

(別紙3)

ミルベメクチン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.1	5.6	3.4	4.6	5.9
小豆類	0.2	0.3	0.1	0.0	0.5
かんしよ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも (長いも)	0.1	0.3	0.1	0.2	0.4
その他のさく科野菜	2	0.8	0.2	1.0	1.4
アスパラガス	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2
パセリ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
セロリ	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
みつば	1	0.2	0.1	0.1	0.2
トマト	0.2	4.9	3.4	4.9	3.8
ピーマン	0.2	0.9	0.4	0.4	0.7
なす	0.2	0.8	0.2	0.7	1.1
その他のなす科野菜	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
きゅうり (ガーキンを含む)	0.2	3.3	1.6	2.0	3.3
すいか	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.2	0.1	0.1	0.02	0.1
未成熟えんどう	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟いんげん	0.3	0.6	0.4	0.5	0.5
えだまめ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	3	37.8	29.1	28.8	36.6
みかん	0.2	8.3	7.1	9.2	8.5
なつみかんの果実全体	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0
グレープフルーツ	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2
ライム	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
りんご	0.2	7.1	7.2	6.0	7.1
日本なし	0.2	1.0	0.9	1.1	1.0
西洋なし	0.2	0.02	0.02	0.02	0.02
もも	0.2	0.1	0.1	0.8	0.0
ネクタリン	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
おうとう (チェリーを含む)	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
ぶどう	0.2	1.2	0.9	0.3	0.8
パパイヤ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	0.7	2.1	1.0	2.5	3.0
その他のスパイス	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
計		78.0	58.4	65.6	77.8
ADI比 (%)		4.9	12.3	3.9	4.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成 2年11月 7日 初回農薬登録
- 平成15年 5月28日 農林水産省より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：だいず、えだまめ、さやいんげん等）
- 平成17年11月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成17年11月10日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成18年 6月 7日 第1回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成18年 7月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成18年 7月20日 食品安全委員会（要項事項説明）
- 平成20年 8月 1日 第23回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成20年11月18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 2月19日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成21年 4月 2日 食品安全委員会（報告）
- 平成21年 4月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年11月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成21年12月 1日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ミルベメクチン

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.1
小豆類	0.2
かんしょ	0.05
やまいも(長いものをいう。)	0.1
その他のきく科野菜 ^{注1)}	2
アスパラガス	0.3
パセリ	0.7
セロリ	0.5
みつば	1
トマト	0.2
ピーマン	0.2
なす	0.2
その他のなす科野菜 ^{注2)}	0.2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
すいか	0.2
メロン類果実	0.2
未成熟えんどう	0.3
未成熟いんげん	0.3
えだまめ	0.2
その他の野菜 ^{注3)}	3
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	0.2
レモン	0.2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.2
グレープフルーツ	0.2
ライム	0.2
その他のかんきつ類果実 ^{注4)}	0.2
りんご	0.2
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
もも	0.2
ネクタリン	0.2
おうとう(チェリーを含む)	0.3
いちご	0.2
ぶどう	0.2
パパイヤ	0.1
茶	0.7
その他のスパイス ^{注5)}	0.7
その他のハーブ ^{注6)}	5

※今回基準値を設定するミルベメクチンとは、ミルベメクチンA3及びミルベメクチンA4の和をいう。

注1) 「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく及びレタス以外のものをいう。

注2) 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注3) 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ及びきのご類以外のものをいう。

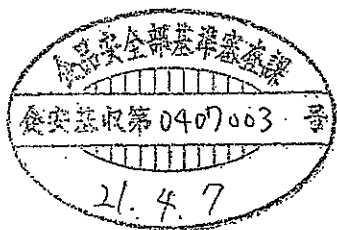
注4) 「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ及びライム以外のものをいう。

注5) 「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注6) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

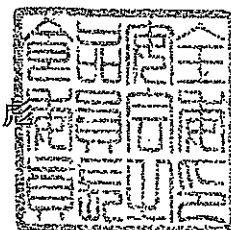


府食第 313 号
平成 21 年 4 月 2 日



厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 11 月 8 日付け厚生労働省発食安第 1108002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718033 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたミルベメクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ミルベメクチンの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ミルベメクチン

2009年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット[1]	10
(2) ラット[2]	16
2. 植物体内運命試験	20
(1) みかん	20
(2) なす	22
(3) 茶	22
(4) いちご	23
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験	23
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	24
(3) 土壌溶脱試験	24
(4) 土壌吸着試験	25
4. 光分解試験	25
(1) 光分解性 (M. A ₃ 、M. A ₄ 及びミルベメクチン)	25
(2) 光分解物の検索	25
(3) 光分解性 (光分解物)	26
5. 水中運命試験	26
(1) 加水分解試験① (¹⁴ C-M. A ₃ 及び ¹⁴ C-M. A ₄)	26
(2) 加水分解試験② (M. A ₃ 及び M. A ₄)	26
(3) 加水分解試験③ (M. A ₃ 及び M. A ₄)	26

(4) 水中光分解試験① (^{14}C -M. A ₃ 及び ^{14}C -M. A ₄)	26
(5) 水中光分解試験② (M. A ₃ 及び M. A ₄)	27
6. 土壌残留試験	27
7. 作物残留試験	28
8. 一般薬理試験	28
(1) 急性毒性試験 (原体)	29
(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	30
(3) 急性毒性試験 (M. A ₃ 及び M. A ₄)	30
(4) 急性神経毒性試験 (ラット)	31
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	32
11. 亜急性毒性試験	32
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	33
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	34
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	36
13. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	38
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	39
14. 遺伝毒性試験	39
15. その他の試験	40
(1) ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験	40
(2) 神経作用機序検討試験	41
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	45
・別紙2: 検査値等略称	49
・別紙3: 作物残留試験成績	50
・別紙4: 推定摂取量	53
・参照	54

＜審議の経緯＞

1990年	11月	7日	初回農薬登録
2003年	5月	28日	農林水産省より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：だいず、えだまめ、さやいんげん等）
2005年	11月	8日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1108002号）、関係書類の接受（参照1～62）
2005年	11月	10日	第119回食品安全委員会（要請事項説明）（参照63）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照64）
2006年	6月	7日	第1回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照65）
2006年	7月	18日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718033号）、関係書類の接受（参照66）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照67）
2008年	5月	15日	追加資料受理（参照72）
2008年	8月	1日	第23回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照73）
2008年	11月	18日	第45回農薬専門調査会幹事会（参照74）
2009年	2月	19日	第274回食品安全委員会（報告）
2009年	2月	19日	より3月20日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	4月	1日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年	4月	2日	第280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＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*:2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 眞 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

