

表 37 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.50	2.51	12.2
	雌	0.51	2.58	12.5

雌雄とも死亡はみられず、また、体重及び摂餌量に検体投与に関連する有意な変化は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

500 ppm 投与群の雄では、APTT の短縮が観察されたが、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で歩行異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 2.51 mg/kg 体重/日、雌: 2.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 38 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
500 ppm	・よろめき歩行、後肢引きずり歩行 ・TP 及び Glob 減少、T.Bil 及び I.Bil 増加	・よろめき歩行、後肢引きずり歩行、流涎、自発運動量低下 ・Glob 減少傾向、A/G 比上昇 ・T.Bil 及び I.Bil 増加、T.Chol 減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体: 0, 60, 170 及び 500 ppm；平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 39 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	170 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.02	5.73	16.9
	雌	2.57	7.28	22.7

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

一般状態に検体投与の影響は認められなかった。摂餌量は、500 ppm 投与群の雄で投与期間前半に有意な減少が、また、他の群の雌雄で有意な増加が散見されたが、最終的な平均摂餌量は対照群と差がなかった。

腫瘍性病変においては、対照群と投与群の間で発生頻度の有意な増加はみられな

かった。500 ppm 投与群では雌雄で下垂体の前葉腺腫、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の減少が認められ、これらの所見の毒性学的意義は乏しいと考えられたが、検体投与に関連した変化である可能性が示唆された。

本試験において、170 ppm 以上投与群の雌雄で Eos 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 2.02 mg/kg 体重/日、雌: 2.57 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 38)

表 40 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu、Mon 減少 ・ 心、腎比重量増加 ・ 精巣上体絶対及び比重量増加 ・ 網膜萎縮 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 肝細胞小増殖巣 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重增加抑制 ・ WBC、Lym 増加 ・ 心絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・ 子宮腔拡張 ・ 骨髓造血亢進 ・ 脾臓うっ血／充血 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 胆管過形成
170 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Eos 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 網膜萎縮 ・ 副腎皮質束状帶細胞肥大
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 450/300² ppm: 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450/300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.99	14.7	37.5
	雌	4.69	13.9	36.5

450/300 ppm 投与群の雌雄で、450 ppm で投与していた試験開始後 13 週で、死亡率が有意に高かった。投与量を 300 ppm とした後 (39 週、52 週) でも同群の雌

² 450 ppm 投与群で投与開始間もない時期から雌雄で死亡率の増加がみられたため、雄では 35 週以降、雌では 34 週以降に投与量を 450 ppm から 300 ppm に変更した。

で死亡率が有意に高かったが、試験終了時には、雌雄とも対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

150 ppm 以上投与群の雌で、肝比重量の増加が認められたが、増加幅は 150 ppm 投与群において大きく、用量相関性は認められなかった。

病理組織学的検査において、450/300 ppm 投与群の雌でアミロイド腎症の発生頻度の増加がみられたが、これは死亡または切迫と殺動物での発生、特に 450 ppm 投与時にみられた発生の増加が原因であった。同群の雄でも、2 例だけであったが、450 ppm 投与時の死亡または切迫と殺動物においてアミロイド腎症が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が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、450/300 ppm 投与群の雌雄で自発運動の低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 14.7 mg/kg 体重/日、雌: 13.9 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 39)

表 42 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450/300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例) ・切歯伸長 (2 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥位 (切迫と殺例) ・切歯伸長 (1 例) ・アミロイド腎症
150 ppm 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)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 25, 50 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.56	3.09	6.16
	雌	2.45	4.96	9.87	
	F ₁ 世代	雄	1.71	3.40	6.86
	雌	2.51	4.98	9.85	

親動物では、100 ppm 投与群 (P 雌) で腎比重量の増加がみられたが、病理組織学的検査で異常は認められず、F₁ 世代で再現されなかったので、偶発的な変化と考えられた。

