

農薬・動物用医薬品評価書

アバメクチン

2012年2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	6
○ 要約	8
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験（ラット）	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	12
(3) 代謝	14
(4) 排泄	16
2. 植物体内運命試験	18
(1) トマト	18
(2) セルリー	19
(3) わた（葉面塗布）	20
(4) わた（植物体散布）	21
(5) かんきつ	22
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験	23
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	23
(3) 土壌吸脱着試験①	24
(4) 土壌吸脱着試験②	24
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	25
(3) 水中光分解試験（自然水）	25

5. 土壌残留試験	26
6. 作物残留試験	26
7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	27
(1) 薬物動態試験 (牛、皮下投与)	27
(2) 残留試験 (牛)	27
(3) 薬物動態試験 (山羊)	30
(4) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)	30
(5) 残留試験 (豚)	31
8. 一般薬理試験	32
9. 急性毒性試験	33
(1) 急性毒性試験 (原体)	33
(2) 急性毒性試験 (アベルメクチン B1a、B1b 及び代謝物)	34
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	35
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
11. 亜急性毒性試験	35
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	35
(2) 18 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	36
(3) 85 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>	37
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	37
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	38
(3) 21 か月間発がん性試験 (マウス)	39
13. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	40
(2) 発生毒性試験 (ラット)	41
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	41
(4) 発達神経毒性試験 (ラット) ①	41
(5) 発達神経毒性試験 (ラット) ②	42
14. 遺伝毒性試験	42
15. その他の試験	44
(1) 毒性発現に関するメカニズム試験	44
(2) 発生毒性試験 (CF-1 マウス)	53
Ⅲ. 食品健康影響評価	58
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	62
・別紙 2: 検査値等略称	63
・別紙 3: 作物残留試験成績	64

▪ 別紙 4 : 推定摂取量	66
▪ 参照	67

<審議の経緯>

- 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、88～91）
- 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）

＜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

(2011年1月7日から)

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

＜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)
林 真 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎**
西川秋佳*
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 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)
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

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

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

臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

<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)
寺本昭二 (座長代理)
石川さと子
石川 整
小川久美子
寺岡宏樹

天間恭介
頭金正博
能美健彦
福所秋雄
舞田正志
松尾三郎

山口成夫
山崎浩史
山手丈至
渡邊敏明

(2011年10月1日から)

三森国敏 (座長)

山手丈至 (座長代理)

石川さと子

石川 整

小川久美子

寺本昭二

天間恭介

頭金正博

能美健彦

福所秋雄

舞田正志

松尾三郎

山口成夫

山崎浩史

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)] は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、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、わた及びかんきつ）、作物残留、家畜体内薬物動態及び残留（牛、山羊、羊及び豚）、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、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）、遺伝毒性試験等の成績である。

各試験の結果から、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。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。

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。

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、より長期の繁殖試験においても 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 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。

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-
オキシ-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-
オキシ-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*methyl- α -L-*arabino*hexopyranoside

CAS(アバメクチン : No.71751-41-2)

和名 : アベルメクチン B₁

英名 : avermectin B₁

※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 : C₄₈H₇₂O₁₄

アベルメクチン B1b : C₄₇H₇₀O₁₄

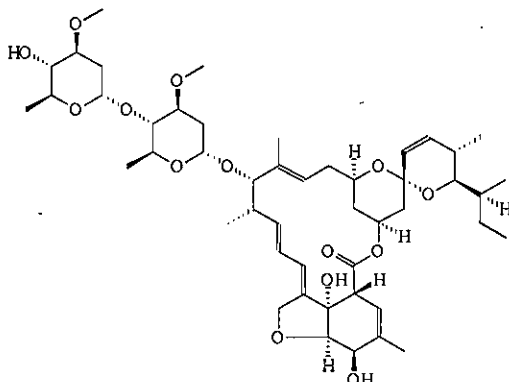
5. 分子量

アベルメクチン B1a : 873.1

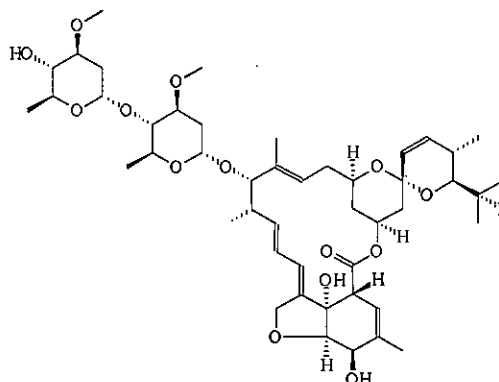
アベルメクチン B1b : 859.1

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、海外では米国、カナダを始め 90 カ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。