要 約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「ミルベメクチン」[M.A₃ (CAS No. 51596-10-2)、M.A₄ (CAS No. 51596-11-3)] について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、なす、茶及びいちご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、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）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ミルベメクチン投与による影響は、主に体重、腎臓、副腎、血液及び切歯（げっ歯類）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ミルベメクチン (M.A₃ と M.A₄ の混合物)

英名：milbemectin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

M.A₃

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-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 [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-3,7,19-trioxatetracyclo [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one

M.A₄

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-3,7,19-trioxatetracyclo [15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one

CAS

M.A₃ (No. 51596-10-2) M.A₄ (No. 51596-11-3)

和名：(6*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-エチルミルベマイシン B と (6*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-メチルミルベマイシン B の混合物

英名：(6*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-ethylmilbemycin B mixture with (6*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-methylmilbemycin B

4. 分子式

M.A₃ : C₃₁H₄₄O₇

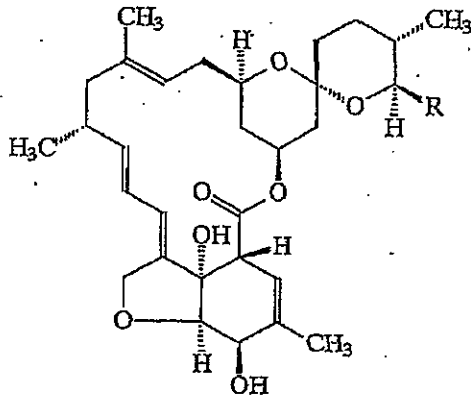
M.A₄ : C₃₂H₄₆O₇

5. 分子量

M.A₃ : 528.68

M.A₄ : 542.71

6. 構造式



M.A₃·R=CH₃

M.A₄·R=C₂H₅

7. 開発の経緯

ミルベメクチンは、1967年に北海三共株式会社により発見された16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。上記のとおり、M.A₃ (22~32%)とM.A₄ (60~70%)の混合物である。本剤は、ダニ、昆虫及び線虫の神経筋接合部位の塩素イオンチャンネルに作用し、殺虫活性を示す。韓国、ニュージーランド、ブラジル等で農薬登録されている。我が国では、1990年11月に茶を対象に初めて登録されており、原体ベースで年間3.7トン(平成15農薬年度)生産されている。(参照68)

2003年5月に三共アグロ株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大:だいず、えだまめ、さやいんげん等)がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

ミルベメクチンはM.A₃とM.A₄の混合物であり、以下単に「ミルベメクチン」と表した場合はM.A₃とM.A₄の混合物を指す。

各種運命試験（II.1~4）に用いたミルベメクチン（M.A₃、M.A₄）の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた（表1）。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はミルベメクチンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

表1 各種運命試験に用いた標識体一覧

略称	標識位置
¹⁴ C-M.A ₃	3,7,11,13,23位の炭素を ¹⁴ Cで標識したM.A ₃
¹⁴ C-M.A ₄	3,7,11,13,23,25位の炭素を ¹⁴ Cで標識したM.A ₄
[5- ³ H]M.A ₃	5位の水素を ³ Hで標識したM.A ₃
[5- ³ H]M.A ₄	5位の水素を ³ Hで標識したM.A ₄
[26- ³ H]M.A ₄	26位の水素を ³ Hで標識したM.A ₄
[29- ³ H]M.A ₄	29位の水素を ³ Hで標識したM.A ₄
[30- ³ H]M.A ₃	30位の水素を ³ Hで標識したM.A ₃
[30- ³ H]M.A ₄	30位の水素を ³ Hで標識したM.A ₄

1. 動物体内運命試験

(1) ラット[1]

①吸収

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に、[5-³H]M.A₃と¹⁴C-M.A₄の混合物（混合比3:7）を2.5 mg/kg体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または25 mg/kg体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表2に示されている。

[5-³H]M.A₃及び¹⁴C-M.A₄のいずれも投与3時間後までに最高濃度（C_{max}）に達し、その後、消失半減期（T_{1/2}）は7~8時間と速やかに減少した。高用量群と低用量群間、雌雄間に大差は認められず、同じ減衰パターンを示した。（参照2）

表2 血中放射能濃度推移 (µg/mL)

投与量	2.5 mg/kg 体重				25 mg/kg 体重			
	[5- ³ H]M.A ₃		¹⁴ C-M.A ₄		[5- ³ H]M.A ₃		¹⁴ C-M.A ₄	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与1時間後	0.082	0.070	0.31	0.26	0.24	0.35	0.6	1.0
投与3時間後	0.092	0.056	0.29	0.27	0.78	0.63	2.1	1.6
投与9時間後	0.027	0.014	0.11	0.10	0.17	0.26	1.0	1.2
投与168時間後	<0.002	<0.002	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.1	<0.1

②分布

a. 単回投与

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[5-³H]M.A₃ と ¹⁴C-M.A₄ の混合物 (混合比 3:7) を低用量または高用量で単回投与、[5-³H]M.A₃ を 250 mg/kg 体重で、¹⁴C-M.A₃ または ¹⁴C-M.A₄ を高用量でそれぞれ単独で単回経口投与¹⁾し、分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 6 時間後には脂肪及び肝臓において比較的高く、筋肉、骨、生殖器官、脳等においては比較的低かった。投与 168 時間後には肝臓、脂肪等の一部に放射能がわずかに検出されたが、その他ほとんどの組織では検出限界以下となった。臓器中の放射能濃度の減少は、M.A₃ の方が M.A₄ よりやや早い傾向にあったが、雌雄または 2 投与量の間には大差は認められなかった。(参照 2)