児動物では、脳絶対重量の低下が散見されたが、脳比重量には有意な差がみられないこと等から、検体投与に関連のない変化と考えられた。

本試験において、最高用量である 100 ppm 投与群でも親動物及び児動物に明らかな毒性所見がみられなかつたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 6.16 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.87 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 6.86 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 9.85 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つた。なお、本試験に先立つて実施された用量設定試験では、150 ppm 投与群において、親動物の副腎の変化（肉眼的所見として暗調化、病理組織学的所見として副腎皮質束状帯細胞肥大及び副腎皮質球状帯細胞の脂肪滴減少）及び児動物の哺育期間中の生存率の低下が認められており、100 ppm は親動物及び児動物いずれに対しても、ほぼ最大無毒性量であると考えられた。（参照 40）

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群において副腎の暗調化、副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質束状帯及び網状帯の細胞肥大が認められた。

胎児では、外表検査、内臓検査及び骨格検査において、検体投与に起因する奇形は観察されなかつた。しかし、300 mg/kg 体重/日投与群において低体重が認められた。また、同群で何らかの骨格変異を持つ胎児の有意な増加がみられ、個別の所見として胸骨分節配列異常、過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27 の出現頻度の有意な増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 41）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量の減少がみられた。摂餌量の著しい低下や摂餌停止がみられた個体では排糞量及び体重も著しく減少し、うち 2 匹が流産した。また、肉眼的病理検査で盲腸内の水溶性または黒色内容物の貯留の発生頻度が増加した。

胎児では、投与の影響は認められなかつた。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 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つた。（参照 42）

14. 遺伝毒性試験

レピメクチン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の肺由来(CHL)細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は表 44 に示されており、すべて陰性であった。したがって、レピメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 43~45)

表 44 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	
<i>in vitro</i> 復帰突然変異 試験	<i>Salmonella. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/ポート (+/-S9) ②78.1~5,000 µg/ポート (+/-S9)	陰性	
	染色体異常 試験	①12.5~100 µg/mL (-S9、6 時間処理) ②10~50 µg/mL (-S9、24 時間及び 48 時間処理) ③18.8~150 µg/mL (+S9、6 時間処理)		
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	100、200、400 mg/kg 体重/日 (2 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 [L.A3 (同 L.A4) ②、③、④、⑤及び⑫、⑨及び⑩]、原体混在物 (III、IV、V、VII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV及びXV)、L.A3 及び L.A4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表 45 に示されており、すべて陰性であった。(参照 54~59)

表 45 遺伝毒性試験結果概要（代謝物、原体混在物、L.A3 及び L.A4）

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物 L.A3-③ 代謝物 L.A4-②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9) ② 156~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ③ 313~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性
代謝物 L.A4-③ 代謝物 L.A3-⑤ 代謝物 L.A4-⑤ 代謝物 L.A3-⑫ 代謝物 L.A4-⑫ 代謝物 L.A3-②		① 20.6~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ② 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+S9) ③ 78.1~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ④ 313~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性
代謝物⑨ 代謝物⑩		① 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9) ② 313~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9)	陰性
代謝物 L.A3-④ 代謝物 L.A4-④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9) ② 313~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9)	陰性
混在物Ⅲ 混在物Ⅴ 混在物Ⅷ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+/-S9) ② 156~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ③ 313~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性
混在物Ⅹ 混在物Ⅹ I	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)		
混在物Ⅳ	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	① 20.6~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ② 61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+S9) ③ TA98、TA100、 <i>E. coli</i> : 78.1~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) TA1535 : 39.1~625 µg/ℓ ルート (-S9) TA1537 : 39.4~2,500 µg/ℓ ルート (-S9) ④ 156~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性

被験物質	対象	処理濃度	結果
混在物X II	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	①20.6~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ②61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+S9) ③78.1~5,000 µg/ℓ ルート (-S9) ④313~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性
混在物IX	<i>S. typhimurium</i>	①20.6~5,000 µg/ℓ ルート (-S9)	
混在物X III	(TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	②61.7~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	
混在物X IV	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	③78.1~5,000 µg/ℓ ルート (-S9)	陰性
混在物X V		④313~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	
L.A3		①20.6~5,000 µg/ℓ ルート (-S9)	
L.A4		②156~5,000 µg/ℓ ルート (+S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて農薬「レピメクチン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運動試験において、レピメクチンの主要成分である L.A4 及び L.A3 の単回経口投与後、L.A4 及び L.A3 とも投与 2~4 時間後に C_{max} に達した。 $T_{1/2}$ は L.A4 で 17.6~26.3 時間、L.A3 で 21.1~31.2 時間であり、投与量によって大きな違いはみられなかった。主な排泄経路は糞中であった。