2008年にシンジェンタジャパン株式会社より農薬取締法に基づく登録申請(新規:なす、すいか等)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

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、以下単に「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 カ所の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[abe- ^{14}C]B1a」という。)、C5 位の水素を ^3H で標識したもの (以下「 ^3H -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アバメクチンに換算した。代謝物/分解物及び原体混在物略称、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 [I.] において「低用量」という。) 又は 5 mg/kg 体重 (以下 [I.] 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。

血中放射能濃度推移は表 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 $\mu\text{g/g}$) 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 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。

(参照 4~6)

¹ 代謝試験の溶媒は、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 血中放射能濃度推移 (単回経口投与)

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} (時間)	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} (時間)	19	24	26	35	9	13	14	21

放射能濃度は、それぞれアベルメクチン B1a 又は B1b 換算濃度

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) 中及び胆汁中排泄率並びにカーカス²残留率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、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-23-¹⁴C]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)

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)

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)。

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 72 時間後
5 mg/kg 体重	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)
	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)

注) 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-23-¹⁴C]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-23-¹⁴C]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-23-¹⁴C]B1a 又は[abe-23-¹⁴C]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-23-¹⁴C]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。糞中では親化合物が一日投与量の約 40% 存在したが、尿中には親化合物は存在しなかった。その他、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	親化合物 ²⁾	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 ³⁾	[j](0.37)、[k](0.14)、[i](0.06)、[h](0.05) ³⁾ 、 [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 ³⁾	[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 ⁴⁾	91.6	[h](1.7)、[g](0.55)、[i](0.54)、[m](0.33)
			筋肉 ⁴⁾	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) アベルメクチン B1a 又は B1b

3) 糞由来の親化合物又は[h]が混入したと考えられる。

4) 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-23-¹⁴C]B1a 又は [abe-23-¹⁴C]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。

投与後 48 及び 168 時間の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、投与後 168 時間で総投与放射能 (TAR) の 93%以上が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞中であり、88.7～95.1%TAR が糞中に排泄された。(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							
	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌	
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-23-¹⁴C]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。

投与終了6日後までには、尿及び糞中に97.2%TARが排泄された。主要排泄経路は糞中であり、尿からの排泄は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	
	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-23-¹⁴C]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。主要排泄経路は糞中であった。（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	
	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-23-¹⁴C]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（ABCB1）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、胆汁中排泄率及びカーカス残留率(%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

注) *: 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-23-¹⁴C]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。

トマト試料中主放射能分布は表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、いずれの試料中も親化合物及び代謝物[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、この画分がそれぞれ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 トマト試料中主放射能分布 (mg/kg)

処理区：総散布量 試料	標準処理区：132 g ai/ha				過剰処理区：842 g ai/ha			
	果実			葉 (mg/kg)	果実			葉 (mg/kg)
	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)		全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	
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)

斜線：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、 $^3\text{H}\cdot\text{B1a}$ 又は $[\text{abe-}^{14}\text{C}]\text{B1a}$ 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	$^3\text{H}\cdot\text{B1a}$: 11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}\cdot\text{B1a}$: 112 g ai/ha	最終処理 7、14、29、43 日後
	$[\text{abe-}^{14}\text{C}]\text{B1a}$: 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	$^3\text{H}\cdot\text{B1a}$: 11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}\cdot\text{B1a}$: 112 g ai/ha	最終処理 1、3、7、15、22 日後
	$[\text{abe-}^{14}\text{C}]\text{B1a}$: 17 g ai/ha	最終処理直後、7 日後

セルリー試料中放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの試料中も、放射能は総処理放射能 (TAR) の 4%未満と低かった。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。

各試料中には親化合物及び代謝物 [b] が存在した。

未成熟区では、親化合物が処理直後の葉で 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、親化合物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 $^3\text{H}\text{-B1a}$: 112 g ai/ha 処理区で、茎及び葉の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、[d]は 10%TRR 以下であった。(参照 9)

表 12 セルリー試料中放射能分布 (mg/kg)

処理区	未成熟区					
標識体	$^3\text{H}\text{-B1a}$				[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)	0.55(0.3)	26.8(1.4)	6.44(0.3)	9.57(1.7)	1.15(0.2)
14 日後	0.20(0.4)	0.06(0.1)	2.69(0.3)	0.85(0.1)	0.52(0.5)	0.14(0.1)
43 日後	0.01(0.2)	0.004(0.1)	0.10(0.2)	0.02(0.1)		
処理区	成熟区					
標識体	$^3\text{H}\text{-B1a}$				[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	0.20(1.9)	0.03(0.6)	2.14(2.6)	0.40(1.0)	0.51(0.4)	0.037(0.6)
7 日後	0.096(1.6)	0.008(0.3)	1.13(1.4)	0.24(0.7)	0.20(1.5)	0.020(0.3)
22 日後	0.045(0.8)	0.005(0.2)	0.46(0.7)	0.05(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%TRR 斜線: 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	親化合物	全放射能	親化合物	
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) 親化合物：アベルメクチン B1a