表3 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	標識体	性別	6 時間後	168 時間後
2.5 mg/kg 体重 (混合投与)	[5- ³ H] M.A ₃	雄	盲腸内容物(15.3)、盲腸(1.01)、胃(0.30)、肝臓(0.29)、小腸(0.16)、腹腔脂肪(0.14)、皮下脂肪(0.11)、副腎(0.072)、腎臓(0.068)、血液(0.040)、心臓(0.035)、肺(0.032)、脾臓(0.027)	肝臓(0.011)、腹腔脂肪(0.008)、皮下脂肪(0.007)、腎臓(0.005)、盲腸内容物(0.003)、脾臓、心臓、精囊、胃及び小腸(いずれも 0.002)、脳下垂体(0.02 未満)、その他(0.002 未満)

¹⁾ ¹⁴C-M.A₃ の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

		雌	盲腸内容物(14.4)、盲腸(1.14)、肝臓(0.19)、腹腔脂肪(0.18)、小腸(0.17)、胃(0.16)、皮下脂肪(0.15)、副腎(0.064)、腎臓(0.060)、心臓(0.036)、肺(0.032)、卵巣(0.031)、脾臓(0.026)、輸卵管(0.024)、筋肉及び胸腺(いずれも0.023)、脳下垂体(0.02)、血液(0.019)	肝臓(0.007)、腹腔脂肪(0.005)、皮下脂肪(0.004)、腎臓(0.003)、脾臓、胃、小腸及び盲腸内容物(いずれも0.002)、脳下垂体(0.02 未満)、その他(0.002 未満)
		雄	盲腸内容物(47.0)、盲腸(3.42)、腹腔脂肪(1.99)、肝臓(1.74)、皮下脂肪及び胃(1.55)、小腸(1.16)、副腎(0.80)、腎臓(0.58)、心臓(0.30)、肺(0.29)、脾臓(0.26)、胸腺(0.21)、脳下垂体(0.2)、筋肉及び精囊(いずれも0.19)、血液(0.16)	肝臓(0.04)、腎臓(0.01)、脳下垂体(0.1 未満)、その他(0.01 未満)
		雌	盲腸内容物(43.7)、盲腸(3.50)、腹腔脂肪(2.13)、皮下脂肪(1.73)、肝臓(1.19)、小腸(1.07)、胃(0.77)、副腎(0.58)、腎臓(0.44)、卵巣(0.27)、心臓(0.26)、肺(0.24)、脾臓(0.21)、輸卵管(0.20)、脳下垂体(0.2)、胸腺(0.17)、筋肉(0.16)、骨(0.11)、血液(0.10)	肝臓(0.03)、腎臓(0.01)、脳下垂体(0.1 未満)、その他(0.01 未満)
25 mg/kg 体重 (混合投与)	[5- ³ H] M.A ₃	雄	盲腸内容物(82.4)、盲腸(6.14)、肝臓(3.23)、腹腔脂肪(2.35)、皮下脂肪(2.26)、副腎(1.34)、小腸(1.10)、胃(1.00)、腎臓(0.82)、心臓(0.52)、肺(0.50)、脾臓(0.40)、胸腺(0.38)、脳下垂体(0.35)、筋肉(0.32)、精囊(0.30)、血液(0.22)	肝臓(0.08)、腹腔脂肪(0.06)、皮下脂肪(0.05)、副腎及び盲腸内容物(0.03)、胸腺、胃及び小腸(いずれも0.02)、脳下垂体(0.2 未満)、その他(0.02 未満)
		雌	盲腸内容物(79.7)、腹腔脂肪(5.10)、盲腸(4.96)、皮下脂肪(4.30)、肝臓(3.93)、副腎(2.66)、小腸(2.31)、胃(1.70)、腎臓(1.60)、心臓(1.18)、肺(1.09)、卵巣(0.95)、脾臓(0.92)、胸腺(0.84)、筋肉(0.72)、輸卵管(0.63)、骨(0.59)、脳下垂体(0.49)、血液(0.37)	肝臓(0.08)、皮下脂肪(0.06)、腹腔脂肪(0.05)、腎臓及び副腎(いずれも0.03)、胃(0.02)、脳下垂体(0.2 未満)、その他(0.02 未満)

	¹⁴ C-M.A ₄	雄	盲腸内容物(238)、腹腔脂肪(23.1)、皮下脂肪(22.3)、盲腸(18.9)、肝臓(16.4)、副腎(11.7)、小腸(7.0)、腎臓(5.7)、胃(5.1)、心臓(3.8)、肺(3.7)、胸腺(3.1)、脾臓(3.0)、脳下垂体(2.4)、筋肉(2.2)、精嚢(2.0)、骨(1.7)、血液(1.4)	肝臓(0.3)、皮下脂肪、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.2)、腹腔脂肪(0.1)、脳下垂体(1 未満)、その他(0.1 未満)
		雌	盲腸内容物(221)、皮下脂肪(22.0)、腹腔脂肪(19.9)、肝臓(15.0)、盲腸(13.3)、副腎(12.9)、小腸(10.0)、腎臓(6.6)、胃(6.2)、心臓(5.6)、卵巣(5.0)、肺(4.7)、胸腺(4.1)、脾臓(3.8)、筋肉(2.9)、輸卵管(2.7)、骨(2.3)、脳下垂体(1.8)、血液(1.5)	皮下脂肪及び肝臓(いずれも 0.3)、腹腔脂肪、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.2)、脳下垂体(1 未満)、その他(0.1 未満)

b. 反復投与

Fischer ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量で 10 日間反復経口投与し、分布試験が実施された。

反復投与における主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

最終投与 168 時間後ではすべての組織で 0.4 µg/g 未満であり、特定の組織への蓄積は認められなかった。(参照 2)

表 4 反復投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	標識体	性別	24 時間後	168 時間後
2.5 mg/kg 体重 / 日	¹⁴ C-M.A ₄	雄	盲腸内容物(17.5)、肝臓(1.12)、盲腸(0.93)、腹腔脂肪(0.61)、腎臓(0.47)、皮下脂肪(0.46)、脳下垂体(0.3)、副腎(0.29)、小腸(0.27)、胃(0.18)、心臓(0.16)、脾臓(0.13)、肺(0.12)、血液及び胸腺(いずれも 0.10)	肝臓(0.21)、腎臓及び盲腸内容物(いずれも 0.19)、小腸(0.09)、皮下脂肪及び脾臓(いずれも 0.07)、血液、腹腔脂肪、副腎及び盲腸(いずれも 0.05)、その他(0.05 未満)
		雌	盲腸内容物(18.5)、肝臓(0.87)、盲腸(0.74)、腹腔脂肪(0.55)、皮下脂肪(0.47)、腎臓(0.42)、小腸(0.36)、副腎(0.35)、脳下垂体(0.3)、胃(0.27)、卵巣(0.18)、脾臓(0.16)、心臓(0.15)、肺(0.13)、血液(0.12)	肝臓(0.30)、腎臓(0.19)、盲腸内容物(0.11)、副腎(0.09)、皮下脂肪及び脾臓(いずれも 0.08)、小腸(0.07)、血液、腹腔脂肪及び心臓(いずれも 0.06)、その他(0.06 未満)

③代謝物同定・定量

¹⁴C-M.A₃ または ¹⁴C-M.A₄ を用いた単独投与による排泄試験[1. (1)④a.]、

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]及び雄ラットを用いた高用量単回経口投与試験(血液及び肝臓中の放射能の性質を調べるために別途実施)で得られた尿、糞、胆汁、血液及び肝臓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、血液及び肝臓中代謝物は表5に示されている。

代謝反応としては水酸化、エポキシ化、脱水素などの酸化反応が、また、水酸化の位置としては13、23、26、27、28、29、30位が確認された。M.A₄は13位等の酸化、さらに引き続いての酸化でM.A₄-⑥、M.A₄-⑦へと代謝が進み、より極性の高い代謝物となって体外に排泄されると考えられた。一部の水酸化体はグルクロン酸抱合体となり、胆汁中排泄されることが示唆された。M.A₃も全く同様の代謝経路によって代謝を受けているものと考えられた。(参照2)

表5 尿、糞、胆汁、血液及び肝臓中代謝物

投与条件	標識体	試料	M.A ₃ または M.A ₄	代謝物
25 mg/kg 体重 単回経口 (単独投与)	¹⁴ C- M.A ₃	尿 (%TAR)	0.1	M.A ₃ -⑥(7.4~12.3)、M.A ₃ -⑤(0.4~0.6)
		糞 (%TAR)	5.0~9.0	M.A ₃ -⑥(11.9~12.7)、M.A ₃ -⑦(5.9~6.1)、 M.A ₃ -⑤(1.8~2.8)
25 mg/kg 体重 単回経口 (単独投与)	¹⁴ C- M.A ₄	尿 (%TAR)	0.1	M.A ₄ -⑥(4.4~6.7)、M.A ₄ -⑤(0.1~0.2)
		糞 (%TAR)	5.3~6.4	M.A ₄ -⑥(5.9~6.1)、M.A ₄ -⑦(3.9~4.9)、 M.A ₄ -⑤(1.6~2.4)
2.5 mg/kg 体重 単回経口 (胆汁中排泄試験)	¹⁴ C- M.A ₄	胆汁 (%TAR)	—	M.A ₄ -⑥(2.0)、M.A ₄ -⑦(1.5)、M.A ₄ -⑥の グルクロン酸抱合体(0.5)、M.A ₄ -⑤(0.4)
25 mg/kg 体重 単回経口 (排泄試験)	¹⁴ C- M.A ₄	血液 (%TRR)	3.0	M.A ₄ -⑤(53)、M.A ₄ -⑥(12)
		肝臓 (%TRR)	8.0	M.A ₄ -⑤(51)、M.A ₄ -⑥(5)、M.A ₄ -②(2)、 M.A ₄ -③(2)、M.A ₄ -⑧(1)

②排泄

a. 尿及び糞中排泄(単回投与)

Fischer ラット(一群雌雄各3匹)に、[5-³H]M.A₃と¹⁴C-M.A₄の混合物(混合比3:7)を低用量または高用量で単回投与、[5-³H]M.A₃を250 mg/kg 体重で、¹⁴C-M.A₃または¹⁴C-M.A₄を高用量でそれぞれ単独で単回経口投与²し、排泄試験が実施された。

単回投与における尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

混合投与において、低用量群、高用量群のいずれも放射能の排泄は³H、¹⁴Cともに速やかで、両群間で大きな違いは認められなかった。総投与放射能(TAR)の98%以上が168時間までに糞尿中に排泄された。

糞中が主要排泄経路であったが、雄の方が雌に比べ尿中への放射能の排泄量がやや多かった。投与後168時間で、尿中にM.A₃は9~17%TAR、M.A₄

² ¹⁴C-M.A₃の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

は 5~8%TAR、糞中に M.A₃ は 82~90%TAR、M.A₄ は 91~94%TAR が排泄され、尿中への放射能の排泄率は M.A₃ の方が M.A₄ よりも多かった。(参照 2)

表 6 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	³ H-M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	13.4	70.6	7.8	68.6	7.3	73.8	4.2	68.9
投与後 168 時間	14.5	84.2	8.8	89.5	7.8	91.4	4.7	93.7
投与量	25 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	³ H-M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	16.0	58.8	11.3	48.6	7.5	60.4	5.1	43.8
投与後 168 時間	17.3	81.5	13.3	84.7	8.4	90.8	6.5	92.0
投与量	250 mg/kg 体重 (単独投与)				25 mg/kg 体重 (単独投与)			
標識体	³ H-M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.1	69.7	1.8	80.3	11.4	73.8	5.9	50.2
投与後 168 時間	3.0	95.9	2.6	96.2	12.3	86.3	6.7	91.7

b. 尿及び糞中排泄 (反復投与)

Fischer ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量で 10 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

1 回の投与量に対する放射能の尿及び糞への排泄率及び排泄バランスは、連続投与期間中 (投与 2 日後以降) ほとんど変化はみられず、蓄積性はないものと考えられた。(参照 2)

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (雄 2 匹) に、¹⁴C-M.A₄ 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。

放射能の胆汁中への排泄量は、投与後 24 時間で 42%TAR であった。胆汁中と糞中のそれぞれの中性成分の代謝の組成が極めて類似していたことから、糞中代謝物の多くは胆汁中排泄によるものと考えられた。(参照 2)

(2) ラット[2]

①吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、 ^{14}C -M.A₄ を低用量または高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

T_{\max} は投与 2~3 時間であった。血漿中濃度は、投与 24 時間後までに急速に減衰し、その後は徐々に減少した。各項目とも各群の雌雄でほぼ同様な値となり、性差は認められなかった。高用量群では、低用量群に対し C_{\max} が約 10 倍となり、 $T_{1/2}$ も延長されることが認められた。(参照 3)

表 7 血漿中放射能濃度推移 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
投与 1 時間後	0.240	0.233	1.25	1.80
投与 2 時間後	0.308	0.255	2.64	2.29
投与 3 時間後	0.313	0.244	1.99	2.00
投与 6 時間後	0.127	0.159	1.70	1.30
投与 24 時間後	0.007	0.018	0.139	0.226
投与 168 時間後	ND	ND	0.003	0.008
T_{\max} (時間)	3.0	2.0	2.0	2.0
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.313	0.255	2.64	2.29
$T_{1/2}$ (時間)	10.9	13.0	27.4	31.7

注) ND: 検出せず。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (2) ④c.] より得られた胆汁中排泄、尿中排泄及び体内残留放射能から吸収率を算出した。M.A₄ の吸収率は、低用量群で 49.1~49.6%、高用量群で 32.9~41.9%であった。

②分布

a. 単回投与

Fischer ラット (一群雌雄各 9 匹) に、 ^{14}C -M.A₄ を低用量または高用量で単回経口投与し、分布試験が実施された。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

単回投与では両投与群とも投与 2~6 時間後では、消化管及び肝の放射能濃度が最も高く、次いで副腎、腎臓、膵臓、リンパ節及び脂肪の放射能濃度が高かった。投与 24 時間後では、すべての組織器官で放射能濃度は急速に減少し、投与 168 時間後ではさらに減少が進み放射能が検出されない組織

器官が認められた。(参照 3)

表 8 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	標識体	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
2.5 mg/kg 体重	14C- M.A4	雄	胃(23.9)、腸管(6.72)、肝臓(4.09)、胃内容物(3.74)、副腎(1.88)、腸管内容物(1.60)、生殖器部位脂肪(1.55)、膵臓(1.14)、腸間膜リンパ節(1.13)、腎臓(0.894)、大腿骨骨髓(0.777)、心臓(0.722)、下垂体(0.699)、膀胱(0.669)、脾臓(0.608)、甲状腺+胸腺+上皮小体(0.543)、皮膚(0.522)、骨格筋筋肉(0.503)、血液(0.359)	肝臓(0.029)、腎臓(0.016)、生殖器部位脂肪(0.009)、皮膚(0.007)、カーカス ³ (0.006)、腸間膜リンパ節及び膵臓(いずれも 0.005)、血液(0.004)、その他(0.004 未満)
		雌	胃(38.4)、胃内容物(28.2)、腸管(6.07)、腸管内容物(2.78)、肝臓(2.59)、副腎(2.09)、腸間膜リンパ節(1.65)、生殖器部位脂肪(1.62)、膵臓(1.59)、大腿骨骨髓(1.46)、卵巣(0.856)、腎臓(0.778)、甲状腺+胸腺+上皮小体(0.760)、心臓(0.749)、下垂体(0.722)、皮膚(0.654)、脾臓(0.647)、骨格筋筋肉(0.529)、肺(0.489)、子宮(0.435)、膀胱(0.395)、大腿骨(0.353)、血液(0.297)	肝臓(0.040)、腎臓(0.028)、生殖器部位脂肪(0.019)、皮膚(0.016)、脾臓(0.013)、副腎、腸間膜リンパ節及びカーカス(いずれも 0.008)、血液及び膵臓(いずれも 0.007)、その他(0.007 未満)
25 mg/kg 体重	14C- M.A4	雄	胃(217)、腸管(59.3)、肝臓(48.5)、腸管内容物(45.1)、胃内容物(40.8)、副腎(22.4)、生殖器部位脂肪(20.4)、腸間膜リンパ節(20.2)、膵臓(19.5)、腎臓(15.1)、大腿骨骨髓(11.7)、心臓(9.94)、肺(9.64)、下垂体(9.35)、甲状腺+胸腺+上皮小体(7.82)、脾臓(6.95)、皮膚(5.90)、骨格筋筋肉(5.36)、膀胱(5.10)、大腿骨(3.26)、血漿(3.09)、血液(2.70)	肝臓(0.274)、腎臓(0.145)、生殖器部位脂肪(0.114)、腸間膜リンパ節(0.058)、副腎及び皮膚(いずれも 0.056)、脾臓(0.049)、心臓(0.045)、膵臓(0.035)、血液及び肺(いずれも 0.032)、その他(0.03 未満)

³ 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)。

	雌	胃(16.4)、腸管(57.8)、肝臓(48.1)、腸管内容物(43.4)、胃内容物(41.0)、副腎(25.4)、脾臓(22.7)、大腿骨骨髓(18.9)、腸間膜リンパ節(17.5)、生殖器部位脂肪(14.4)、腎臓(13.7)、肺(10.2)、心臓(10.1)、卵巣(9.75)、下垂体(9.30)、甲状腺+胸腺+上皮小体(8.97)、脾臓(7.71)、骨格筋筋肉(4.87)、皮膚(4.42)、子宮(4.38)、膀胱(3.86)、大腿骨(3.43)、血漿(2.98)、血液(2.51)	肝臓(0.310)、生殖器部位脂肪(0.238)、皮膚(0.197)、腎臓(0.188)、脾臓(0.086)、大腿骨骨髓(0.072)、副腎(0.068)、腸間膜リンパ節(0.067)、脾臓(0.065)、卵巣(0.059)、心臓(0.057)、膀胱(0.052)、肺(0.048)、血液(0.047)、その他(0.040未満)
--	---	---	--

※低用量群の雄は投与3時間後、低用量群の雌及び高用量群の雌雄は投与2時間後

b. 反復投与

Fischer ラット（雌雄各5匹）に、低用量の非標識体を14日間反復経口投与後、15日目に¹⁴C-M.A₄を低用量で単回経口投与し、分布試験が実施された。

最終投与168時間後に動物体内に残留する放射能は0.44%TAR以下であり、各組織器官の放射能濃度は単回投与群とほぼ同様であった。反復投与による蓄積性は認められないと考えられた。（参照3）

③代謝物同定・定量

¹⁴C-M.A₄を用いた単回投与による分布試験[1.(2)②a.]及び排泄試験[1.(2)④a.]、反復投与による分布試験[1.(2)②b.]及び排泄試験[1.(2)④b.]ならびに胆汁中排泄試験[1.(2)④c.]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表9に示されている。

尿中ではM.A₄は検出されず、主要代謝物としてM.A₄-⑥が認められた。未同定物については、10種以上の成分より構成されていることが認められた。

糞抽出物の放射能分布パターンは、低用量群の雌雄における単回投与と反復投与でほぼ同様であった。主要代謝物としてM.A₄-⑥及びM.A₄-⑦が認められ、M.A₄は検出されなかった。高用量投与群の糞ではM.A₄が主要成分で、31.0～37.4%TAR検出された。

胆汁抽出物の放射能分布パターンは、投与量及び雌雄にかかわらず、採取した各時点でほぼ同様であった。主要代謝物としてM.A₄-⑥及びM.A₄-⑦が認められ、M.A₄は検出されなかった。

ラットにおけるM.A₄の代謝経路は、主に13位水酸化、それに続く30位等のさらなる水酸化であると推定された。胆汁抽出物のグルクロニダーゼ処理に

より、ジヒドロキシ化合物の生成を認めた。このことから、ジヒドロキシ体はグルクロン酸抱合されていると考えられた。(参照3)

表9 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

試験	投与条件	試料	M.A ₄	代謝物
分布・排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(2.62~6.20)
		糞	ND	M.A ₄ -⑥(6.81~9.97)、M.A ₄ -⑦(1.60~3.05)
	25 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(2.04~4.20)
		糞	31.0~37.4	M.A ₄ -⑥(3.31~4.47)、M.A ₄ -⑦(0.89~1.00)
胆汁中排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (単回経口)	胆汁	ND	M.A ₄ -⑥(1.17~2.10)、M.A ₄ -⑦(0.72~1.04)
	25 mg/kg 体重 (単回経口)		ND	M.A ₄ -⑥(0.48~0.94)、M.A ₄ -⑦(0.67~0.80)
分布・排泄試験	2.5 mg/kg 体重 (反復経口)	尿	ND	M.A ₄ -⑥(1.95~4.56)
		糞	ND	M.A ₄ -⑥(7.95~10.1)、M.A ₄ -⑦(2.73~2.91)

注) 胆汁中排泄試験の値は投与24時間後までのものを採用。ND: 検出せず。

④排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回投与)

Fischer ラット (一群雌雄各5匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

単回投与における尿及び糞中排泄率は表10に示されている。

投与した放射能の回収率は93.7~106%TARであり、糞中には81.5~100%TAR、尿中には3.6~13.9%TARの放射能が排泄された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後24時間以内に約80%TAR以上が排泄された。(参照3)

表10 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重				25 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後24時間	7.9	78.3	4.1	77.2	5.7	73.5	2.8	74.8
投与後168時間	13.9	84.8	5.7	100	11.8	81.5	3.6	92.8

注) 投与後168時間の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

b. 尿及び糞中排泄（反復投与）

Fischer ラット（雌雄各 5 匹）に、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

大部分が糞中に排泄された。また、単回投与と比べ反復投与に排泄パターンの差は認められなかった。（参照 3）

表 11 反復投与における尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
最終投与後 24 時間	6.1	78.9	4.1	82.1
最終投与後 168 時間	9.4	84.7	5.3	91.6

注) 最終投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を低用量または高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 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

胆汁中には低用量群で約 40%TAR、高用量群で約 30%TAR が認められたことから、胆汁中排泄は本剤の主排泄経路であると考えられた。（参照 3）

表 12 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	41.0	43.8	35.7	27.6
尿	8.9	5.1	8.6	5.6
糞	36.2	44.7	55.3	64.8

注) 尿試料にはケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

乳剤に調製した各種標識体について、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ または $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ では 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 、 $[26\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 、 $[29\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ または $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ では 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように水で希釈して、温州みかんの葉の表裏及び果実に塗布して植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 0、1、3、6、15、30、60 及び 90 日後に葉を、処理 0、15、30、60 及び 90 日後に果実を採取した。

また、乳剤に調製した $^{14}\text{C}\text{-M.A}_3$ を $30\ \mu\text{g/mL}$ または $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を $70\ \mu\text{g/mL}$ となるように希釈して葉及び果実に塗布し、処理 1 及び 3 日後に葉及び果実試料を採取した。

各 ^3H 標識 M.A_4 を塗布した葉の残留放射能は、3 日後で総処理放射能 (TAR) の $33.6\sim 70.0\%$ であり、15 日後では $22.5\sim 54.8\%$ TAR に減少した。 M.A_4 本体は処理 1 日後で 90% TAR 以上が分解し、15 日後には 1% TAR 程度しか残存していなかった。 ^3H 標識 M.A_4 は分解によりトリチウム水等の揮散物質となって消失した。葉の表面の ^3H 標識 M.A_4 の半減期は 1 日以内であったが、葉に取り込まれた M.A_4 は葉の表面の M.A_4 に比べて安定で、処理 1 日後に $1.1\sim 3.1\%$ TAR、15 日後に $0.3\sim 1.2\%$ TAR が残存し、葉中 M.A_4 の半減期は $10\sim 20$ 日であった。 M.A_4 の代謝曲線は 2 相性であり、処理直後の速やかな消失の原因は葉面での光分解が関与していると考えられた。

未処理葉及び未処理果実と処理直後の処理葉の放射能濃度比は、処理 15～90 日後のいずれの時点においても、最高で M.A_3 の場合 500 分の 1 以下、 M.A_4 で 200 分の 1 以下、未処理果実ではいずれも 1,000 分の 1 以下であり、処理葉からの放射能の移行性はほとんどなかった。

また、 M.A_3 及び M.A_4 の $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体と $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体を比較すると、いずれの経過日数においても $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体の全放射濃度が低く、これは $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体が $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体より速やかに系外に消失するためと考えられた。