組織内では、L.A4 及び L.A3 とも T_{max} 付近では副腎、肝臓及び消化管に比較的高濃度に認められた。糞及び組織中には親化合物 (L.A4 または L.A3) が多く検出された。主要代謝経路は 26、27 及び 30 位の酸化、オキシム部位の異性化及び側鎖部分のエステル結合の加水分解と考えられた。

茶、みかん、だいこん及びはつかだいこんを用いた植物体内運動試験が実施された。植物間の代謝経路の差は認められず、代謝物として L.A4 (L.A3) -②、⑤、⑨、⑩、⑫が確認されたが、さらにより極性の高い多数の化合物群に代謝されていくことが示された。処理部位から未処理部位への移行、土壌から植物体への移行は認められなかった。

野菜、果実及び茶を用いて、レピメクチン、代謝物②及び⑩ (参考として代謝物⑨) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。レピメクチンの最高値はいちご (果実) の最終散布 1 日後における 0.117 mg/kg であった。また、代謝物②、⑩及び⑨の最高値はいずれも茶 (荒茶) の最終散布 7 日後であり、それぞれ 0.036、0.076 及び 0.040 mg/kg であった。各種毒性試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に血液、腎臓、肝臓及び切歯 (マウス) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、レピメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をレピメクチン (親化合物のみ) 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 46 に示されている。

表 46 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ³
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄: 3.47 雌: 3.88	雄: 9.81 雌: 10.8	雌雄: T.Chol 減少等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄: 29.3 雌: 35.0	雄: — 雌: —	毒性所見なし (神經毒性は認められない。)
	1 年間 慢性毒性試験	雄: 2.38 雌: 2.87	雄: 6.69 雌: 8.16	雌雄: Eos 減少等
	2 年間 発がん性試験	雄: 2.02 雌: 2.57	雄: 5.73 雌: 7.28	雌雄: Eos 減少等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄: 6.16 P 雌: 9.87 F ₁ 雄: 6.86 F ₁ 雌: 9.85	親動物及び児動物 P 雄: — P 雌: — F ₁ 雄: — F ₁ 雌: —	親動物及び児動物: 毒性所見 なし (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性試験	母動物: 30 胎児: 100	母動物: 100 胎児: 300	母動物: 副腎暗調化等 児動物: 低体重等
	90 日間亜急性 毒性試験	雄: 12.1 雌: 14.3	雄: 30.8 雌: 37.5	雌雄: T.Bil 増加
マウス	18 ヶ月間 発がん性試験	雄: 14.7 雌: 13.9	雄: 37.5 雌: 36.5	雌雄: 自発運動の低下等 (発がん性は認められない)
	発生毒性試験	母動物: 100 胎児: 250	母動物: 250 胎児: —	母動物: 授餌量減少等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄: 1.37 雌: 5.40	雄: 5.52 雌: 18.7	雄: T.Bil 及び I.Bil 増加 雌: 削瘦等
	1 年間 慢性毒性試験	雄: 2.51 雌: 2.58	雄: 12.2 雌: 12.5	雌雄: 歩行異常等
	—	—	—	—

— : 最小毒性量が設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 5.52 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が 2.51 mg/kg 体重/日であり、これは用量設定の違いによるものと考えられることから、イヌにおける無毒性量は 2.51 mg/kg

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

体重/日であると判断した。

したがって、より小さい値である、ラットの2年間発がん性試験における無毒性量2.02 mg/kg 体重/日を、一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが妥当であると考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた2年間発がん性試験の2.02 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.02 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物及び原体混在物略称>

代謝物/分解物

上段：L.A3、下段：L.A4

略称	化学名
②	(10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2E)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
③	(10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2Z)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2Z)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑤	(10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2Z)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10E,14E,16Z,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2Z)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10E,14E,16Z,22Z)-(1R,4S,5'S,6R,6'R,8R,12R,13S,20R,21R,24S)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-12-[(2Z)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセトキシ]-5',6',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.14 ⁸ .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン