02)、血液(0.63)	脂肪(1.58)、副腎(0.330)、リンパ節(0.286)、肝臓(0.264)、膵臓(0.232)、腎臓(0.196)、甲状腺(0.152)、心臓(0.130)、脾臓(0.103)肺(0.097)、胸腺(0.088)、骨格筋(0.088)、精巣(0.046)、骨(0.041)、血漿(0.031) 、血液(0.021)
	雌	副腎(10.9)、肝臓(10.6)、脂肪(9.27)、膵臓(7.59)、腎臓(5.30)、甲状腺(5.16)、心臓(4.92)、リンパ節(4.86)、卵巣(4.39)、脾臓(4.28)、肺(3.60)、胸腺(3.31)、骨格筋(2.51)、子宮(1.89)、血漿(1.01)、血液(0.62)	脂肪(5.25)、副腎(1.37)、肝臓(1.15)、膵臓(1.12)、リンパ節(0.836)、卵巣(0.759)、腎臓(0.689)、甲状腺(0.681)、心臓(0.596)、胸腺(0.514)、脾臓(0.466)、肺(0.453)、骨格筋(0.333)、子宮(0.269)、骨(0.131)、血漿(0.108)、血液(0.067)

[1)] T_{max} 付近：低用量群は投与 6 時間後、高用量群は投与 8 時間後

② 反復経口投与

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与開始 14 日後の放射能分布は、低用量単回投与時と類似していたが、2～4 倍高い濃度であった。（参照 6）

表 3　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与開始 1 日後	投与開始 14 日後	投与終了 7 日後
脂肪(1.24)、副腎(0.40)、肝臓(0.35)、膵臓(0.32)、腎臓(0.22)、甲状腺(0.21)、心臓(0.18)、脾臓(0.17)、卵巣(0.17)、肺(0.13)、胸腺(0.13)、筋肉(0.11)、子宮(0.07)、血漿(0.04)、血液(0.025)	脂肪(2.64)、副腎(0.78)、膵臓(0.66)、肝臓(0.63)、甲状腺(0.60)、心臓(0.33)、腎臓(0.42)、脾臓(0.31)、卵巣(0.31)、胸腺(0.26)、肺(0.24)、筋肉(0.18)、子宮(0.12)、血漿(0.07)、血液(0.043)	脂肪(0.473)、膵臓(0.044)、甲状腺(0.038)、副腎(0.037)、肝臓(0.024)、卵巣(0.023)、脾臓(0.014)、腎臓(0.013)、胸腺(0.012)、肺(0.010)、心臓(0.008)、骨(0.006)、筋肉(0.006)、子宮(0.004)、血漿(0.001)、血液(0.0014)

③　単回静脈内投与

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 6 及び 24 時間後の放射能濃度は、経口投与と同様であり、経口投与後の吸収が速やかであることが示唆された。（参照 4）

表 4　主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与 6 時間後	投与 24 時間後
大腸*(3.03)、盲腸*(2.84)、小腸*(1.82)、皮下脂肪(0.96)、腹腔内脂肪(0.89)、ハーダー腺(0.82)、肝臓(0.68)、膵臓(0.51)、唾液腺(0.49)、心臓(0.40)、腎臓(0.39)、胃(0.38)、脾臓(0.32)、骨髄(0.24)、胸腺(0.24)、筋肉(0.23)、肺(0.23)、血液(0.07)	大腸*(4.37)、盲腸*(2.11)、小腸*(1.08)、ハーダー腺(0.85)、腹腔内脂肪(0.81)、皮下脂肪(0.72)、肝臓(0.34)、腎臓(0.30)、膵臓(0.28)、唾液腺(0.25)、脾臓(0.23)、胃(0.23)、心臓(0.21)、骨髄(0.15)、胸腺(0.14)、肺(0.13)、筋肉(0.12)、血液(0.04)

注）ラジオルミノグラフィーによって測定した
*：内容物を含む

（３）代謝

[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b の単回経口投与による排泄試験[1.（4）①]で得られた投与後 168 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1.（4）④]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1.（2）①]で得られた高用量群の投与 8～72 時間後の脂肪及び筋肉を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物は表 5 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の代謝物パターンに、雌雄及び投与量による差は認められなかった。また、アベルメクチン B1a 及び B1b の代謝パターンも同じであると考えられた。

また、[abe-23-^{14}C]B1a の反復経口投与による排泄試験[1.（4）②]の投与開始 20 日後までの尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在した。糞中では未変化の

アベルメクチン B1a が一日投与量の約 40%存在したが、尿中にはアベルメクチン B1a は存在しなかった。そのほかに同定された代謝物はなかった。

ラットにおけるアベルメクチン B1a 及び B1b の主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられた。（参照 5～7）

表 5　尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物（単回経口投与、%TAR）

標識体	投与量 1)	性別	試料	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a 又は B1b	代謝物
[abe-23-^{14}C] B1a	0.5	雄	尿	－	[i](0.39)、[j](0.27)、[g](0.11)、[k](0.09)、[n](0.08)、[m](0.01)
			糞	27.3	[h](19.3)、[j](12.5)、[i](7.5)、[k](6.6)、[g](5.7)[n](1.7)、[m](1.6)、[l](0.99)
		雌	尿	－	[i](0.17)、[g](0.09)、[j](0.06)、[n](0.05)、[k](0.02)、[m](<0.01)
			糞	44.9	[h](23.1)、[g](4.8)、[i](4.6)、[j](4.2)、[k](2.2)、[m](0.8)、[l](0.5)、[n](0.5)
	5	雄	尿	－	[i](0.41)、[j](0.37)、[k](0.17)、[g](0.15)、[n](0.12)、[m](0.01)
			糞	24.9	[h](21.8)、[j](13.4)、[i](7.6)、[g](4.2)、[m](1.2)、[l](0.95)
		雌	尿	－	[i](0.31)、[j](0.15)、[g](0.11)、[n](0.10)、[k](0.06)、[m](0.01)
			糞	28.1	[h](27.0)、[j](9.1)、[k](5.8)、[i](4.8)、[g](2.8)、[m](1.3)、[n](1.2)、[l](1.0)
[abe-23-^{14}C] B1b	0.5	雄	尿	－	[g](2.6)、[j](0.49)、 9 種類の未同定成分（それぞれ 0.02～0.51）
			糞	14.1	[j](27.9)、[g](21.3)、[h](9.5)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.2～3.0）
		雌	尿	－	[g](2.58)、[j](0.28)、 9 種類の未同定成分（それぞれ 0.01～0.13）
			糞	16.2	[j](21.2)、[g](18.7)、[h](14.2)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.3～2.7）
	5	雄	尿	－	[g](2.24)、[j](0.70)、 8 種類の未同定成分（それぞれ 0.04～0.39）
			糞	9.2	[j](32.3)、[g](13.6)、[h](6.8)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.2～5.2）
		雌	尿	－	[g](2.57)、[j](0.23)、 8 種類の未同定成分（それぞれ 0.02～0.37）
			糞	17.4	[j](21.0)、[g](20.6)、[h](14.1)、 16 種類の未同定成分（それぞれ 0.3～2.9）
[abe-23-^{14}C] B1a	0.5	雄	尿	0.07 2)	[j](0.37)、[k](0.14)、[i](0.06)、[h](0.05) 2)、[g](0.02)、[m](0.01)、[n](0.01)

			糞	57.2	[h](2.2)、[i](0.71)、[j](0.66)、[g](0.49)、[k](0.22)、[n](0.13)、[l](0.06)、[m](0.06)
			胆汁	0.12	[k](1.20)、[j](0.78)、[h](0.38)、[m](0.20)、[i](0.08)
		雌	尿	0.06[2)]	[j](0.11)、[k](0.04)、[i](0.03)、[g](0.01)、[h](0.01)[2)]、[m](0.01)、[n](0.01)
			糞	22.9	[h](1.07)、[i](0.16)、[j](0.16)、[g](0.12)、[k](0.11)、[m](0.05)、[n](0.05)、[l](0.04)
			胆汁	0.17	[k](0.56)、[j](0.38)、[h](0.27)、[m](0.15)、[i](0.03)
[abe-23-^{14}C]B1a	5	雄＋雌	脂肪[3)]	91.6	[h](1.7)、[g](0.55)、[i](0.54)、[m](0.33)
			筋肉[3)]	71.8	[h](19.2)、[i](3.2)、[g](1.6)、 [m](0.57)

－：検出されず
[1)] mg/kg 体重
[2)] 糞由来のアベルメクチン B1a 又は代謝物[h]が混入したと考えられる。
[3)] 組織中総残留放射能（TRR）に対する割合(%)

（４）排泄

①　尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a 又は[abe-23-^{14}C]B1b を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は投与後 168 時間で 93%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、そのうち糞中に 88.7～95.1%TAR が排泄された。（参照 4、5）

表 6　尿及び糞中排泄率（単回経口投与、%TAR）

化合物	[abe-23-^{14}C]B1a							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	0.97	79.7	0.37	68.2	1.27	72.7	0.74	46.7
168 時間	1.37	92.8	0.72	93.9	1.88	94.5	1.22	95.1
化合物	[abe-23-^{14}C]B1b							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	4.57	89.5	3.59	78.6	4.11	84.6	3.15	66.7
168 時間	4.86	93.2	3.91	90.8	4.34	88.7	4.09	92.5

注）投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

② 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回連続 14 日間投与）し、排泄試験が実施された。

投与開始後 1～14 日及び投与終了後 1～6 日（投与開始後 15～20 日）の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与終了 6 日後までに、尿及び糞中に 97.2%TAR が排泄された。主に糞中に排泄され、尿中への排泄は 1%TAR 未満であった。（参照 6）

表 7　尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日	
試料	尿	糞
投与開始後 1～14 日	0.72	90.2
投与終了後 1～6 日	0.07	6.2
合計	0.79	96.4

注）投与終了後 1～6 日の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

③ 尿及び糞中排泄（単回静脈内投与）

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 4）

表 8　投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率（単回静脈内投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重	
試料	尿	糞
6 時間	0.12	0.01
24 時間	0.73	33.7

④ 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[abe-23-^{14}C]B1a を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率は表 9 に示されている。

胆汁中排泄率が雄及び雌でそれぞれ 4.39 及び 2.94%TAR と低いにもかかわらず、糞中に 90%以上が排泄されたことから、胆汁を経由しない消化管中への排泄、すなわち吸収された検体が血液により消化管へ運ばれ、膜輸送タンパクである P-糖タンパク（以下「ABCB1」という。）によりエネルギー依存的に排泄される経路が示唆され、主要排泄経路であると考えられた。（参照 4）

表 9　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率（%TAR）

標識体、投与量	[abe-23-^{14}C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日							
性別	雄				雌			
試料	尿	糞	胆汁	ｶｰｶｽ	尿	糞	胆汁	ｶｰｶｽ
48 時間	1.01*	66.0	4.39	6.31	0.70*	26.4	2.94	19.3

*：ケージ洗浄液を含む

２．植物体内運命試験

（１）トマト

温室栽培のトマト（品種：Marmande）に、[abe-23-^{14}C]B1a を 25.4～27.1 g ai/ha の用量で、第 3 花序開花期から 7 日間隔で 5 回散布（標準処理区：総散布量 132 g ai/ha）、又は 275～286 g ai/ha の用量で、第 3 花序開花期から 14 日間隔で 3 回散布（過剰処理区：総散布量 842 g ai/ha）し、植物体内運命試験が実施された。

両処理区とも、最終散布（標準処理区では 5 回目、過剰処理区では 3 回目）1、3、7、14 及び 28 日後に採取した葉及び果実を試料とした。標準処理区では 3 回目散布 1 時間後にも葉及び果実を採取した。

トマト試料中の放射能分布は表 10 に示されている。

果実表面洗浄液中の放射能は、最終散布 1 時間後には果実全体の 84.5～90.8%TRR 存在したが、最終散布 28 日後には 76.6～85.8%TRR となった。

両処理区で、いずれの試料中も未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]（アベルメクチン B1a の 8,9-Z 異性体）を含む画分が主要成分であった。標準処理区では、最終散布 1 時間後の果実及び葉において、同画分がそれぞれ 68.7 及び 75.2%TRR（0.14 及び 2.64 mg/kg）存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ 51.4 及び 33.6%TRR（0.07 及び 2.16 mg/kg）となった。過剰処理区では、最終散布 1 時間後の果実及び葉の画分は、それぞれ 83.1 及び 84.4%TRR（1.29 及び 26.1 mg/kg）存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ 72.6 及び 50.5%TRR（0.42 及び 37.5 mg/kg）となった。

両処理区の果実及び葉で、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]が同定された。最終散布 28 日後の標準処理区において、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、果実中にはそれぞれ 5.5、2.0、0.7 及び 1.0%TRR、葉中にはそれぞれ 4.9、2.8、1.2 及び 2.1%TRR であった。葉では、10%TRR を超える成分が 2 種類（それぞれ 20.5 及び 14.8%TRR）存在したが、同定されなかった。

最終散布 28 日後の過剰処理区の果実及び葉においても、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、いずれも 4%TRR 未満であった。葉では、10.3%TRR を占める成分が存在したが、同定されなかった。（参照 8）

表 10　トマト試料中の放射能分布（mg/kg）

処理区：総散布量	標準処理区：132 g ai/ha				過剰処理区：842 g ai/ha			
試料	果実			葉	果実			葉
	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	(mg/kg)	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	(mg/kg)
3回目散布1時間後	0.314	95.3	5.7	3.87				
最終散布1時間後	0.205	84.5	14.5	3.50	1.56	90.8	9.2	31.0
7日後	0.195	81.0	18.4	6.59	1.72	93.7	6.3	23.8
28日後	0.127	76.6	21.1	6.42	0.57	85.8	14.3	74.2

注）残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度
果実表面：表面洗浄液中の放射能（%TRR）
果実内部：洗浄後の果実における抽出性＋非抽出性放射能（%TRR）
／：試料採取せず

（2）セルリー

セルリー（品種不明、移植時草丈約 15 cm）に、^{3}H-B1a 又は[abe-^{14}C]B1a を、移植 3 週間後から 7 日間隔で 4 回（未成熟区）、又は移植 5 週間後から 7 日間隔で 10 回（成熟区）散布し、植物体内運命試験が実施された。