果実表面に処理した ^3H 標識の M.A_3 及び M.A_4 の果皮中の放射能は、処理 15 日後以降、ほとんどが果皮中に取り込まれており、表面洗浄液からはわずかに 2% TAR が検出された。90 日後には果皮中の残留放射能濃度は $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体と $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体の間に消失速度の差は認められず、4 分の 1 から 5 分の 1 に減少した。 M.A_3 及び M.A_4 の代謝は、葉の場合と同様に処理直後は急速に進行し、15 日後の移行はゆるやかに進行する 2 相性を示した。果肉中の残留放射能濃度は処理放射能の 250 分の 1 以下であり、 M.A_3 及び M.A_4 そのものはいずれも検出限界の $0.01\ \mu\text{g/kg}$ 以下で可食部への移行性はなかった。

$^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を塗布した葉では、処理 1 日後に 61.1% TAR が洗浄液に、 19.9% TAR が抽出液に、 4.7% TAR が残渣中に分布し、 14.3% TAR が $^{14}\text{CO}_2$ として消失した。3 日後には 42.1% TAR が洗浄液に、 25.7% TAR が抽出液に、 7.0% TAR が残渣に分布し、 25.2% TAR が $^{14}\text{CO}_2$ として消失した。また、葉の表面の M.A_4 は、処理 1 日後に 14.5% TAR、3 日後に 3.0% TAR 残存した。葉に取り込まれた M.A_4 は、1 日後 4.0% TAR、3 日後 1.3% TAR となった。

代謝物として M.A_4 -②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫が同定されたが、 5% TAR を超すものはなく、多数の微量代謝物が検出された。

$^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を処理した葉及び果実から処理 1 日後から 15 日後にかけて $20\sim 30\%$ TAR の酸性物質が分離された。環状ラク톤のエステル開裂や加水分解物から酸性物質が生成したものと推定された。これらは多数の微量成分を含み、

成分相互の分離を行うことができなかった。 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_3$ の場合も $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ と代謝様式は同等であった。また、 $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 及び $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ の葉及び果実における代謝物の生成は、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ と同様であった。(参照4)

(2) なす

$[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を0.5 mg/kgとなるように土壌混和し、三葉期のなす(品種：千両2号)を定植して植物体内運命試験が実施された。試料として、処理1、3、6、9及び30日後に根部と茎葉部を採取した。

残留放射能は、処理30日後において茎葉部で0.04%TAR、根部で0.08%TARであり、いずれも吸収、移行性は少なかった。茎葉部の放射能の性質を調べたところ、移行した80%以上が水溶性物質あるいは酸性物質であり、 M.A_4 が土壌あるいは根で代謝分解し、生成した高極性の代謝物が移行したものと考えられた。なお、土壌中の放射能は、処理30日後には68.7%TARに減衰し、土壌中で分解されて揮発性物質を生成して消失したと考えられた。(参照4)

(3) 茶

乳剤に調製した $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ または $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を、 M.A_3 では3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 M.A_4 では7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_3$ または $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ では100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように水で希釈して茶(品種：やぶきた)葉の表裏に0.4 mLで塗布し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理0、1、3、6及び15日後に葉を採取した。

4種類の放射能標識ミルベメクチンの処理葉における残留放射能は、処理1日後で82.9~84.9%TARであり、15日後で62.8~63.1%TARに減少した。処理葉における親化合物は、処理1日後で12.6~13.9%TAR、15日後では1.9~2.1%TARであり、処理葉からの消失は速やかであった。 M.A_3 及び M.A_4 の処理直後の減少速度は、半減期が1日以内と速やかであり、葉の表面での光分解が主原因であり、処理6日以降のゆるやかな分解には主として植物による代謝分解(半減期10~15日)が関与しているものと考えられた。

未処理葉と $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ の処理葉の処理1~15日後の放射能濃度比は1,000分の3以下であり、放射能の移行性はほとんどなかった。その他の M.A_3 及び M.A_4 の場合も同様であった。

$^{14}\text{C}\text{-M.A}_3$ または $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を処理した葉から同定された代謝物は、 M.A_3 (同 M.A_4)-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫であった。処理1日後では、これら代謝物の生成量はいずれも少なく、3日後ではさらに代謝が進み、多数のより極性の高い代謝物が生成した。

$[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 及び $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 処理葉における親化合物は、処理1日後でそれぞれ13.9及び12.6%TARであり、15日後には2.1及び1.9%TARに減少した。処理1日後には既に多数の代謝物(M.A_3 -及び M.A_4 -②、③、④、⑧、⑨、

⑩、⑪及び⑫) が生成したが、5%TAR を超すものはなかった。また、酸性成分が 26.5 及び 24.0%TAR 生成したが、15 日後には 17.3 及び 15.5 %TAR に減少した。これらはラクトン環の加水分解によると考えられた。なお、処理 15 日後には代謝物の残留量はそれぞれ 0.1%TAR 以下となった。(参照 5)

(4) いちご

乳剤に調製した $^{14}\text{C-M.A}_4$ を、ポット栽培したいちご(品種: Tristar) に 22.3 g ai/ha (1 倍処理区) または 88.0 g ai/ha (4 倍処理区) の割合で散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 1 日後に 1 倍処理区及び 4 倍処理区から、処理 3 日後に無処理区、1 倍処理区及び 4 倍処理区から果実及び茎葉部(葉柄を含む)を採取した。

1 倍処理区で認められた放射能濃度は、処理 1 及び 3 日後における果実で 0.040 及び 0.037 mg/kg、茎葉部で 1.17 及び 1.43 mg/kg、洗浄果実で 0.025 及び 0.028 mg/kg であった。4 倍処理区で認められた放射能濃度は、処理 1 及び 3 日後における果実で 0.146 及び 0.168 mg/kg、茎葉部で 4.31 及び 3.79 mg/kg、洗浄果実で 0.102 及び 0.114 mg/kg であり、1 倍処理区の値と比較して処理量に比例した濃度であった。

各試料の残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実、茎葉部及び洗浄果実で総残留放射能 (TRR) の 43.5~88.8% 検出された。代謝物として M.A_4 -⑩のみが認められ、茎葉部試料から 2.1~4.1%TRR、4 倍処理区の洗浄果実から 0.9%TRR 検出された。(参照 6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