散布量、処理時期及び試料採取時期は表 11 に示されている。それぞれの採取時期に採取した茎及び葉を試料とした。

表 11　散布量、処理時期及び試料採取時期

処理区及び処理時期	標識体、処理量	試料採取時期
未成熟区： 移植 3 週間後から 4 回	^{3}H-B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、 最終処理 7、14、29、43 日後
	^{3}H-B1a：112 g ai/ha	
	[abe-^{14}C]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、14 日後
成熟区： 移植 5 週間後から 10 回	^{3}H-B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、 最終処理 1、3、7、15、22 日後
	^{3}H-B1a：112 g ai/ha	
	[abe-^{14}C]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、7 日後

セルリー試料中の放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの試料中においても、放射能は 4%TAR 未満であった。他の植物を用いた植物体内運命試験においても同様の傾向が認められ、散布したアベルメクチン B1a が急速に代謝を受け、生成した揮発性成分が消失したためと考えられた。いずれの処理区でも、葉及び茎試料中の放射能は経時的に減少した。

各試料中には未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]が存在した。

未成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉で 63.4～72.4%TRR、茎で 53.1～76.8%TRR 存在したが、処理 14 日後の葉及び茎ではそれぞれ 11.0～17.5 及び 21.7～30.5%TRR と減少した。代謝物[b]は、処理直後の

葉及び茎で、それぞれ 5.1～10.5 及び 0.7～10.9%TRR、処理 14 日後の葉及び茎で、それぞれ 3.1～3.8 及び 3.7～4.6%TRR であった。処理 14 日後の葉及び茎では、それぞれ 34.1～43.3 及び 27.4～37.8%TRR の放射能が、極性画分に存在した。

成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉及び茎で 10.8～28.4 及び 23.9～48.2%TRR 存在したが、処理 7 日後の葉及び茎ではそれぞれ 5.7～9.5 及び 11.5～35.8%TRR であった。処理 7 日後の葉及び茎では、それぞれ 40.9～45.4 及び 25.5～44.7%TRR の放射能が極性画分に存在した。未成熟区と同様、茎より葉で極性画分の存在比が多いのは、葉における光暴露量が多いため、アベルメクチン B1a が光分解されたことによるものと考えられた。成熟区においては、代謝物[b]は処理直後の葉及び茎でそれぞれ 2.8～3.8 及び 2.3～5.4%TRR、処理 7 日後の葉及び茎でそれぞれ 1.2～1.8 及び 2.3～4.4%TRR であった。

成熟処理区の ^{3}H-B1a：112 g ai/ha 処理区で、茎及び葉の中極性画分をさらに分析した結果、代謝物[d]及び未同定成分の少なくとも 6 種類が存在したが、代謝物[d]は 10%TRR 以下であった。（参照 9）

表 12　セルリー試料中の放射能分布(mg/kg)

処理区	未成熟区					
標識体	^{3}H-B1a				[abe-^{14}C]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	2.74(1.3)	0.550(0.3)	26.8(1.4)	6.44(0.3)	9.57(1.7)	1.15(0.2)
14 日後	0.200(0.4)	0.061(0.1)	2.69(0.3)	0.851(0.1)	0.519(0.5)	0.142(0.1)
43 日後	0.012(0.2)	0.004(0.1)	0.097(0.2)	0.022(0.1)	／	／
処理区	成熟区					
標識体	^{3}H-B1a				[abe-^{14}C]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	0.196(1.9)	0.029(0.6)	2.14(2.6)	0.400(1.0)	0.514(3.55)	0.037(0.6)
7 日後	0.096(1.6)	0.008(0.3)	1.13(1.4)	0.238(0.7)	0.197(1.5)	0.020(0.3)
22 日後	0.045(0.8)	0.005(0.2)	0.458(0.7)	0.051(0.2)	／	／

注）残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度
（　）内は%TAR　／：試料採取せず

（３）わた（葉面塗布）

わた（品種：Deltapin213）に、[abe-^{14}C]B1a を 100 μg/葉の処理量で葉面塗布し、塗布直後、1/4、1、2、4 及び 8 日後に採取した葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

わたの葉における放射能分布は表 13 に示されている。

表 13　わたの葉における放射能分布（%TAR）

試料	表面洗浄液		抽出液		非抽出性放射能
	全放射能	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a	全放射能	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a	
処理直後	99.7	99.2/99.4	0.6	0.4/0.6	0.1
1 日後	82.7	36.4/41.0	8.6	4.6/5.7	6.3
8 日後	19.3	1.0/1.7	15.9	2.6/3.0	23.1

注）アベルメクチン B1a は分析方法の異なる 2 種類の値があるため、その両方を/で区切って示した。

表面洗浄液及び抽出液中では表 13 に示されている未変化のアベルメクチン B1a のほか、代謝物[b]が存在した。代謝物[b]は、表面洗浄液中では処理 1/4 日後に 7.0%TAR 存在したが、処理 8 日後には 0.1%TAR に減少した。抽出液中では 0.3～0.8%TAR 存在した。（参照 10）

（４）わた（植物体散布）

わた（品種：試験①では Deltapin213、試験②では Deltapin41）に、[abe-^{14}C]B1a を散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理濃度、散布量及び試料採取時期は表 14 に示されている。それぞれの時期に採取した根、幹、葉、包葉/萼、種子全体及び綿毛を試料とした。

表 14　処理濃度、散布量及び試料採取時期

試験	処理量	処理時期	試料採取時期
①	20 g ai/ha	結実期から 7 日間隔で 2 回	成熟期
②	22.4 g ai/ha	発芽から 40、90 及び 140 日後	最終処理 20 日後
	224 g ai/ha		

わた試料中の残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各試料から放射能が検出され、散布後の移行が認められた。種子の放射能濃度は、試験①で 50 μg/kg、試験②の 22.4 g ai/ha 処理区及び 224 g ai/ha 処理区でそれぞれ 10.0 及び 85 μg/kg であった。

いずれの処理区の種子中にも、未変化のアベルメクチン B1a は検出されなかった。また、種子中のパルミチン酸、リノール酸等の脂肪酸から放射能が検出され、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれることが示唆された。（参照 10）

表 15　わた試料中の残留放射能濃度（μg/kg）

試験	処理量	根	幹	葉	包葉/萼	種子	綿毛
①	20 g ai/ha×2 回	25	70	396	228	50	37
②	22.4 g ai/ha×3 回	5.5	12.5	46.4	11.9	10.0	43.5
	224 g ai/ha×3 回	107	169	404	97	85	750

（5）かんきつ

ネーブルオレンジ、レモン及びグレープフルーツの果実表面に[abe-^{14}C]B1a[3]を 1 回塗布し、塗布当日並びに 1、2、4、8 及び 12 週後に採取した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布量及び処理果実の状況は表 16 に示されている。

表 16　塗布量及び処理果実の状況

試験対象	塗布量	処理果実の状況
ネーブルオレンジ	4 μg/果実	成熟
	40 μg/果実	
レモン	4 μg/果実	緑色（採取時成熟）
グレープフルーツ	4 μg/果実	未成熟

かんきつ試料中の放射能分布は表 17 に示されている。塗布当日は 98%TRR 以上の放射能が果実表面洗浄液中に存在したが、時間の経過とともに果皮中の放射能が増加した。果肉への移行は少量であった。

いずれの処理区でも、果実表面洗浄液中及び果皮の抽出物中には、未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]のみが同定された。塗布直後の果実表面洗浄液中には、未変化のアベルメクチン B1a が 82.5～88.7%TRR 存在したが、処理 12 週後には 0.2～6.7%TRR であった。果皮抽出物中の未変化のアベルメクチン B1a は最大で 8.1%TRR であった。代謝物[b]は、いずれの試料中も 10%TRR 未満であった。（参照 11）

[3] 本試験では、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 及び 23 位の炭素を ^{14}C で標識したものを用いた。

表 17　かんきつ試料中の放射能分布（%TRR）

試料	ネーブルオレンジ（4 μg/果実）			レモン（4 μg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.6	1.3	0	100	0	0
4 週後	52.3	40.6	7.1	28.8	58.1	13.1
12 週後	36.3	55.2	8.5	6.7	84.1	9.3
試料	グレープフルーツ（4 μg/果実）			ネーブルオレンジ（40 μg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.4	1.7	0	98.6	1.4	0
4 週後	43.7	43.8	12.5	73.9	23.0	3.0
12 週後	32.7	58.8	8.6	40.9	54.7	4.3

注）果実表面：果実表面洗浄液中の放射能
%TRR：果実表面、果皮及び果肉の残留放射能の合計を 100%としたときの割合

植物中での主要代謝経路としては、トマトではアベルメクチン B1a から異性化により代謝物[b]、ヒドロキシル化により代謝物[d]、脱メチル化により代謝物[h]がそれぞれ生じ、さらに代謝物[d]から酸化により代謝物[c]が生成され、また、マクロライド骨格が開裂し、スピロ環含有化合物の代謝物[o]も生成された。セルリーでは異性体[b]及びヒドロキシル体[d]の生成後、わた及びかんきつでは異性体[b]の生成後に、それぞれ低分子化合物になり、最終的には植物中の成分に同化する経路が考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

[abe-23-^{14}C]B1a を、壌土（スイス）に 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃、暗条件で 365 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、処理 365 日後（試験終了時）には 30.6%TAR となった。試験終了時の非抽出性放射能は、33.9%TAR であり、また $^{14}CO_2$ が試験終了時までに 27.6%TAR 発生した。

未変化のアベルメクチン B1a は、処理直後の 97.9%TAR から、試験終了時には 1.4%TAR まで減少した。分解物としては[c]、[d]、[e]及び[f]が同定され、分解物[c]及び[d]は処理 28 日後にそれぞれ最大 10.3 及び 15.7%TAR となった。分解物[e]は処理 168 日後に最大 8.5%TAR、分解物[f]は処理 90 日後に最大 9.3%TAR 存在した。そのほか多くの成分が存在したが、いずれも 4.1%TAR 以下であった。

アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期は表 18 に示されている。（参照 12）

表 18　アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期

	ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ	分解物			
	B1a	[c]	[d]	[e]	[f]
推定半減期（日）	18.0	32.5	35.4	83.3	105

（２）好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

壌土（スイス）に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃、暗条件で好気的に 27 日間インキュベートし、水を加えて湛水した後、窒素を通気して嫌気的条件とし、さらに 120 日間インキュベートして、好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、湛水状態開始直後は 83.5%TAR であったが、試験終了時（湛水状態開始 120 日後）には 67.2%TAR まで減少した。土壌の非抽出性放射能は湛水状態開始直後に 12.4%TAR であったが、試験終了時には 28.4%TAR であった。試験終了時の水層中放射能は 4.3%TAR であった。$^{14}CO_2$ は、好気条件終了時に 2.0%TAR 発生しており、嫌気条件下ではほとんど発生量は増えなかった。

未変化のアベルメクチン B1a は、湛水状態開始直後には水層及び土壌中でそれぞれ 1.5 及び 30.6%TAR であったが、緩慢に減少し、試験終了時には水層及び土壌中でそれぞれ 0.2 及び 15.4%TAR であった。分解物は[c]、[d]、[e]及び[f]が存在し、分解物[c]は湛水 14 日後に土壌で最大 9.9%TAR 存在したが、試験終了時には土壌中で 4.9%TAR であった。分解物[d]、[e]及び[f]は湛水状態開始直後に土壌中での最大値を示し、それぞれ 14.2、2.8 及び 4.4%TAR であった。そのほか未同定の成分が多数存在したが、いずれも 5%TAR 未満であった。

嫌気的湛水土壌中におけるアベルメクチン B1a、分解物[c]及び[d]の推定半減期は、それぞれ 276、122 及び 270 日と算出された。（参照 12）

土壌中における主要分解経路としては、好気的条件下では、アベルメクチン B1a は速やかに分解し、ヒドロキシル化により分解物[d]、酸化により分解物[c]が生じる。さらにヒドロキシル化して、最終的には CO_2 及び結合残留物になった。嫌気的条件下ではゆっくり分解し、最終的には結合残留物になる経路が考えられた。

（３）土壌吸脱着試験①

5 種類の海外土壌［壌質砂土（ドイツ及びスイス）、砂壌土、壌土/シルト質壌土及びシルト質壌土（いずれもスイス）］を用いて、アベルメクチン B1a の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 76.8～334 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 5,700～7,890 であった。また、脱着係数 K^{des} は、第 1 回

脱着試験で 72.1～380、第 2 回試験で 87.0～362、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}oc$ は、第 1 回試験で 5,640～7,590、第 2 回試験で 6,670～8,880 であった。（参照 13）

（４）土壌吸脱着試験②

砂壌土（群馬）を用いて、アベルメクチン B1a の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 36.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 1,670 であった。また、脱着係数 K^{des} は 92.7、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}oc$ は、4,250 であった。（参照 14）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.11 mg/L となるように添加し、50℃、暗条件で 7 日間インキュベートし、加水分解試験（予備試験）が実施された。

pH 4、5 及び 7 では、[abe-23-^{14}C]B1a の分解は認められなかったため、25℃に換算した場合 1 年以上安定であると推定された。pH 9 では、試験開始時に[abe-23-^{14}C]B1a が 95.2%TAR 存在したが、7 日後には 58.9%TAR となった。

pH 9 の滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.11 mg/L となるように添加し、25℃で 36 日、50℃で 25 日、60℃で 11 日間、暗条件でインキュベートする加水分解試験（本試験）が実施された。

pH 9、25℃で、試験開始 32 日後に[abe-23-^{14}C]B1a は 89.3%TAR となり、推定半減期は 213 日と算出された。

分解物として、[p]、[q]及び[r]が検出された。分解物[p]は、25、50 及び 60℃でそれぞれ最大 6.7、24.6 及び 25.4%TAR 存在した。分解物[q]及び[r]は、25 及び 50℃では 1.5%TAR 以下であったが、60℃では分解物[q]が最大 17.5%TAR、分解物[r]が最大 15.6%TAR 存在した。（参照 15）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.1 mg/L となるように添加し、24.7±0.7℃でキセノン光（光強度：38.8 W/m^2、測定波長：290 nm 未満をカット）を 37.5 日間照射（12 時間ごとに明暗を切り替え）し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-^{14}C]B1a は、試験終了時に 1.6%TAR に減少した。分解物として、[b]が照射 13 時間後に最大 8.2%TAR 存在したが、その後減少し、照射 12 日後には検出されなくなった。分解物[c]は照射 18 日後に最大で 5.6%TAR 存在した。暗所では[abe-23-^{14}C]B1a は安定であった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は 24 時間、東京における春の太陽光換算で 5.0 日と算出された。また分解物[b]の推定半減期は 41.4 時間、東京における春の太陽光換算で 8.6 日と算出された。（参照 16）

（３）水中光分解試験（自然水）

滅菌自然水（池水、採取地：英国、pH 7.37）に[abe-23-^{14}C]B1a を 0.53～0.55 mg/L となるように添加し、25.2℃でキセノン光（光強度：21.0～21.2 W/m^2、測定波長：290 nm 未満をカット）を 41.5 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-^{14}C]B1a は、試験終了時には 17.3%TAR に減少していた。分解物として[b]が、照射 14 日後に最大 9.2%TAR 存在し、試験終了時に 3.0%TAR となった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は、東京における春の太陽光換算で 39.8 日と算出された。（参照 17）

水中分解経路としては、アベルメクチン B1a がエピメリ化し異性体[p]、又はマクロライド骨格が開裂して生成したジヒドロキシ化合物[q]を経て分解物[r]が生成された。光分解においては、酸化物[c]又は異性体[b]を経て、多くのマイナー化合物に分解され、最終的には無機化される経路が考えられた。

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（高知）を用いて、アバメクチン、分解物[b]、[c]、[d]、[e]及び[f]を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 18）

表 19　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			アバメクチン	アバメクチン＋分解物合計
容器内試験	0.25 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21	24
		沖積土・埴壌土	45	64
ほ場試験	252 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	8
		沖積土・埴壌土	5	5

*：容器内試験で標準品、ほ場試験で乳剤を使用

６．作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代

謝物[b]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。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]の合量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であった。（参照 19）

海外において、野菜、果物等を用いてアベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]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 4 に示されている。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.076 mg/kg であった。（参照 89～102）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]を暴露評価対象物質として、食品中より摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]の合量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 20　食品中より摂取されるアバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]（合量）の推定摂取量

	国民平均 （体重:55.1kg）	小児（1～6 歳） （体重:16.5 kg）	妊婦 （体重:58.5 kg）	高齢者（65 歳以上） （体重:56.1kg）
摂取量 （μg/人/日）	6.92	2.30	5.54	9.01

７．家畜体内薬物動態試験及び残留試験

（１）薬物動態試験（牛、皮下投与）

牛（12 頭）に、^{3}H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。C_{max} は投与 1 及び 2 日後に見られ、約 0.09 mg/L であった。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿における $T_{1/2}$ はそれぞれ、4.6、5.7、5.6、8.1 及び 4.7 日であった。約 50%TAR が投与後 7 日以内の糞中に、1～2%TAR が尿中に排泄された。

肝臓では、親化合物であるアベルメクチン B1a が、と殺時点にかかわらず 34～61%TRR を占めた。脂肪では、アベルメクチン B1a の濃度は投与 7 日後の 52%TRR から 21 日後の 25%TRR へと減少した。アベルメクチン B1b は、肝臓では 1～5%TRR、脂肪では 0.5～5%TRR を占めた。

親化合物に加え、肝臓中及びコレステロールエステラーゼ処理した脂肪中の主要非極性代謝画分から代謝物[g]が同定された。（参照 85、86）

牛に、^{3}H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、総残留放射能及びアバメクチンの消失が調べられた。

投与後いずれの時点においても、肝臓及び脂肪中の総残留物は、腎臓及び筋肉中よりも有意に高かった。親化合物であるアベルメクチン B1a が、調べた全ての組織中総残留物における主要なものであった。従って、肝臓及び脂肪が標的組織と考えられ、アベルメクチン B1a が残留マーカーになると考えられた。投与 7～21 日後の間、総残留物に対する残留マーカーの割合は、肝臓で 0.55～0.36、脂肪で 0.65～0.20、筋肉で 0.74～0.51、腎臓で 0.48～0.24 の範囲であった。（参照 86)

（２）残留試験（牛）

①　経口投与（乳汁）

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に、アバメクチンを 0.01、0.03 及び 0.1 ppm の混餌濃度相当の用量でゼラチンカプセルにより 28 日間経口投与し、残留試験が実施された。試験期間中を通じて乳汁を採取し、最終投与 1 日後に組織を採取した。

肝臓及び脂肪中の残留濃度は他の組織よりも高かった。投与開始 1、2、3、5、7、14 及び 28 日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始 2、3 及び 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）、7 日後（0.001、0.002 及び 0.001 mg/L）、14 日後（0.001、0.002 及び 0.004 mg/L）、28 日後（3 頭、0.001 mg/L）並びに中用量群の投与 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）で検出されたが、それ以外の投与量及び採取時間ではほとんど検出されなかった（<0.0005 mg/L）。（参照 87）

②　皮下投与

牛（12 頭）に、^{3}H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中の総放射能を測定した。

結果は表 21 に示されている。投与 7～35 日後の腎臓、肝臓及び筋肉中の残留物の消失速度は全て類似していた。投与部位筋肉以外では、肝臓で投与 7 及び 14 日後に最高残留濃度を示した。投与 21 日後までに肝臓の平均残留濃度は、脂肪よりも低くなった。投与部位筋肉では、投与 7 日後に最高残留濃度となり、最も早い消失速度を示した。（参照 85）

表 21　牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	0.3 mg/kg 体重			
投与後日数	7	14	21	35
肝臓	619±190	168±95	61±33	9±6
脂肪	444±110	130±76	63±22	35±10
筋肉	42±10	10±8	4±1	1±1
腎臓	143±37	36±8	11±5	2±1
投与部位筋肉	2,022±1,720	537±61	59±87	<4

検出限界：0.3 μg/kg（肝臓）、3 μg/kg（脂肪）、0.7 μg/kg（筋肉）、1 μg/kg（腎臓）、4 μg/kg（投与部位）

雄の子牛（一群 5 頭及び対照群 1 頭）に、アバメクチンを 0.2 又は 0.4 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。0.2 mg/kg 体重投与群は投与 42 及び 49 日後、0.4 mg/kg 体重投与群は投与 49 日後の大網脂肪及び肝臓中におけるアバメクチン濃度を測定した。

いずれの時点においても、定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。（参照 87）

去勢牛及び雌牛（一群雌雄各 6 頭及び対照群雌雄各 3 頭）に、アバメクチンを 0.2 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 21、28、35、42、49 及び 56 日後に組織を採取した。

結果は表 22 に示されている。肝臓及び投与部位の平均残留濃度は、投与 49 日後までに検出限界未満に低下した。（参照 85）

表 22　牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	0.2 mg/kg 体重				
投与後日数	21	28	35	42	49
肝臓	53	14	9	2	<1
脂肪	78	13	5	2	NA
筋肉	6	2	1	<1	NA
腎臓	13	4	2	1	NA
投与部位筋肉	5,200	2,000	550	2	<1

検出限界：1 μg/kg
NA：分析せず

牛（一群 5 頭）に、アバメクチンを約 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 5、10、15、20、25 及び 35 日後の各組織中アベルメクチン B1a 濃度を測定した。

結果は表 23 に示されている。（参照 85）

表 23　牛における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（μg/kg）

投与量	約 0.3 mg/kg 体重					
投与後日数	5	10	15	20	25	35
肝臓	310	210	110	30	7	16
脂肪	320	130	73	30	4	12
筋肉	27	NA	8	3	<1	2
腎臓	NA	NA	36	9	2	6
投与部位筋肉	21,000	3,300	5,400	800	1,600	570

検出限界：1 μg/kg
NA：分析せず

③　外皮塗布（ポアオン）投与（乳汁）

牛（フリージアン種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 2 日後の乳汁から、最大 0.023 mg/kg のアバメクチン残留が見られたが、投与 14 日後では検出限界（0.001 mg/kg）未満まで低下した。（参照 90）

泌乳牛（ジャージー種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重でポアオン投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 1 日後の乳汁から、最大 0.014 mg/kg のアバメクチン残留が見られ、その後投与 4 日後には定量限界（0.003 mg/kg）近傍まで低下した。（参照 87）

（３）薬物動態試験（山羊）

山羊（動物数不明）に、^{3}H 標識アベルメクチンを 0.005、0.05 及び 1.0 mg/kg 体重/日でゼラチンカプセルにより 10 日間経口投与し、薬物動態試験が実施された。

糞中から 80～99%TAR、尿中から 0.1～0.6%TAR が回収された。

1.0 mg/kg 体重/日投与群では、残留が肝臓で最も高く（最大 98 μg/kg）、次に脂肪（最大 50 μg/kg）、腎臓及び心臓（最大 23 μg/kg）並びに乳腺（最大 13 μg/kg）であった。乳汁中の残留は、投与 4 日後で定常状態となり、1.0 mg/kg 体重/日投与群で約 2.3 μg/kg であった。

アベルメクチン B1a の割合は、肝臓で 76%、腎臓、筋肉及び脂肪で 99%であった。主な代謝物は[g]で、親化合物に反比例して存在していた。（参照 87）

（４）薬物動態試験及び残留試験（羊）

羊（雌雄各 1 頭）に、^{3}H 標識アベルメクチン B1a を 286 μg/kg 体重で単回経

口投与し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を投与 14 日後まで採取した。

また、別の 2 頭（雌雄各 1 頭）に ^{3}H 標識アバメクチンを 286 μg/kg 体重で単回経口投与し、血液、尿及び糞を投与 7 日後まで採取した。

両試験の結果は表 24 に示されている。両試験では、排泄はほぼ完全に糞中を介して行われ、0.5%TAR 未満が尿から回収された。（参照 88）

表 24　羊における単回経口投与後の各パラメータ

投与物質	^{3}H 標識アベルメクチン B1a		^{3}H 標識アバメクチン	
投与量	286 μg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg/kg）	34	28	47	67
T_{max}（hr）	24	12	36	24
$T_{1/2}$（hr）	53	57	88	49

羊（雌雄）に、^{3}H 標識アバメクチンを 286 μg/kg 体重で単回経口投与し、残留試験が実施された。投与 3、7、10 及び 14 日後における肝臓、脂肪、筋肉及び腎臓中濃度を測定した。

結果は表 25 に示されている。（参照 88）

表 25　羊における単回経口投与後の各組織中残留濃度（μg/kg）

投与量	286 μg/kg 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	374	116	33	19
脂肪	354	141	41	35
筋肉	42	14	ND	ND
腎臓	105	41	11	7

ND：検出されず

本試験において、組織中残留物について代謝物を調べた。

筋肉及び脂肪中では、残留物のほとんど全てがアベルメクチン B1a として存在しており、代謝物の存在を示す証明はなかった。しかしながら、肝臓及び腎臓では、同定されていない極性代謝物の存在が示された。投与 3 及び 7 日後の肝臓及び腎臓中の残留物の主要な化合物は、アベルメクチン B1a であることが示された。（参照 88）

さらに、各試料について、アベルメクチン B1a の残留濃度を分析した。

結果は表 26 に示されている。（参照 88）

表 26　羊における単回経口投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（μg/kg）

投与量	286 μg/kg 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	226（60）	56（50）	<LOQ~31（58）	
脂肪	307（88）	116（93）	27	
筋肉	37（88）	<LOQ~21(93)		
腎臓	74（71）	<LOQ~50（75）		

（　）は TRR%
定量限界（LOQ）：10 μg/kg（肝臓、筋肉及び腎臓）、5 μg/kg（脂肪）

（５）残留試験（豚）

離乳豚（一群 5 頭）に、アバメクチン（市販製剤）を常用量（0.3 mg/kg 体重）で、別の離乳豚（一群 3 頭）に 2 倍量（0.6 mg/kg 体重）で単回皮下投与し、残留試験が実施された。常用量投与群は投与 14、21、28 及び 35 日後に、2 倍量投与群は投与 28 日後に組織を採取し、アベルメクチン B1a 濃度を分析した。

結果は表 27 に示されている。（参照 87）

表 27　豚における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度（mg/kg）

投与量	常用量				2 倍量
投与後日数	14	21	28	35	28
頭数	5	5	5	5	3
肝臓	<LOQ (3)、0.0061、0.0035	<LOQ (2)、LOQ、0.0033、0.0054	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
脂肪	<LOQ (2)、0.0052、0.0051、0.0033	<LOQ (3)、0.0032、0.0055	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
筋肉	<LOQ (4)、0.0026	<LOQ (4)、LOQ	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
腎臓	<LOQ (3)、0.0056、0.0021	<LOQ (4)、0.0021	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)

定量限界（LOQ）：0.003 mg/kg（脂肪及び肝臓）、0.002 mg/kg（腎臓及び筋肉）
（　）内は頭数

８．一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 20）

表 28　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法]	Wistar Hannover ラット	雄 5	0、0.5、1.5、 4、6 (経口)	1.5	4	投与後 1～24 時間： 6 mg/kg 体重 ・脊椎の上方彎曲 4 mg/kg 体重以上 ・開脚反射の低下
	体温				6	―	影響なし
呼吸器系	呼吸数 一回換気量 分時拍出量	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	―	影響なし
循環器系	血圧 心拍数 心電図	ビーグル犬	雄 4	0、0.25、0.5、 1.0 (カプセル経口)	6	―	影響なし
腎機能	尿量、 ナトリウム、 カリウム、 Cre、pH	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	―	影響なし

注）・検体はアバメクチン原体をゴマ油に懸濁したものを経口投与した。
・－：最小作用量が設定できない

９．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（原体）

アバメクチン原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。

アバメクチンは脂溶性が高く、水にほとんど溶けないため、ゴマ油に溶解して投与した場合と、蒸留水又はメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した場合とでは、投与後の吸収量が異なり、これが毒性発現の程度に大きく影響するものと推測された。（参照 21～29）

表 29　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1)]	232	214	投与量：20～500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重 ・雄： 呼吸困難、口の周囲の赤色汚れ、強直性痙攣、冷感 ・雌：円背位、過敏 275 mg/kg 体重以上 ・雄：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、、泌尿生殖器周囲の湿潤、口の周囲の湿潤、削痩、虚脱、円背位 ・雌：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、呼吸困難、削痩、虚脱、冷感、散瞳、口の周囲の湿潤 100 mg/kg 体重以下 ・雌雄とも影響なし 雌雄：275 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 [2)]	8.7	12.8	投与量：6.67～33.8 mg/kg 体重 6.67 mg/kg 体重以上 ・雌雄：歩行失調、振戦 雄：6.67 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌 10 匹 妊娠雌 12 匹 [2)]		非妊娠： 41.3 妊娠： 19.0	投与量：5～80 mg/kg 体重 10 mg/kg 体重以上 ・妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 非妊娠マウス：5 mg/kg 体重以上で死亡例 妊娠マウス：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌及び 妊娠雌各 20 匹 [2)]		非妊娠： 15.0 妊娠： 11.8	投与量：5～80 mg/kg 体重 20 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：活動性低下、失調性歩行 ・妊娠：立ち直り反射消失、活動性低下 10 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 ・妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐 非妊娠マウス及び妊娠マウス： 5 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雄雌各 5 匹	>330	>330	軽度の振戦、歩行失調、活動性低下 死亡例なし

	NZW ウサギ 雌雄計 40 匹	>1,600		体重増加抑制、活動性低下、緩徐呼吸、食欲低下、歩行失調、振戦、立ち直り反射消失 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重増加抑制、嗜眠、緩徐呼吸、振戦、歩行失調、頭部の異常な動き、食欲不振、流涎、嚥下困難 死亡例なし
吸入（鼻部暴露）		LC_{50}（mg/L）		
	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	<0.21	<0.21	振戦、活動性低下、尾の硬直、歩行失調、呼吸の変化、着色涙、円背位、流涎、斜視、尾を振る動作、発生、立毛、鎮静化、チアノーゼ 雌雄：0.21 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.051	0.034～0.051	鼻口部の汚れ、異常呼吸音、呼吸深大、呼吸数の増減、あえぎ、開脚反射の低下、軽微な振戦 雄：死亡例なし 雌：0.051 mg/L で死亡例

1) 溶媒：蒸留水又は 0.5%MC 水溶液　　2) 溶媒：ゴマ油

（２）急性毒性試験（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]）

アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]のマウス及びラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 30～32）

表 30　急性経口毒性試験結果概要（アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]）

被験物質	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
アベルメクチン B1a	CF-1 マウス 雌 10 匹		22.2	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射消失 10.0 mg/kg 体重/日以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		23.8	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 5.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		13.6	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹		18.3	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹		17.4	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹		18.7	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄 各 10 匹	10.6	11.3	振戦、活動性低下、歩行失調、着色涙、着色鼻汁、立ち直り反射の消失、緩徐呼吸

				雌雄：8.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 新生児 10 匹	1.52		振戦 1.0 mg/kg 体重以上で死亡例
アベルメクチン B1b	CF-1 マウス 雌雄各 10 匹	11.4	19.8	歩行失調、振戦、緩徐呼吸、間代性痙攣、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物[b]	CF-1 マウス	>80	>80	活動低下、緩徐呼吸、歩行失調、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒：ゴマ油

（３）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.5 及び 6.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

6.0 mg/kg 体重投与群の雌で、開脚歩行及び爪先歩行（いずれも投与 1 日）が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下（雄：1.5 及び 6 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、雌：1.5 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、6 mg/kg 体重投与群：投与 1～3 日）が認められた。神経組織の病理組織学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 33）

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アバメクチンは皮膚刺激性を示さなかった。眼に対する刺激性はない、又は軽微であると考えられた。皮膚刺激性試験において、1 例が投与 8 日後に死亡し、検体投与（380 mg/kg 体重）が原因と考えられた。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節法）が実施された。いずれの試験でも、皮膚感作性は認められなかった。（参照 34～38）

１１．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 16 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.4、1.6 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄は、投与開始 7 週後に急激に体重が低下し、一般状態が悪化したため、全例を切迫と殺した。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が一般状態の悪化のため切迫と殺されたが、これらは誤投与によるものであった。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が事故により切迫と殺された。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽微な振戦、爪先歩行等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

表 31　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（投与 7 週、全例） ・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位、削痩（腹部）、鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛 ・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）	・切迫と殺（投与 7 週、全例） ・体重増加抑制 ・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、安定性の減少、円背位、削痩（腹部）、鎮静化、不規則呼吸、活動性低下、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛 ・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）
1.6 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）18 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.25、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 18 週間（126 日間）亜急性毒性試験が実施された。

8.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始直後に死亡例が認められたので、それぞれ 1 及び 3 回で投与を打ち切った。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

各投与群の死亡例では、死亡前に全身の筋肉振戦、歩行失調、散瞳及び流涎が認められ、病理組織学的検査では肝細胞び漫性空胞化及び胆のう浮腫が認められた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全身筋肉振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 40）

表 32　18 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日（投与 1 回）	・死亡（2 例）§(2 例とも投与 1 日) ・徐脈	・死亡（1 例）§(投与 1 日) ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日（投与 3 回）	・死亡（2 例）§(2 例とも投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)	・死亡（1 例）§(投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)
0.5 mg/kg 体重/日	・全身筋肉振戦(投与 2～3 週)、歩行失調(投与 2 週)、流涎(投与 2～3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延§(投与 1 週以降)	・死亡（1 例）§(投与 19 日) ・全身筋肉振戦(投与 2～3 週)、歩行失調(投与 3 週)、流涎(投与 3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延§§(投与 1 週以降) ・体重増加抑制
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性と判断した。
§§：散瞳又は瞳孔の対光反射遅延が雌雄計 6 例中 4 例で認められたが、性別は不明であった。

（３）85 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0/2.0[4] mg/kg 体重/日）投与による 85 日間亜急性毒性試験が、1 年間慢性毒性試験[12. (1)]の用量設定試験として実施された。本試験では病理組織学的検査等が実施されていないことから、食品安全委員会では参考資料として取り扱ったが、一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断した。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

4.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与に起因する一般状態の悪化、体重及び摂餌量減少、活動性低下が認められたため、投与開始 6 週後に全例が切迫と殺された。また、同群の雌 1 例では、4.0 mg/kg 体重/日投与期間中、振戦、衰弱、運動失調、軽度の見当識障害等が認められたが、投与量が 2.0 mg/kg 体重/日に引き下げられた後は、症状は認められなかった。（参照 41）

表 33　85 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0/2.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少
1.0 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）
0.50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[4] 検体は、試験開始時は 0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日の摂取量で混餌投与されたが、4.0mg/kg 体重/日投与群では顕著な摂餌量減少及び毒性所見が認められたため、試験開始 20 日後に検体投与を中断しして基礎飼料を給餌し、試験開始 29 日後から、最高用量を 2.0 mg/kg 体重/日 として検体を摂取させた。また、0.25、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、摂餌量の減少が認められたため、投与開始 9 週後以降、混餌濃度を 6、13 及び 25 ppm からそれぞれ 8、17 及び 32 ppm として検体摂取量を維持した。

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		0.25 mg/kg 体重/日	0.5 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.24	0.49	0.94
	雌	0.24	0.48	0.95

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で瞳孔の対光反射消失等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日（雌雄：0.24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

表 35　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1.0 mg/kg 体重/日	・死亡又は切迫と殺§(1 例死亡：投与 38 週、2 例切迫と殺：投与 33 及び 38 週) ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN、Cre、TP 減少、ALP 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN 及び Cre 減少
0.5 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降) ・Alb 減少	・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降) ・Alb 減少
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、0.75、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 36　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.75 mg/kg 体重/日	1.5 mg/kg 体重/日	2.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量	雄	0.7	1.5	2.0

（mg/kg 体重/日）	雌	0.8	1.5	2.1

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

ラットの代謝試験において、雌の脂肪組織における消失半減期が他の組織より長く、雄の脂肪組織よりも長い傾向がみられたことから、PBPK（Physiologically-based pharmacokinetic）モデリング手法を用いて雌雄ラットの脂肪組織中濃度のシミュレーションを実施した結果、血液中濃度は雄で、脂肪中濃度は雌で高く推移する傾向が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で振戦及び体重減少が、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で振戦とその後の死亡が認められたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.75 mg/kg 体重/日（0.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 43）

表 37　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2.0 mg/kg 体重/日	・振戦(投与 12 週以降)、体重減少による切迫と殺（2 例）§	・振戦(投与 9 週以降)、体重減少による死亡又は切迫と殺（3 例）§ ・ALP 増加
1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・振戦(投与 62 週以降)、体重減少による死亡（1 例）§、a
0.75 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

a：100 週目に死亡した。

（３）21 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 74 匹）を用いた混餌（原体：0、2.0、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 38　21 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2.0 mg/kg 体重/日	4.0 mg/kg 体重/日	8.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	2.0	4.1	8.1
	雌	2.1	4.2	8.3

8.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡率の増加が認められた。死亡又は切迫動物ではリンパ腫及びアミロイド沈着が認められたが、最終解剖時に増加しなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、8.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4.0 mg/kg 体重/日（雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 44）

表 39　21 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・皮膚炎、脾髄外造血、骨髄増生 ・体重増加抑制(投与 94 週)	・振戦(投与 89 及び 90 週) ・体重増加抑制(投与 94 週)
4.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.12 及び 0.40 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 2 回交配、出産させ（児動物：F_{1a}、F_{1b}）、F_{1b} を F_1 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。児動物では、0.40 mg/kg 体重/日投与群で出生日の死亡児数増加等が認められた。乳汁中濃度測定試験[15. (1)⑦]において、アバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、児動物は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられた。また、アバメクチンの毒性発現は ABCB1 との関連があり、出生直後の ABCB1 量の違いによって、親動物より児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられた。

また、0.40 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 7、14 及び 21 日生存率減少が認められ、乳汁を介した高濃度のアバメクチンの暴露による児動物への影響の可能性が考えられたが、ABCB1 の発現量や分布等がヒトとラットで異なることから、ヒトに外挿されない変化である可能性が高く、単回投与による影響とは考え難いと考えられた。

本試験における無毒性量は、親動物で雌雄とも本試験の最高用量 0.40 mg/kg 体重/日、児動物で雌雄とも 0.12 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。

（アバメクチンの毒性発現と ABCB1 との関連については、[15.]参照）（参照 45）

表 40　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	0.40 mg/kg 体重/日	・出生日の死亡児数増加 ・生後 7、14 及び 21 日生存率減少 ・同腹児数減少/同腹児死亡率増加 ・同腹児体重減少 ・削痩、吸乳しない児動物増加		・出生日の死亡児数増加 ・生後 7、14 及び 21 日生存率減少 ・同腹児体重減少 ・削痩、吸乳しない児動物増加、衰弱 ・網膜皺壁の形成（雌）	
	0.12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

なお、用量設定試験では、最高用量の 2.0 mg/kg 体重/日において体重減少、振戦等を呈して死亡する例が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 46）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体： 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～18 日の累積）、摂餌量及び飲水量の減少（いずれも妊娠 7～28 日）が認められた。

胎児では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められた。これらの変化は、母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であり、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 47）

（４）発達神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

親動物では、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増

加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。

児動物では、全投与群の雄並びに 0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で生後 5～22 日に体重増加が、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で生後 28～62 日に低体重が認められた。また、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で膣開口遅延が認められたが、低体重に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、母動物で検体投与に関連した毒性所見が認められず、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 0.4 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 62）

（５）発達神経毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。0.4 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び雄の同腹児重量の減少が認められた。

児動物では、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で矮小児、脱水、振戦等が認められ、これらの個体は離乳前に切迫と殺された。その結果、0.4 mg/kg 体重/日投与群では試験動物数が不足し、生後 37 日で試験を打ち切った。0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 4 日に体重増加が、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 28～62 日、0.4 mg/kg/日投与群の雌雄で生後 7～35 日に低体重が認められた。また、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で膣開口遅延が認められたが、低体重に伴った二次的変化であると考えられた。

本試験において、0.4 mg/kg 体重/日投与群の母動物で雄の同腹児重量減少等が、0.12 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 63）

１４．遺伝毒性試験

アバメクチン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-WBL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アバメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48～52）

表 41　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞（*Hgprt* 遺伝子座）	①25.4～42.3 μg/mL（+S9） 2.54～5.1 μg/mL（-S9） ②25.4～42.3 μg/mL（+S9） 0.254～5.1 μg/mL（-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-WBL）	4.23～21.2 μg/mL（+S9） 8.45～30 μg/mL（-S9）	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	4、8、16 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 8～12 匹）	1.2、4.0、12.0 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

植物及び水中由来の代謝物[b]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 42 に示されているとおり陰性であった。（参照 53）

表 42　復帰突然変異試験結果概要（代謝物[b]）

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物[b]	*S. typhimurium*（TA97a、TA98、TA100、TA1535 株） *E. coli*（WP2、WP2 *uvrA*、WP2 *uvrA*/pKM101 株）	10～3,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１５．その他の試験

（１）毒性発現に関するメカニズム試験

1970 年代に実施した CF-1 マウスを用いたアバメクチンの発生毒性試験（後述）[15.（2）①及び②] においては、

① 死亡した母動物で、死亡前に全身性の振戦、昏睡が観察されたが、生存個体では高用量群でも検体投与の影響は見られず、また、死亡率の用量相関性について、再現性が見られない。

② 胎児に口蓋裂が誘発される。

といった特徴が認められたとして、1980 年代に、開発者らによって動物実験が繰り返され、8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）においても、CF-1 マウスに対するアバメクチンの毒性影響の特徴が再現された。

その後、1990 年代に、Schinkel[5]らによって、アバメクチンの類縁化合物であるイベルメクチンが多薬剤抵抗性（MDR）に関与する ABCB1 の基質になること及び遺伝的に ABCB1 が欠損した個体はイベルメクチンに高感受性を示すことが確認された。これらのことから、CF-1 マウス及びその他の生物種を用いて、ABCB1 とアバメクチンの毒性発現の関係を検討する試験が実施された。

① アバメクチンの毒性の比較（CF-1 マウス及び ICR マウス）

CF-1 マウス及び ICR マウスにアバメクチンを 5 日間連続強制経口（原体：0 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与し、神経毒性症状の発現を観察する試験が実施された。

試験群は表 43 に示されている。

表 43　試験群構成

試験群	①	②	③	④
マウス系統	CF-1		ICR	
アバメクチン投与量（mg/kg 体重/日）	0	0.8	0	0.8
匹/群	雌雄各 5 匹	雄：49 匹 雌：50 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 5 匹

投与後瀕死状態の個体は切迫と殺し、生存個体は最終投与 4 日後に一部をと殺した。いずれの個体も大脳皮質、小脳及び空腸を摘出し、免疫組織化学的染色及びウエスタンブロット法で ABCB1 を検出した。

瀕死個体は、試験群②の雄 12 例及び雌 5 例で認められた。瀕死個体は、雄 1 例を除き ABCB1 の発現がいずれの組織でも認められなかった。雄 1 例では ABCB1 は検出されたが発現程度は低かった。

その他の試験群では、瀕死個体は認められず、調べたいずれの個体でも ABCB1 が検出された。検出された ABCB1 は CF-1 マウスより ICR マウスで発現の程度が高い傾向が認められた。

また、試験群②の生存個体のうちと殺されなかった個体（一群雌雄各 5 匹／アバメクチン低感受性個体）並びに試験群③及び④とは別の ICR マウス（一群雌雄各 5 匹又は雌 10 匹）を用い、アバメクチンを単回経口（原体：1.0、2.5、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。

アバメクチン低感受性個体の CF-1 マウスでは、5.0 mg/kg 体重以上投与群では、軽度の振戦及び失調性歩行が認められたが、死亡や瀕死状態は認められなかった。ICR マウスでは検体投与の影響は認められなかった。

CF-1 マウスと ICR マウスの毒性発現の差は、ABCB1 の発現の差と一致する

[5] Schinkel et al., Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs, Cell Vol.77, 491-502, May 20. 1994

と考えられた。（参照 57）

② 発生毒性試験（アバメクチン感受性又は非感受性の CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体）

CF-1 マウスの個体ごとのアバメクチン投与に対する感受性の違いと、胎児における口蓋裂発生の関係を検討するために、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験が実施された。

雌の CF-1 マウスにアバメクチン 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与後、痙攣などの神経症状を示した個体は感受性亜群、示さなかった個体は非感受性亜群と分類された。

非感受性亜群の CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に、アベルメクチン B1a の 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]：アバメクチンと同等の毒性を有する）を強制経口（0、0.5、1.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。また、感受性亜群の CF-1 マウス（18 匹、対照群 4 匹）にも、妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0.2～1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。いずれの投与群も、生存個体は妊娠 18 日にと殺された。

感受性亜群の投与量は、投与開始時に 0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。1.0 mg/kg 体重/日投与後に臥位、活動低下等が認められたため、2 日間投与を中止した。症状の悪化により、18 匹中 12 例が切迫と殺されたが、生存個体はその後試験終了時まで 0.75 mg/kg 体重/日で投与された。

非感受性亜群の母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

感受性亜群の母動物では、投与終了時（妊娠 15 日）まで生存した個体が 6 例であったが、うち 2 例は妊娠 17 日に死亡又は瀕死状態で切迫と殺された。また、感受性亜群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

母動物の大脳及び小脳の免疫組織化学的染色の結果から、感受性亜群では大脳及び小脳に ABCB1 の発現は認められなかった。非感受性亜群ではいずれの個体も大脳及び小脳に ABCB1 の発現が認められた。

児動物では、感受性亜群で胎児死亡の増加が認められ、妊娠 18 日に生存の妊娠動物 4 例中、生存胎児が観察されたのは 1 例であった。非感受性及び感受性いずれの亜群でも、口蓋裂の発生が増加した。口蓋裂の発生頻度は表 44 に示されている。その他、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格の変異増加は認められなかった。

脳において ABCB1 が発現しない CF-1 マウスでは、アバメクチン及び代謝物[b]の毒性が強く現れることが示された。また、脳で ABCB1 が発現している母動物であっても、胎児の口蓋裂は代謝物[b]の投与量に依存して増加することが示された。（参照 58）

表 44　口蓋裂発生頻度

	対照群		投与群			
感受性	非感受性	感受性	非感受性			感受性
投与量	0	0	0.5	1.0	1.5	0.2～1.0*
投与開始時の母動物数	25	4	25	25	25	18
妊娠 18 日生存母動物数	22	4	24	23	25	4
総胎児数	273	43	295	294	307	11
口蓋裂　発生数	7	0	13	21	61	5
発生率（%）	2.4	0	4.4	6.9	20	45

*：投与開始時は、0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。

③　ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）

CF-1 マウスは、***mdr1a*** の発現が均一でなく、ABCB1 欠損（遺伝子型：-/-型）の個体と、それ以外の発現型（遺伝子型：+/+型、+/-型）の個体が存在する。

胎児の遺伝子型と 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）の毒性発現の程度の関連を検討するために、ABCB1 遺伝子の遺伝子型を確認した CF-1 マウスを交配し、妊娠した雌マウス(一群 12 匹)の妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口(0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例はなく、検体投与の影響は認められなかった。

胎児に対する検体投与の影響としては、口蓋裂のみが認められた。各群の口蓋裂発生頻度は表 45 に示されている。

表 45　交配に用いたマウスの遺伝子型及び期待される胎児の遺伝子型の割合

期待する胎児の遺伝子型	対照群(+/-)		対照群(-/-)		投与群(+/+)		投与群(+/-)		投与群(-/-)	
交配ペアの遺伝子	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀+/+	♂+/+	♀+/-	♂+/+	♀+/-	♂-/-
胎児の遺伝子型の	+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-	
理論上の割合	25 : 50 : 25		0 : 0 : 100		100 : 0 : 0		50 : 50 : 0		0 : 50 : 50	
代謝物[b]の投与量（mg/kg 体重/日）	0				1.5					
検査胎児数	108		105		141		125		127	
口蓋裂発生数（発生率（%））	1 (0.83)		0 (0)		0 (0)		18 (12)		80 (58)	

注）　代謝物[b]は交配雌の妊娠 6～15 日に投与。
　　遺伝子型 -/- の個体に対する代謝物[b]の毒性は極めて強いことから、投与群の雌は+/+型又は+/-型のみを用いた。

また、各群 4～6 腹について胎児の遺伝子型を解析し、口蓋裂の有無を確認した。胎児の遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率は表 46 に示されている。

胎児の遺伝子型が+/+では口蓋裂の発生は認められず、遺伝子型が-/-の場合、口蓋裂の発生率は 100%近かった。

表 46　胎児遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率（%）

群	対照群(+/-)			対照群(-/-)			投与群(+/+)			投与群(+/-)			投与群(-/-)		
交配ペアの遺伝子	♀+/-		♂+/-	♀-/-		♂-/-	♀+/+		♂+/+	♀+/-		♂+/+	♀+/-		♂-/-
胎児の遺伝子型	+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-			+/+ : +/- : -/-		
の理論上の割合	25 : 50 : 25			0 : 0 : 100			100 : 0 : 0			50 : 50 : 0			0 : 50 : 50		
遺伝子検査した胎児数(腹数)	66（5）			50（4）			39（4）			72（6）			60（5）		
胎児の遺伝子型	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-
ごとの匹数	15	32	19	0	0	50	39	0	0	31	41	0	0	29	31
口蓋裂発生数*	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	16	-	-	13	30
（発生率（%））	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	39.0	-	-	44.8	96.8

*：発生率=（口蓋裂が認められた胎児数）/（胎児の遺伝子型ごとの匹数）×100（%）で示した。

さらに、対照群(+/-)及び投与群(-/-)の 4 母動物の胎児各 10 匹（各群胎児 10 匹）について頭部及び胎盤の免疫組織化学的検査が実施され、遺伝子型+/+及び+/-の胎児のほとんどで脳及び胎盤組織中に ABCB1 の発現が認められた。一方、遺伝子型-/-の個体では、ABCB1 が検出された（免疫染色で染色された）個体も認められたが、明らかに少なかった。いずれの個体も、口蓋組織における ABCB1 の

発現は認められなかった。

本試験の結果、遺伝子型+/+又は+/-の母動物に代謝物[b]を投与した場合、母動物に投与の影響は認められなかった。胎児への影響がみられたのは、口蓋裂の発生増加のみであった。このことから、口蓋裂の発生率と胎児の ***mdr1a*** の遺伝子型には関連があることが示された。ABCB1 は口蓋では発現せず、胎盤での発現が認められたため、胎盤に発現した ABCB1 により、代謝物[b]の胎児への暴露量が調整され、口蓋裂の発生と関連している可能性が示唆された。（参照 59）

④ ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討（ICR マウス：8,9-Z 異性体）

mdr1aの欠損がないことが知られているICRマウスにおける8,9-Z 異性体(代謝物[b]）の影響を検討するために、ICR マウス（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0、0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物に死亡例はなく、他の検体投与の影響も認められなかった。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。口蓋裂は、0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2、1 及び 4 例認められたが（発生率はそれぞれ 0.73、0.31 及び 1.4%）、明確な用量相関性は認められず、いずれも背景データの範囲内（0～3.7%）であったことから、発生頻度に検体投与の影響はないと考えられた。

母動物及び交配した雄動物の遺伝子解析の結果、ABCB1 遺伝子型は全ての個体で+/+であった。

以上より、CF-1 マウスで認められた代謝物[b]投与による口蓋裂は ICR マウスでは再現されず、ABCB1 の遺伝的な発現の有無が発生毒性の発現に影響することが示された。（参照 60）

⑤ 動物体内運命試験（CF-1 マウス：アバメクチン及び関連化合物）

CF-1 マウスにおけるアバメクチン及び関連化合物[6]について、CF-1 マウスの遺伝子型による体内運命の違いを検討するための試験が実施された。

アベルメクチン骨格の 5 位の水素を ^{3}H で標識したアバメクチン B1a 及びエマメクチン B1a 並びにアベルメクチン骨格の 22 及び 23 位の炭素を ^{3}H で標識したイベルメクチン B1a を、それぞれ所定量の非標識化合物（アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩及びイベルメクチン）で希釈して CF-1 マウス（一群雌 4 匹）に単回強制経口投与する体内運命試験が実施された。投与量は、アバメクチンは 0.1 及び 0.2 mg/kg 体重、エマメクチンは 0.1 mg/kg 体重、イベルメクチンは 0.2 mg/kg 体重とされた。（溶媒：ゴマ油）

[6] エマメクチン（4”-デオキシ-4”-（エピメチルアミノ）アベルメクチン B1a 安息香酸塩）は農薬、イベルメクチン（22,23-ジヒドロアベルメクチン B1a）は、動物用医薬品（寄生虫駆除剤等）又は医薬品（駆虫剤）として用いられる。

CF-1 マウスは、ABCB1 遺伝子型に関して+/+又は-/-型の個体を用いた。

それぞれの投与群における血中及び血漿中濃度推移は表 47 及び表 48 に示されている。-/-型における血中 C_{max} は、+/+型の 1.4～2.3 倍であった。

また、投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率について表 49 に示されている。いずれも主に糞中に排泄され、-/-型では+/+型よりも糞中排泄率が低下した。いずれの化合物も、ほぼ同様の体内動態を示すと考えられた。（参照 61）

表 47　血中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.1		0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-*	+/+	-/-	+/+	-/-
T_{max}(hr)	4	12	4	－	8	12	8	8
C_{max}(μg/g)	0.010	0.023	0.28	－	0.013	0.019	0.015	0.030
$T_{1/2}$(hr)	－	－	－	－	18.6	37.6	－	－

注）　放射能濃度は、それぞれの未変化体換算（標識及び非標識未変化体を含む）
－：データなし、又は計算されず
*：毒性のため途中で試験を中止した。

表 48　血漿中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.1*		0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-**	+/+	-/-	+/+	-/-
T_{max}(hr)	－	－	4	－	8	12	8	8
C_{max}(μg/g)	－	－	0.050	－	0.026	0.034	0.032	0.056
$T_{1/2}$(hr)	－	－	－	－	19.5	－	－	－

注）放射能濃度は、それぞれの未変化体換算濃度（標識及び非標識未変化体を含む）
－：データなし、又は計算されず
*：試料調整ミスのためデータ得られず。
**：毒性のため途中で試験を中止した。

表 49　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR：未変化体換算値#）

投与化合物	アバメクチン		エマメクチン		イベルメクチン	
投与量（mg/kg 体重）	0.2		0.1		0.2	
遺伝子型	+/+	-/-*	+/+	-/-	+/+	-/-
尿	0.57	－	0.56	2.06	0.17	1.16
糞	95.0	－	89.5	62.6	95.0	69.3
ケージ洗浄液	0.14	－	0.18	1.38	0.23	0.61
合計	95.7	－	90.3	66.0	95.4	71.0

注）#：標識及び非標識未変化体を含む
*：毒性のため途中で試験を中止した。
－：データなし

⑥ 胎児及び新生児における ABCB1 の発現（ラット）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[13.(1)]において、新生児の死亡率の増加が認められた。ラット新生児へのアバメクチンの毒性発現と ABCB1 の発現との関係を検討するために、SD ラット（妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹）を用いた ABCB1 発現確認試験が実施された。

妊娠 20 日の妊娠雌 4 例をと殺し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からも子宮が採取された。

残りの妊娠雌は自然分娩させ、生後 2～20 日の新生児の脳及び空腸が試料として採取された。

妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で ABCB1 の発現が確認されたが、非妊娠雌では ABCB1 の発現は認められなかった。

胎児・新生児では、空腸での ABCB1 の発現は生後 8 日より前では認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増したが、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。脳では、胎児期～生後 20 日のいずれの時期でも ABCB1 の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100%とすると、生後 11 日以前では 10%以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0%と日齢に伴って ABCB1 の増加が認められた。

母動物にアバメクチンを投与した場合、新生児は乳汁を介してアバメクチンに暴露される。本試験の結果より、ラット胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが、新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆された。特に、新生児では空腸の ABCB1 の発現が未完成であることから、アバメクチンの吸収が促進され、血液中に多量のアバメクチンが存在することになると考えられた。（参照 64）

⑦ 乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度測定試験（ラット）

母動物にアベルメクチン B1a を経口投与した際の乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度を検討するために、ラット（系統不明、一群雌 3 匹）の妊娠 7 日～哺育（分娩後）18 日に ^{14}C で標識したアベルメクチン B1a（標識位置不明）を混餌（2、5 及び 10 ppm、検体摂取量：0.19、0.45 及び 0.79 mg/kg 体重/日）投与又は強制経口（0.16、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。なお、10 ppm 混餌投与群及び 0.8 mg/kg 体重/日強制経口投与群のみ、哺育（分娩後）11 日で投与終了とされた。

10 ppm 混餌投与群の児動物で死亡数が増加し、死亡例の多くは生後 6～11 日に認められた。混餌投与群及び強制経口投与群いずれも児動物で体重増加抑制が認められ、投与量が多いほど顕著であった。

各投与群の母動物及び児動物体内放射能濃度は表 50 に示されている。母動物

では放射能濃度は血漿中より乳汁中で高かった。脳中の放射能濃度は血漿中より低く、脳への移行は少ないと考えられた。児動物の血漿中放射能濃度はいずれの時期も母動物の血漿中濃度より高く、放射能濃度の高い乳汁に暴露されたためと考えられた。児動物の脳中放射能濃度は親動物の脳における濃度の約 5～7 倍であった。これは、児動物が高濃度の乳汁に暴露されただけでなく、体内における ABCB1 の発現が未熟なため、検体が脳中に容易に達したためと考えられた。（参照 65）

表 50　母動物及び児動物体内放射能濃度

投与経路	投与量	分娩後日数	母動物（μg/g）			児動物（μg/g）	
			血漿	乳汁	脳	血漿	脳
混餌	2 ppm	4	0.025	0.085	－	－	0.018
		18	0.033	0.183	0.006	0.067	0.033
	5 ppm	4	0.079	0.303	－	－	0.055
		18	0.085	0.348	0.013	0.204	0.093
	10 ppm	4	0.109	0.525	－	－	0.104
		11	0.067	－	－	－	－
強制経口	0.16 mg/kg 体重/日	4	0.033	0.083	－	0.050	0.022
		18	0.028	0.097	0.005	0.050	0.023
	0.4 mg/kg 体重/日	4	0.088	0.556	－	0.126	0.080
		18	0.087	0.512	0.015	0.193	0.085
	0.8 mg/kg 体重/日	4	0.177	0.683	－	0.228	0.110
		11	0.155	0.709	0.023	0.274	0.135

－：試料採取せず

⑧　哺育児における血漿中濃度測定（ラット）

ラット哺育児にアバメクチンを投与した際の血漿中濃度推移を検討するため、7～41 日齢の Wistar ラット（雌、匹数不明）にアバメクチンを単回強制経口投与（原体：0.16 及び 0.4 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）する試験が実施された。

血漿中濃度推移は表 51 に示されている。

7 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳後（21 及び 41 日齢）の 2 倍程度高くなった。21 日齢と 41 日齢の血漿中濃度推移には差は認められなかった。（参照 66）

表 51　血漿中濃度推移

動物の日齢（日）	8		22		42	
投与量 (mg/kg 体重)	0.16	0.4	0.16	0.4	0.16	0.4
T_{max}(hr)	12	12	6	6	6	8
C_{max}(ng/g)	39.1	78.6	17.4	37.5	16.6	34.6
AUC(ng/mL)	1,160	2,380	103	852	218	690

⑨ ABCB1 の免疫組織化学的染色（サル）①

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、幼若アカゲザル（1～2 歳、雌雄各 4 匹）の脳、肝臓及び空腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

雌雄ともいずれの組織でも ABCB1 が検出された。染色の濃さは、肝臓の毛細胆管が最も濃く、次いで大脳及び小脳毛細血管の内皮細胞並びに空腸刷子縁の順であった。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として ABCB1 が関与していることが示唆された。（参照 67）

⑩ ABCB1 の免疫組織化学的染色（サル）②

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、妊娠アカゲザル（雌 9 匹）の胎盤、子宮内膜、胎児の脳及び小腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

母動物の胎盤及び子宮内膜では ABCB1 の発現が認められ、胎児でも小腸には発現は認められなかったものの、大脳、小脳及び橋/小脳脚で ABCB1 の発現が認められた。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として胎児期から脳に ABCB1 が十分発現していることが関与していることが示唆された。（参照 68）

⑪ アベルメクチン類の強制経口毒性及び血中濃度測定試験（サル）

霊長類におけるアベルメクチン類の毒性量を検討するために、アカゲザル（一群雌雄各 2 匹）にアバメクチン原体及びイベルメクチン原体を強制経口投与する試験が実施された。投与は 2～3 週おきに 1 回ずつ計 13 回行われ、投与回ごとに投与量を 0.2 mg/kg 体重から増加し、最終投与時には 24.0 mg/kg 体重とされた（溶媒：ゴマ油）。また、投与 17、24 及び 29 週の投与後に、経時的に血中濃度が測定された。

死亡例はなかった。アカゲザルにおけるアベルメクチン類の急性経口 LD_{50} 値は 24 mg/kg を上回ると考えられ、ラットやマウスと比較して高い値であった。

投与による症状が認められた最低投与量は表 52 に示されている。

最も感受性の高い所見は嘔吐であり、最小毒性量は 2.0 mg/kg 体重と考えられた。

表 52　アバメクチン又はイベルメクチン投与による症状が認められた最低投与量

投与化合物 (mg/kg 体重)	アバメクチン	イベルメクチン
24	・鎮静化	・鎮静化
12		・散瞳
8		
6	・散瞳	
4		
2	・嘔吐	・嘔吐
1	毒性所見なし	毒性所見なし

また、本試験結果とイベルメクチン（医薬品）をヒトに投与した際の臨床所見を比較した結果は、表 53 に示されている。（参照 69）

表 53　アカゲザル及びヒトの血漿中濃度と臨床所見の比較

投与量 (mg/kg 体重)	血漿中濃度及び臨床所見		
	アカゲザル		ヒト
	アバメクチン	イベルメクチン	イベルメクチン （医薬品）
24	・嘔吐、散瞳、鎮静化 （390 ng/mL）	・嘔吐、散瞳、鎮静化 （680 ng/mL）	
8	・嘔吐 （150 ng/mL）	・嘔吐 （270 ng/mL）	
6.6～8.6*			・嘔吐、散瞳、鎮静化 （不明）
2	・嘔吐 （76 ng/mL）	・嘔吐 （110 ng/mL）	
0.2**	毒性所見なし （未測定）	毒性所見なし （未測定）	中毒所見なし （20 ng/mL）

*：ヒトでの中毒症状が報告された用量
**：イベルメクチン（医薬品）のヒトにおける臨床処方量
（ ）：血漿中濃度、／：試験結果又は報告なし

（２）発生毒性試験（CF-1 マウス）

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられた原因は、胎児の一部に、ABCB1 遺伝子欠損個体[mdr1a (-/-) 個体]が存在したためと考えられた。

欠損個体では、アベルメクチン類を基質とする薬物トランスポーターである ABCB1 が、体内の諸臓器（脳、腸管、胎盤等）に発現しないため、このような個体では、投与されたアベルメクチン類は速やかに吸収され、胎盤を介して胎児に異常を誘発すると考えられた。このことから、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験［15.（2）①～⑥］は参考資料とした。

① 発生毒性試験（CF-1 マウス：アベルメクチン B1a）①＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 5～14 日にアベルメクチン B1a を強制経口（0、0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、いずれの投与群でも死亡例が認められ、例数は 0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、3、6 及び 8 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 54 に示されている。（参照 70）

表 54　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	292/23	270/23	261/22	227/19	244/19	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	0	0	5/2	10/4

② 発生毒性試験（CF-1 マウス：アベルメクチン B1a）②＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 20 匹）の妊娠 5～14 日にアベルメクチン B1a を強制経口（0、0.1、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.2 mg/kg 体重/日投与群を除く投与群に死亡例が認められ、例数は 0.1、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、3 及び 2 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 55 に示されている。（参照 71）

表 55　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	184/16	234/19	195/16	242/20	165/14	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	0	4/2	5/4

③ 妊娠動物毒性試験（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）①＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 11～13 匹）の妊娠 6～15 日に 8,9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

試験開始時は、投与量は 0、1.5、3.0、6.25、12.5、25.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日とされたが、初回投与後、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で各群 2～3 例の死亡が認められたため、最終的に投与群は 1.5 mg/kg 体重/日投与群のみとなった。

母動物では、投与群で死亡例が妊娠 8 日に 1 例認められた。また、同群で一過性の体重増加抑制が認められた。

口蓋裂の発生頻度は、表 56 に示されている。（参照 72）

表 56　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	1.5
検査生存胎児数/腹数	163/13	83/7
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	24/4

④　妊娠動物毒性試験（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）②＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 11～13 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.05、0.10、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡し、0.5 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が振戦及び昏睡が認められたため切迫と殺された。

胎児では、いずれの投与群でも対照群より着床後胚死亡率が高かったが、用量相関性は認められなかった。0.10 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表 57 に示されているが、用量相関性が明確でなく、検体投与の影響によるものか判断されなかった。（参照 73）

表 57　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0.05	0.10	0.50	1.0
検査生存胎児数/腹数	136/12	104/12	115/11	90/9	91/11
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	13/3	1/1	7/4

⑤　発生毒性試験（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）①＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.015、0.03 及び 0.06 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例は認められず、各検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、0.015 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で口蓋裂が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。（参照 74）

⑥　発生毒性試験（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）②＜参考資料＞

CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）を強制経口（0、0.015、0.03、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に活動性の低下及び着色流涙が認められ、瀕死状態となったため切迫と殺された。それ以外に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、全投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表 58 に示されている。

0.015 及び 0.03 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められた口蓋裂は、高用量群において同型の奇形が高頻度に観察されていることから、投与の影響であると考えられた。（参照 75）

表 58　口蓋裂発生頻度

投与群（mg/kg 体重/日）	0	0.015	0.03	0.1	0.5
検査生存胎児数/腹数	261/23	283/24	238/23	279/24	233/23
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	6/1	24/6

以上より、CF-1 マウスの胎児で認められた口蓋裂増加は本系統マウスに ABCB1 が遺伝子的に低いマウスが含まれていることが、重篤な毒性影響につながっていると考えられた。ABCB1 の発現が認められている ICR マウスでは、アベルメクチンの毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、ラット新生児及び胎児では ABCB1 の発現量が低いことが、ラット新生児の死亡率増加等重篤な毒性発現影響に関連していると考えられた。一方、サルでは、幼若時から脳での ABCB1 の発現が認められた。

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤に ABCB1 が発現し、多くの薬物を基質とする多薬剤抵抗性の役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている(参照 77 及び 78)。また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている（参照 79）。妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞に ABCB1 が発現し、胎児を保護している（参照 78 及び 80）。妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等に ABCB1／mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる（参照 77、81～84）。また、最新の知見では、胎生初期に ABCB1 が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯／脳室下帯の神経幹／前駆細胞に発現したという報告もある(参照 79)。

なお、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の試験成績が新たに提出された。

^{14}C で標識されたアバメクチンを用いたラットの動物体内運命試験において、アバメクチンの主要成分であるアベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b は、いずれも単回経口投与 4～8 時間後に C_{max} に達した。$T_{1/2}$ はアベルメクチン B1a で 19～35 時間、アベルメクチン B1b で 9～21 時間であった。吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管に排泄及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の T_{max} 時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。アベルメクチン B1a 及び B1b のいずれも単回経口投与後 168 時間に 93%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。ABCB1 を欠損している CF-1 マウスの実験から、その発現レベルが本剤の体内動態に関連していることが示された。アベルメクチン B1a は、体内では副腎、脂肪、肝臓及び膵臓に比較的高濃度に分布した。主な代謝物として[g]、[h]、[i]、[j]及び[k]が認められた。

^{14}C で標識したアバメクチンを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物として[b]、[c]、[d]、[h]及び[o]が認められ、このうち代謝物[b]が 10%TRR を超えて認められた。

野菜及び茶を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]の合計の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であった。海外における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値は、いちごの 0.076 mg/kg であった。

牛、山羊及び羊を用いた家畜体内薬物動態試験及び残留試験並びに豚を用いた残留試験が実施された。牛（皮下投与）、山羊（経口投与）及び羊（経口投与）の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においては、アベルメクチン B1a が主要な残留物であると考えられた。

各種毒性試験結果から、アバメクチン投与による影響は主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後

に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられたが、その原因は胎児の一部に ABCB1 遺伝子欠損個体が存在したためと考えられ、評価の対象とはしなかった。ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児の死亡率の増加がみられたが、その原因は胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながったと考えられた。

ABCB1 の発現が認められた ICR マウスでは、アベルメクチン類の毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、サルでも ABCB1 の発現が認められた。

ヒトでは妊娠前期には胎盤、妊娠中期以降は胎児体内及び出生後は成人期を通して ABCB1 の発現が認められる。また、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

代謝物[b]は、アベルメクチン B1a から異性化により生成され、植物体内運命試験及び水中光分解試験のみで認められた。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及び代謝物[b]と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 59 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 60 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験［13.（1）］の 0.12 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた発達神経毒性試験②［13.（5）］においては、無毒性量が得られず、最小毒性量は 0.12 mg/kg 体重/日であった。発達神経毒性試験①［13.（4）］においては、0.12 mg/kg 体重/日で無毒性量が得られたこと、より長期間実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験［13.（1）］においても 0.12 mg/kg 体重/日で体重に影響は認められず無毒性量が得られたことから、発達神経毒性試験②の最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日は無毒性量に近いと考えられた。また、これらの試験の用量設定も考慮すれば、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は 2 とすることが妥当と考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験[11.（2）]の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において散瞳又は瞳孔の対光反射遅延、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[12.（1）]の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において瞳孔の対光反射消失又は遅延がそれぞれ認められたが、これらの所見の発現の時期及び程度等を総合的に考慮して、いずれも単回経口投与による影響と判断しなかった。

また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す

る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5 mg/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 0.005 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発達神経毒性試験②
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	200
ARfD	0.005 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	18 週間
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料③）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	85 日間
（投与方法）	混餌
（ARfD 設定根拠資料④）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

＜JMPR＞（1997 年）

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	２世代
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	50

＜米国＞（2011 年）

cRfD	0.0004 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	発達神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 7 日～哺育（分娩後）22 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	300
	（児動物体重の用量反応曲線が急勾配のため）
aRfD	0.005 mg/kg 体重
（幼児及び小児を含む）	
（aRfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（aRfD 設定根拠資料②）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	12 週間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重
（不確実係数）	100

＜EU＞（2008 年）

ADI	0.0025 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	18 週間
（投与方法）	強制経口
（ADI 設定根拠資料②）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.25 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.005 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重
（安全係数）	100

（参照 105～107）

表 59　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、0.4、1.6、4.0	雌雄：1.6	雌雄：4.0	雌雄：軽微な振戦、爪先歩行等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.75、1.5、2.0	雄：1.5 雌：0.8	雄：2.0 雌：1.5	雄：振戦及び体重減少 雌：死亡及び振戦 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、0.05、0.12、0.40	親動物 P 雌雄：0.4 F_1 雌雄：0.4 児動物 F_1 雌雄：0.12 F_2 雌雄：0.12	親動物 P 雌雄：－ F_1 雌雄：－ 児動物 F_1 雌雄：0.4 F_2 雌雄：0.4	親動物：毒性所見なし 児動物：出生日の死亡児数増加等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	0、0.4、0.8、1.6	母動物及び胎児：1.6	母動物及び胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発達神経毒性試験① 	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：－ 児動物：0.2	母動物：毒性所見なし 児動物：低体重等 （発達神経毒性は認められない）
	発達神経毒性試験② 	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.2 児動物：0.12 未満	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：同腹児重量減少等 児動物：低体重等 （発達神経毒性は認められない）
マウス	21 か月間 発がん性 試験	0、2.0、4.0、8.0	雄：4.1 雌：4.2	雄：8.1 雌：8.3	雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.5、1.0、2.0	母動物及び胎児：1.0	母動物及び胎児：2.0	母動物：体重増加抑制等 胎児：口蓋裂等
イヌ	18 週間 亜急性	0、0.25、0.5、2.0、8.0	雌雄：0.25	雌雄：0.5	雌雄：全身筋肉振戦等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 [1)]
	毒性試験				
	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.25、0.5、1.0	雌雄：0.24	雄：0.49 雌：0.48	雌雄：瞳孔対光反射消失等
ADI			NOAEL：0.12 SF：200 ADI：0.0006		
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験②		

注） ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：最小毒性量が設定できなかった。
[1)] 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 60　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性試験② （強制経口）	6.67、10、15、22.5、 33.8	雌雄：－ 雌雄：歩行失調、振戦
	急性神経毒性試験 （強制経口）	0、0.5、1.5、6.0	雌雄：0.5 雌雄：開脚反射の低下
マウス	急性毒性試験① （強制経口）	0、5、10、20、40、80	非妊娠：－ 妊娠：5 非妊娠及び妊娠：振戦、呼吸呼吸緩徐、 立ち直り反射消失
	急性毒性試験② （強制経口）	0、5、10、20、40、80	非妊娠及び妊娠：－ 非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐
イヌ	18 週間亜急性毒性 試験（強制経口）	0、0.25、0.5、2.0、8.0	雌雄：0.5 雌雄：強直性痙攣、瞳孔対光反射消失、 流涎、歩行失調、嘔吐、食欲不振
	85 日間亜急性毒性 試験（混餌）	0、0.25、0.50、1.0、 4.0/2.0	雌雄：0.50 雌雄：瞳孔対光反射消失
	1 年間慢性毒性試験 （混餌）	0、0.25、0.5 及び 1.0	雌雄：0.5 雄雌：瞳孔対光反射消失
ARfD			NOAEL: 0.5 SF: 100 ARfD: 0.005
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験、イヌ 18 週間 亜急性毒性試験、イヌ 85 日間亜急性毒 性試験及びイヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量が設定できなかった。

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
[b]	NOA 427011 8,9-Z 異性体	8,9-*Z*アベルメクチン B1a
[c]	NOA 448111	8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[d]	NOA 448112	8a ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[e]	NOA 457465	4-ヒドロキシ,8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[f]	NOA 457464	4,8a-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[g]	24aOH NOA 439245	24a-ヒドロキシメチルアベルメクチン B1a
[h]	3”DM	3”-*O*-デスメチル-アベルメクチン B1a
[i]	27OH	27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[j]	3”DM,24aOH	3”- *O*-デスメチル, 24a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[k]	3”DM,27OH	3”- *O*-デスメチル, 27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[l]	3”DM,4aOH	3”- *O*-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[m]	DO,3”DM,4aOH	デスオレアンドロシル, 3”-*O*-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[n]	28OH	28-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[o]		((2S,4S,6S,8R,9S)-8-sec-ブチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-1,7-ジオキサ-スピロ[5.5]ウンデカ-10-エン-2-イル)-酢酸
[p]	2-Epi-NOA422601 DT1	2-エピ-アベルメクチン B1a
[q]	DT4	1,18-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[r]	DT3	アベルメクチン B1a の誘導体
[s]	NOA 421704 8,9-Z 異性体	8,9-*Z*アベルメクチン B1b

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B member 1
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	血漿及び血漿中放射能最高濃度
Cre	クレアチニン
GABA	γ-アミノ酪酸
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (茎葉) 2005 年度	公的分析機関											
	1	108[EC]	3	3 7 14	0.0098 0.0040 0.0006	0.0096 0.0040 0.0006	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0008 0.0005 <0.0005	0.0008 0.0005 <0.0005	0.011 0.005 0.002	0.011 0.005 0.002
	1	25.2～ 46.8 [EC]	3	3 7 14	0.0029 <0.0005 <0.0005	0.0028 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0005 <0.0005 <0.0005	0.004 <0.002 <0.002	0.004 <0.002 <0.002
	社内分析機関											
	1	108 [EC]	3	3 7 14	0.0160 0.0143 0.0006	0.0148 0.0128 0.0006	0.0008 0.0007 <0.0005	0.0008 0.0007 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.018 0.016 0.002	0.017 0.014 0.002
	1	25.2～ 46.8 [EC]	3	3 7 14	0.0036 <0.0005 <0.0005	0.0036 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.005 <0.002 <0.002	0.005 <0.002 <0.002
トマト (果実) 2012 年度	公的分析機関											
	1	80[EC]	3	1 3 7	0.031 0.021 0.016	0.030 0.019 0.015	0.008 0.006 0.005	0.008 0.006 0.004	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.042 0.030 0.024	0.041 0.028 0.022
	1	90 [EC]	3	1 3 7	0.035 0.038 0.020	0.032 0.036 0.020	0.010 0.011 0.006	0.010 0.010 0.006	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.048 0.052 0.029	0.045 0.049 0.029
ピーマン (果実) 2006 年度	公的分析機関											
	1	72 [EC]	3	1 7 14	0.044 0.009 <0.003	0.044 0.009 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	0.005 <0.003 <0.003	0.005 <0.003 <0.003	0.053 0.015 <0.009	0.053 0.015 <0.009
	1	108 [EC]	3	1 7 14	0.076 0.038 0.008	0.075 0.037 0.008	0.006 0.003 <0.003	0.006 0.003 <0.003	0.004 0.004 <0.003	0.004 0.004 <0.003	0.086 0.045 0.014	0.085 0.044 0.014
	社内分析機関											
	1	72 [EC]	3	1 7 14	0.062 0.018 <0.003	0.060 0.018 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	0.010 0.005 <0.003	0.010 0.005 <0.003	0.078 0.026 <0.009	0.076 0.026 <0.009
	1	108 [EC]	3	1 7 14	0.089 0.044 0.010	0.088 0.044 0.010	0.009 0.004 <0.003	0.009 0.004 <0.003	0.007 0.008 <0.003	0.007 0.008 <0.003	0.105 0.056 0.016	0.104 0.056 0.016
なす (果実) 2006 年度	公的分析機関											
	1	108 [EC]	3	1 7 14	0.014 <0.003 <0.003	0.014 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.020 <0.009 <0.009	0.020 <0.009 <0.009
	1			1 7 14	0.038 0.009 <0.003	0.038 0.008 <0.003	0.003 <0.003 <0.003	0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.044 0.015 <0.009	0.044 0.014 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 [EC]	3	1 7 14	0.023 <0.002 <0.002	0.022 <0.002 <0.002	0.003 <0.002 <0.002	0.003 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	0.028 <0.006 <0.006	0.027 <0.006 <0.006
	1			1 7 14	0.031 0.008 0.002	0.030 0.008 0.002	0.004 <0.002 <0.002	0.004 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	0.037 0.012 0.006	0.036 0.012 0.006

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2009 年度	公的分析機関											
	1	90 EC	2	1 3 7	0.023 0.005 <0.003	0.022 0.005 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.029 0.011 <0.009	0.028 0.011 <0.009
	1	89 EC	2	1 3 7	0.032 0.013 0.005	0.032 0.013 0.004	0.004 <0.003 <0.003	0.004 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.039 0.019 0.011	0.039 0.019 0.010
すいか (果実) 2006 年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1			1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
	1			1 3 7	<0.002 0.003 <0.002	<0.002 0.003 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 0.007 <0.006	<0.006 0.007 <0.006
メロン (果実) 2006 年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1			1 3 7	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
	1			1 3 7	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
みかん (果肉) 2005 年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	1	90 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	社内分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002
	1	90 EC	3	7 14 21	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果皮) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	0.314 0.116 0.089	0.312 0.114 0.088	0.013 0.005 0.004	0.013 0.005 0.004	0.049 0.017 0.015	0.049 0.017 0.014	0.376 0.138 0.108	0.374 0.136 0.106
	1	90 EC	3	7 14 21	0.052 0.023 0.018	0.052 0.022 0.018	0.003 0.001 0.001	0.003 0.001 0.001	0.017 0.009 0.006	0.016 0.008 0.006	0.072 0.033 0.025	0.071 0.031 0.025
	社内分析機関											
	1	22 EC	3	7 14 21	0.206 0.138 0.101	0.202 0.136 0.100	0.009 0.006 0.005	0.009 0.006 0.004	0.031 0.023 0.017	0.030 0.020 0.016	0.246 0.167 0.123	0.241 0.162 0.120
	1	90 EC	3	7 14 21	0.043 0.023 0.013	0.040 0.023 0.012	0.002 0.001 0.001	0.002 0.001 0.001	0.011 0.006 0.004	0.010 0.006 0.004	0.056 0.030 0.018	0.052 0.030 0.017
みかん (果肉) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7 14 21	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1	55 SC	3	7 14 21	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	社内分析機関											
	1	58 SC	3	7 14 21	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
	1	55 SC	3	7 14 21	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.009 <0.009 <0.009	<0.009 <0.009 <0.009
みかん (果皮) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7 14 21	0.030 0.021 0.012	0.030 0.021 0.012	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.036 0.027 0.018	0.036 0.027 0.018
	1	55 SC	3	7 14 21	0.283 0.258 0.209	0.283 0.258 0.204	0.028 0.024 0.019	0.028 0.024 0.018	0.006 0.005 0.004	0.006 0.005 0.004	0.317 0.287 0.232	0.317 0.287 0.226
	社内分析機関											
	1	58 SC	3	7 14 21	0.042 0.019 0.012	0.041 0.019 0.012	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.048 0.025 0.018	0.047 0.025 0.018
	1	55 SC	3	7 14 21	0.388 0.234 0.198	0.381 0.228 0.194	0.023 0.015 0.014	0.022 0.014 0.014	0.007 0.005 0.005	0.007 0.005 0.005	0.418 0.254 0.217	0.410 0.247 0.213
なつみかん (果実全体) 2005年度	公的分析機関											
	1	36 EC	3	7 14 21	0.0030 0.0040 0.0014	0.0028 0.0038 0.0014	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.004 0.005 0.002	0.004 0.005 0.002
	1	36 EC	3	7 14 21	0.0009 0.0008 0.0008	0.0009 0.0008 0.0008	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.002 0.002 0.002	0.002 0.002 0.002
	社内分析機関											
	1	36 EC	3	7 14 21	0.009 0.007 0.003	0.009 0.006 0.003	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	0.013 0.011 0.007	0.013 0.010 0.007
	1	36 EC	3	7 14 21	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.002 <0.002 <0.002	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 2010 年度	公的分析機関											
	1	60 SC	3	7 14 21	0.017 0.015 0.012	0.017 0.015 0.012	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.023 0.021 0.018	0.023 0.021 0.018
	1	52 SC	3	7 14 21	0.018 0.007 0.003	0.018 0.007 0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.024 0.013 0.009	0.024 0.013 0.009
	社内分析機関											
	1	60 SC	3	7 14 21	0.021 0.015 0.015	0.020 0.015 0.015	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.027 0.021 0.021	0.026 0.021 0.021
	1	53 SC	3	7 14 21	0.024 0.007 0.004	0.023 0.007 0.004	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.030 0.013 0.010	0.029 0.013 0.010
すだち (果実) 2005 年度	社内分析機関											
	1	90 EC	3	7 14 21	0.0024 0.0015 0.0012	0.0024 0.0014 0.0011	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0012 0.0010 0.0007	0.0012 0.0008 0.0007	0.004 0.003 0.002	0.004 0.003 0.002
かぼす (果実) 2005 年度	社内分析機関											
	1	108 EC	3	7 14 21	0.0053 0.0046 0.0029	0.0052 0.0044 0.0028	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0032 0.0029 0.0020	0.0029 0.0028 0.0020	0.009 0.008 0.005	0.009 0.008 0.005
すだち (果実) 2010 年度	社内分析機関											
	1	45 SC	3	7 14 21	0.007 0.005 <0.003	0.006 0.004 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 0.011 <0.009	0.012 0.010 <0.009
かぼす (果実) 2010 年度	社内分析機関											
	1	56 SC	3	7 14 21	0.007 <0.003 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 <0.009 <0.009	0.012 <0.009 <0.009
茶 (荒茶) 2006 年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	7 14	0.351 0.057	0.349 0.056	0.033 0.006	0.033 0.006	0.089 0.014	0.088 0.014	0.473 0.077	0.470 0.076
	1			7 14	0.043 0.011	0.042 0.011	0.005 <0.003	0.004 <0.003	0.015 0.005	0.015 0.005	0.063 0.019	0.061 0.019
	社内分析機関											
	1	108 EC	3	7 14	0.335 0.051	0.333 0.050	0.043 0.008	0.042 0.008	0.103 0.015	0.102 0.014	0.481 0.074	0.477 0.072
	1			7 14	0.052 0.015	0.050 0.014	0.007 <0.003	0.006 <0.003	0.016 0.009	0.016 0.009	0.075 0.027	0.072 0.026

注）・EC：乳剤、SC：フロアブル剤
・一部に定量限界未満を含むデータの合計、平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 (実施国) 報告年	試験ほ場数	使用量・使用方法	回数(回)	PHI (日)	最大残留量[注1] (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg)[注2] 【ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a+代謝物 8,9-Zｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1a / ｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b+代謝物 8,9-Zｱﾍﾞﾙﾒｸﾁﾝ B1b】
ぶどう (米国) 1996 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	2	***7***、***14***、28、42	ほ場 A:0.0068 ほ場 B:<0.004 ほ場 C:<0.004 ほ場 D:<0.004 ほ場 E:0.0079 ほ場 F:0.0044	ほ場 A：0.0048 / <0.002 ほ場 B：<0.002 / <0.002 ほ場 C：<0.002 / <0.002 ほ場 D：<0.002 / <0.002 ほ場 E：0.0059 / <0.002 ほ場 F：0.0024 / <0.002
	7		2	28	ほ場 A:<0.004 ほ場 B:<0.004 ほ場 C:<0.004 ほ場 D:<0.004 ほ場 E:0.0045 ほ場 F:<0.004 ほ場 G:<0.004	ほ場 A：<0.002 / <0.002 ほ場 B：<0.002 / <0.002 ほ場 C：<0.002 / <0.002 ほ場 D：<0.002 / <0.002 ほ場 E：0.0025 / <0.002 ほ場 F：<0.002 / <0.002 ほ場 G：<0.002 / <0.002
セロリ (米国) 1988 年	2	22.4 g ai/ha 散布 EC	***10***	***1***、***3***、***5***、7、14	ほ場 A:<0.010	ほ場 A：<0.005 / <0.005 (#) [注2]
		44.8 g ai/ha 散布 EC			ほ場 B:0.0175	ほ場 B：0.0125 / 0.005 (#)
レタス (米国) 1993 年、 2000 年	1	21.3 g ai/ha 散布 EC	3	7	<0.004	<0.002 / <0.002
	11	22.4 g ai/ha 散布 EC	***10*** ***7*** ***8*** ***8*** ***8*** ***9*** ***9*** ***8*** ***8*** ***9*** ***6***	***5*** ***5***、7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	ほ場 A：0.026 ほ場 B：0.010 ほ場 C:<0.010 ほ場 D:<0.010 ほ場 E:<0.010 ほ場 F:<0.010 ほ場 G：0.020 ほ場 H：<0.010 ほ場 I:<0.010 ほ場 J：0.010 ほ場 K:<0.010	ほ場 A：0.021 / <0.005 (#) ほ場 B：0.005 / <0.005 (#) ほ場 C：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 D：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 E：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 F：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 G：0.015 / <0.005 (#) ほ場 H：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 I：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 J：0.005 / <0.005 (#) ほ場 K：<0.005 / <0.005 (#)
	11		***10*** ***7*** ***8*** ***8*** ***8*** ***9*** ***9*** ***8***	***5*** ***5***、7 7 7 7 7 7 7	ほ場 A：0.022 ほ場 B:<0.010 ほ場 C:<0.010 ほ場 D:<0.010 ほ場 E:<0.010 ほ場 F:<0.010 ほ場 G：0.025 ほ場 H：	ほ場 A：0.017 / <0.005 (#) ほ場 B：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 C：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 D：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 E：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 F：<0.005 / <0.005 (#) ほ場 G：0.020 / <0.005 (#) ほ場 H：<0.005 / <0.005 (#)