6 種類の国内土壌を用いて、次の 4 条件で好氣的土壌運命試験が実施された。

- i) $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を沖積土・砂壤土(滋賀: 野洲土壌)、火山灰土・埴壤土(栃木: 宇都宮土壌、静岡: 静岡土壌)、沖積土・埴壤土(福岡: 福岡土壌)、鈹質土・埴壤土(広島: 広島土壌)及び火山灰土・軽埴土(茨城: 牛久土壌)に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で、野洲土壌及び宇都宮土壌は 180 日間、福岡土壌、広島土壌、静岡土壌及び牛久土壌は 30 日間インキュベート。
- ii) $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ を野洲土壌及び宇都宮土壌に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベート。
- iii) $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ と $^{14}\text{C-M.A}_4$ の 3 対 7 の混合物を、野洲土壌及び宇都宮土壌に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベート。
- iv) $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を滅菌宇都宮土壌(120°C で 1 時間オートクレーブ)に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 60 日間インキュベート。

好氣的条件下において、 M.A_3 及び M.A_4 はいずれの土壌でも土性にかかわらず速やかに分解し、その推定半減期は 10~15 日であった。野洲土壌及び宇都

宮土壌での処理 180 日後において、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ は 1.4~2.3%TAR、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ は 0.9~2.0%TAR が認められるのみであった。

系外に消失する放射能 ($^{14}\text{CO}_2$ または水) は、15 日後に $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 処理で 19.7~25.2%TAR、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 処理では 16.8~19.0%TAR、180 日後には $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 処理で 70.6~89.5%TAR、 $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 処理では 59.0~83.3%TAR であった。なお、無菌条件下では $[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ は 60 日間の試験で分解は認められなかった。

主な分解物として、処理 30 日後に M.A_3 (同 M.A_4)-③+⑫が最大 9.8%TAR、 M.A_3 (同 M.A_4)-④が最大 18.7%TAR に達したが、180 日後にはそれぞれ 2.3 及び 5.4%TAR に減少した。その他 M.A_3 (同 M.A_4)-⑧及び②が生成したが、残留放射能はいずれも 3%TAR 以下であった。

$[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ と $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ が混在した時の両者の分解性は、 M.A_3 と M.A_4 を単独で処理した際とほぼ同様であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 及び水が処理後 180 日で 58.3~76.7%TAR 及び 72.7~82.5%TAR 生成しており、 ^3H の消失が $^{14}\text{CO}_2$ の発生とほぼ並行して認められた。(参照 7)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

$[5\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を沖積土・砂壤土(滋賀：野洲土壌)及び火山灰土・埴壤土(栃木：宇都宮土壌)に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートし、 M.A_4 の嫌氣的土壌運命試験が実施された。

M.A_4 は野洲土壌及び宇都宮土壌においてほとんど分解せず、180 日後においても 85~87%TAR が M.A_4 として認められた。分解物は全く検出されなかった。(参照 7)

(3) 土壌溶脱試験

火山灰土・埴壤土(岩手：東北土壌)及び沖積土・砂壤土(滋賀：大中土壌)の土壌薄層を用いた移動試験、ならびに沖積土・砂壤土(滋賀：野洲土壌)及び火山灰土・埴壤土(栃木：宇都宮土壌)の土壌カラムを用いた溶脱試験が実施された。土壌薄層試験では、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_3$ 及び $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を用い、 $^{14}\text{C}\text{-2,4-D}$ 及び $^{14}\text{C}\text{-シマジン}$ を対照化合物とした。土壌カラム溶脱試験では、 $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ または $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ を乾土あたり 5 mg/kg で添加し、処理直後または 20 日間放置した後、カラム試験に供した。土壌カラムには 1 週間水を 120~130 mL/日流した後、分割して放射能の分布を調べた。

土壌薄層上では、2,4-D とシマジンは原点から移動したが、 M.A_3 及び M.A_4 は原点から移動しなかった。土壌カラムによる溶脱試験では、 $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_3$ 及び $[30\text{-}^3\text{H}]\text{M.A}_4$ 処理土壌のいずれにおいても、処理直後では表層 4 cm までの土壌中にほとんどの放射能が存在しており、77.5~95.5%TAR が残存していた。そのうち、 M.A_3 は 55.5~57.0%TAR、 M.A_4 は 52.3~62.6%TAR が残存し、

分解物として M.A₃(同 M.A₄)-②、③+⑫、④が検出されたが、いずれも 10% TAR 以下であった。

[30-³H]M.A₄ 処理の 20 日間放置後土壌においても、表層 4 cm までの土壌中に大部分の放射能 (53.1~54.7% TAR) が残存し、分解物プロファイルは処理直後土壌と類似していた。

これらの試験の結果から、分解物を含め M.A₃ 及び M.A₄ には溶脱性がないと考えられた。(参照 7)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [埴壤土 (北海道)、埴壤土 (福島)、砂質埴壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)] を用いてミルベメクチン (M.A₃ 22.8%、M.A₄ 73.0% 含有) の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 7.49~37.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 438~3,850 であった。(参照 8)

4. 光分解試験

(1) 光分解性 (M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチン)

M.A₃、M.A₄ またはミルベメクチンのアセトニトリル溶液をシャーレに 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 塗布し、溶媒を留去後、太陽光、ブラックランプまたは殺菌灯を照射し、M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチンの光分解試験が実施された。また、石英三角フラスコを用い、酸素を遮断した区における光分解性を別途確認した。

薄膜状態での M.A₃ 及び M.A₄ の太陽光による光分解推定半減期は、日本の 5 月の晴天下で 2~3 時間であった。ミルベメクチン中の M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は単独で処理した場合と同じであった。

酸素を遮断した区では、太陽光による分解は抑えられた。

M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチンの分解は、ブラックランプ、殺菌灯下においても分解速度は光源の波長特性により異なったが、速やかに進行した。(参照 9)

(2) 光分解物の検索

¹⁴C-M.A₃ または ¹⁴C-M.A₄ のアセトニトリル溶液をシャーレに 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A₃、M.A₄ の光分解物の検索が実施された。

同定された分解物は、M.A₃ (同 M.A₄) -②、③、④、⑧、⑩及び⑫であった。M.A₃ 及び M.A₄ は速やかに分解し、5 日後には M.A₄ 以外 2 次元 TLC 上でスポットとしてまとまるものはなく、テーリング状となり多数の微量分解物となった。(参照 9)