作物名 (実施国) 報告年	試験ほ場数	使用量・使用方法	回数 (回)	PHI (日)	最大残留量[注1] (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg)[注2] 【アベルメクチン B1a+代謝物 8,9-Z アベルメクチン B1a / アベルメクチン B1b+代謝物 8,9-Z アベルメクチン B1b】
			8 ***9*** ***6***	7 7 7	<0.010 ほ場 I: <0.010 ほ場 J : 0.019 ほ場 K: <0.010	ほ場 I : <0.005 / <0.005 (#) ほ場 J : 0.014 / <0.005 (#) ほ場 K : <0.005 / <0.005 (#)
リーフレタス (米国) 1998 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	***6*** ***6*** ***5*** ***5*** ***6*** ***6***	7、14	ほ場 A : 0.018 ほ場 B : 0.011 ほ場 C : 0.065 ほ場 D : 0.024 ほ場 E : 0.021 ほ場 F : 0.028	ほ場 A : 0.016 / <0.002 (#) ほ場 B : 0.009 / <0.002 (#) ほ場 C : 0.060 / 0.005 (#) ほ場 D : 0.022 / <0.002 (#) ほ場 E : 0.019 / <0.002 (#) ほ場 F : 0.026 / <0.002 (#)
ほうれんそう (米国) 1998 年	6	21.3 g ai/ha 散布 EC	***6*** ***6*** ***6*** ***6*** ***5*** ***7***	7、14	ほ場 A : 0.027 ほ場 B : 0.099 ほ場 C : 0.028 ほ場 D : 0.052 ほ場 E : 0.024 ほ場 F : 0.048	ほ場 A : 0.024 / 0.003 (#) ほ場 B : 0.091 / 0.008 (#) ほ場 C : 0.026 / <0.002 (#) ほ場 D : 0.046 / 0.006 (#) ほ場 E : 0.022 / <0.002 (#) ほ場 F : 0.045 / 0.003 (#)
いちご (EU) 1997～ 2005 年	16	18～24 g ai/ha 散布 EC	3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 3 3 4 4	3 3 ***1***、***2***、3 ***1***、3、7、9 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 3、7 ***1***、3、7、10 ***1***、3、7、10 3 3	ほ場 A : 0.076 ほ場 B : 0.024 ほ場 C : 0.047 ほ場 D : 0.018 ほ場 E: 0.0059 ほ場 F: 0.0056 ほ場 G: 0.0086 ほ場 H: 0.0051 ほ場 I : 0.0078 ほ場 J : 0.0046 ほ場 K: 0.0092 ほ場 L: 0.0115 ほ場 M : 0.038 ほ場 N : 0.046 ほ場 O : 0.010 ほ場 P : 0.008	ほ場 A : 0.073 / 0.003 ほ場 B : 0.022 / <0.002 ほ場 C : 0.045 / <0.002 ほ場 D : 0.016 / <0.002 ほ場 E : 0.0039 / <0.002 ほ場 F : 0.0036 / <0.002 ほ場 G : 0.0066 / <0.002 ほ場 H : 0.0031 / <0.002 ほ場 I : 0.0058 / <0.002 ほ場 J : 0.0026 / <0.002 ほ場 K : 0.0072 / <0.002 ほ場 L : 0.0095 / <0.002 ほ場 M : 0.036 / <0.002 ほ場 N : 0.044 / <0.002 ほ場 O : 0.008 / <0.002 ほ場 P : 0.006 / <0.002

米国における規制対象物質は、アベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a（代謝物[b]）及び 8, 9-Z アベルメクチン B1b の 4 化合物であり、EU における規制対象物質はアベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a（代謝物[b]）の 3 化合物である。

注 1）・最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

・表中、最大使用条件下の作物残留試験条件にアンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残

留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

注 2)　(#)を付した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内でない試験条件を斜体で示している。

EC：乳剤

＜別紙 5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児（1~6 歳） (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ねぎ	0.017	9.4	0.16	3.7	0.06	6.8	0.12	10.7	0.18
トマト	0.049	32.1	1.57	19	0.93	32	1.57	36.6	1.79
ピーマン	0.104	4.8	0.50	2.2	0.23	7.6	0.79	4.9	0.51
ナス	0.044	12	0.53	2.1	0.09	10	0.44	17.1	0.75
きゅうり(含ガーキン)	0.039	20.7	0.81	9.6	0.37	14.2	0.55	25.6	1.00
すいか	0.007	7.6	0.05	5.5	0.04	14.4	0.10	11.3	0.08
なつみかんの果実全体	0.029	1.3	0.04	0.7	0.02	4.8	0.14	2.1	0.06
その他のかんきつ類果実	0.012	5.9	0.07	2.7	0.03	2.5	0.03	9.5	0.11
茶	0.477	6.6	3.15	1	0.48	3.7	1.76	9.4	4.48
みかんの皮	0.41	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
合　計			6.92		2.30		5.54		9.01

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のアベルメクチン B1a 及び B1 並びに代謝物[b]の合量値の平均値の最大値を用いた。（参照 別紙 3）
・ff：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 105）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたアベルメクチン B1a 及び B1b 代謝物[b]（合量）の推定摂量（μg/人/日）
・メロン及びみかん（果肉）のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
・その他のかんきつ類果実については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409004 号）
3. 農薬抄録アバメクチン（殺虫剤）（平成 20 年 3 月 21 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、2007 年、一部公表
4. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
5. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1b の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
6. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a 反復投与後の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：
7. ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
8. トマトにおける代謝試験（温室試験）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
9. セルリーにおける代謝試験（GLP 対応）：Florida 大学農薬研究センター（米国）、1988 年、未公表
10. 棉における代謝試験（GLP 対応）：Merck Sharp and Dohme Research Labs（米国）、1986 年、未公表
11. かんきつにおける代謝試験：Merck（米国）、1984 年、未公表
12. ^{14}C 標識アベルメクチン B1a の好気及び嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
13. アベルメクチン B1a の土壌吸着脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
14. アベルメクチン B1a の火山灰土壌における吸脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2006 年、未公表
15. アベルメクチン B1a の加水分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
16. アベルメクチン B1a の水中光分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
17. アベルメクチン B1a の滅菌自然水における水中光分解試験（GLP 対応）：Jealott's Hill International Research Centre, Syngenta（英国）、2006 年、未公表
18. 土壌残留性試験：シンジェンタ　ジャパン株式会社、2006 年、未公表

19. 作物残留性試験成績：シンジェンタ　ジャパン株式会社、2005～2006 年、未公表
20. 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
21. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、2001 年、未公表
22. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1981 年、未公表
23. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
24. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
25. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
26. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1983 年、未公表
27. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1984 年、未公表
28. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英国）、2001 年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003 年、未公表
30. アベルメクチン B1a のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1977 年、未公表
31. アベルメクチン B1b のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1985 年、未公表
32. 8,9-Z アベルメクチン B1a のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories （米国）、1986 年、未公表
33. ラットを用いた経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
34. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1981 年、未公表
35. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、2000 年、未公表
36. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme

Research Laboratories（米国）、1981 年、未公表
37. モルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：Covance Laboratories、2001 年、未公表
38. マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
39. ラットを用いた 13 週間経口投与による亜急性毒性/神経毒性併合試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
40. イヌを用いた 18 週間反復経口投与毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1976 年、1982 年、未公表
41. イヌを用いた 85 日間反復経口投与毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1984 年、未公表
42. イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1987 年、未公表
43. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
44. マウスを用いた試料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
45. ラットを用いた 2 世代繁殖試験（GLP 対応）：Argus Research Laboratories 及び Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1984 年、未公表
46. ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985 年、未公表
47. ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1982 年、未公表
48. 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
49. チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1983 年、未公表
50. チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
51. マウスの骨髄を用いた in vivo 小核試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
52. マウスの骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験（GLP 対応）：SRI

International（米国）、1983 年、未公表
53. 8,9-Z アベルメクチン B1a の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応):Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1988 年、未公表
54. アバメクチン　毒性に関する考察：シンジェンタ ジャパン株式会社、2009 年、未公表
55. アバメクチンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：シンジェンタジャパン株式会社、2010 年、未公表
56. アバメクチン　毒性に関する考察：シンジェンタ ジャパン株式会社、2010 年、未公表
57. CF-1 マウス及び CD-1 マウスを用いたアバメクチン単回経口投与後の毒性の比較：Merk Research Laboratories（米国）、1994 年、未公表
58. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
59. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、p-糖蛋白遺伝子を調べた CF-1 マウスにおける発生毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
60. 8,9-isomer（アベルメクチン B1 の光分解物）を用いた催奇形性試験、CD-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1996 年、未公表
61. 動物体内運命試験　アバメクチン、エマメクチンおよびイベルメクチンの CF-1 マウスにおける代謝試験(GLP 対応):Central Toxicology Labolatory（英国）：2008 年、未公表
62. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-1(GLP 対応):Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
63. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-2(GLP 対応):Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2007 年、未公表
64. ラット胎児及び新生児における p-糖蛋白の発現：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1995 年、未公表
65. ラットを用いたアベルメクチン B1a の乳汁中濃度測定試験：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2005 年、未公表
66. ラット哺育児における血中濃度測定（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006 年、未公表
67. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1995 年、未公表
68. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1995 年、未公表
69. アバメクチン及びイベルメクチンのサルにおける急性経口毒性及び血中濃

度測定試験（GLP 対応）：Merck Institute for Therapeutic Research（米国）、1985 年、未公表
70. CF-1 マウスにおける催奇形性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1976 年、未公表
71. CF-1 マウスにおける催奇形性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1977 年、1986 年、未公表
72. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
73. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
74. CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
75. CF-1 マウスにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986 年、未公表
76. 農薬抄録アバメクチン（殺虫剤）（平成 22 年 7 月 23 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、2010 年、一部公表
77. Kalken et al.. Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human Fetus. ***American Journal of Pathology*** Vol. 141, No. 5, 1992.
78. Macfarland et al.. Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta. ***Histochemical Journal*** 26, 417-423 (1994).
79. Yamamoto A, et al.. ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. ***J Neurosci Res.*** 2009 Sep; 87(12):2615-23.
80. Sun M, et al.. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. ***Placenta.*** 2006 Jun-Jul; 27(6-7):602-9. Epub 2005 Sep 6.
81. Daood M, et al.. ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. ***Neuropediatrics.*** 2008 Aug; 39(4):211-8. Epub 2009 Jan 22.
82. Schumacher U, et al.. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. ***Histochem Cell Biol.*** 1997 Aug; 108(2):179-82.
83. Virgintino D, et al.. Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. ***J Neuropathol Exp Neurol.*** 2008 Jan; 67(1):50-61.
84. Fakhoury M, et al.. mRNA expression of MDR1 and major metabolising

enzymes in human fetal tissues. ***Drug Metab Pharmacokinet.*** 2009; 24(6):529-36.
85. JECFA: "Abamectin": Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-8. (1996)
86. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (1), 2000
87. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for ABAMECTIN, 2007（未公表）
88. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (2), 1999
89. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 9 日付け府食第 132 号）
90. 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号）
91. Determination of the Magnitude of Residues of Amermectin B1 and 8,9-Z Avermevtin B1 in/on the Raw Agricultural Commodity, Grapes, and in Grape Processing Fractions, from Abamectin 0.15 EC Applied with Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1996.
92. Celery Residue Data in Support of a Registration Petition for the Use of Abamectin 0.15 EC as a Miticide on Celery in the USA. Merck and Co., Inc. U.S.A.), 1988.
93. Abamectin － Magnitude of the Residues In or On Representative Commodities of Crop Group 4: Leafy Vegetables. Novartis Crop Protection Inc. (U.S.A.), 2000.
94. Details of Residue Trials Conducted in the U.S. to Support Establishing Residue Tolerances for Abamectin and its Delta 8, 9-Isomer In/On the Raw Agricultural Commodity, Head Lettuce. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1993.
95. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 In/On the Raw Agricultural Commodities Leaf Lettuce and Spinach Abamectin 0.15 EC Applied with a Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Novartis Crop Protection, Inc. (U.S.A.), 1998.
96. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030501). ADME Bioanalysis (France), 2000.
97. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030502). ADME Bioanalysis (France), 2000.
98. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France

(North) (Report No. 0030401). ADME Bioanalysis (France), 2000.
99. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5066). ADME Bioanalysis (France), 2004.
100. Assay of Total Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 Observed in Strawberry. ADME Bioanalysis (France), 1997.
101. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5085). ADME Bioanalysis (France), 2005.
102. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Southern France (Report No. 03-5086). ADME Bioanalysis (France), 2005.
103. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1112/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
104. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1113/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
105. Pesticide Residues in food 1997, evaluations Part II Toxicological & Environmental (1997)
106. U.S. EPA: Abamectin. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on the Bulb Onion Subgroup 3-07A, Chives, and Dry Beans. 2011
107. EFSA 2008: Conclusion of EFSA prepared by PRAPeR on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamecyin. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106.
108. 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号）