親化合物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 に示されている親化合物の他、代謝物[b]が存在した。[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-¹⁴C]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 存在した。

いずれの処理区の種子中にも、親化合物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-¹⁴C]B1a³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、親化合物 (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、親化合物が 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。果皮抽出物中の親化合物は最大で 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)

表 17 かんきつ試料中放射能濃度 (%TRR)

	ネーブルオレンジ (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	98.6	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

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

	レモン (4 µg/果実)			グレープフルーツ (4 µg/果実)		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.4	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 [b] が、ヒドロキシル化により [d] 及び [h] が生じ、さらに [d] から酸化により [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 [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] を生成後、わた及びかんきつでは異性体 [b] を生成後に、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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[abe-23-¹⁴C]B1a を、壤土(スイス)に乾土あたり 0.22 mg/kg の用量で添加し、20±2°C、暗条件で 365 日間インキュベートし、好氣的土壤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 ¹⁴CO₂ が試験終了時まで 27.6%TAR 発生した。

親化合物(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 と減少した。分解物としては [c]、[d]、[e] 及び [f] が同定され、[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。[e] は処理 168 日後に最大 8.5%TAR、[f] は処理 90 日後に最大 9.3%TAR 存在した。その他多くの成分が存在したが、いずれも 4.1%TAR 以下であった。

親化合物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 親化合物及び分解物の推定半減期

	親化合物	分解物 [c]	[d]	[e]	[f]
推定半減期 (日)	18.0	32.5	35.4	83.3	105

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

[abe-23-¹⁴C]B1a を、壤土(スイス)に乾土あたり 0.22 mg/kg の用量で添加し、20±2°C、暗条件で好氣的に 27 日間インキュベートした後、嫌氣的湛水状態とし、さらに 120 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤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の 12.4%TAR であったが、試験終了時には 28.4%TAR であった。試験終了時の水相中放射能は 4.3%TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 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。

親化合物は、湛水状態開始直後には水相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、試験終了時には水相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、[c]は湛水 14 日後に土壌中に最大 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。[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。その他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。

嫌氣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、好氣的条件下では、アベルメクチン B1a は速やかに分解し、ヒドロキシ化により[d]、酸化により[c]が生じる。さらにヒドロキシ化して、最終的には CO_2 及び結合残留物になった。嫌氣的条件下では、ゆっくり分解し、[c]及び[d]が生成されたが、これらは最初の好氣的条件下で形成された。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[壤質砂土（ドイツ及びスイス）、砂壤土（スイス）、壤土/シルト質壤土（スイス）、シルト質壤土（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^{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^{desoc} 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

砂壤土（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^{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^{desoc} は、4,250 であった。（参照 14）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[abe-23-¹⁴C]B1a を、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 0.11 mg/L となるように添加し、50°C、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-23-¹⁴C]B1a の分解は認められなかったため、25°C 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-23-¹⁴C]B1a が 95.2% TAR 存在したが、7 日後には 58.9% TAR となった。

[abe-23-¹⁴C]B1a を、pH 9 の滅菌緩衝液に 0.11 mg/L となるように添加し、25°C で 36 日、50°C で 25 日、60°C 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°C で、試験開始 32 日後に [abe-23-¹⁴C]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。[p] は、25、50 及び 60°C でそれぞれ最大 6.7、24.6 及び 25.4% TAR 存在した。[q] 及び [r] は、25 及び 50°C では 1.5% TAR 以下であったが、60°C では [q] が最大 17.5% TAR、[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)

[abe-23-¹⁴C]B1a を、pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に、0.1 mg/L の濃度で添加し、24.7±0.7°C でキセノンランプ (光強度: 38.8 W/m²、測定波長: 300~400 nm) 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-23-¹⁴C]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。[c] は照射 18 日後に最大で 5.6% TAR 存在した。暗所では [abe-23-¹⁴C]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下に換算して 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、春の太陽光下に換算して 8.6 日と算出された。(参照 16)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[abe-23-¹⁴C]B1a を、滅菌自然水 (池水、採取地: 英国、pH 7.37) に 0.53~0.55 mg/L の濃度で添加し、25.2°C でキセノンランプ (光強度: 21.0~21.2 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 41.5 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-¹⁴C]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、春の太陽光下に換算して、39.8 日と算出された。(参照 17)

水中分解経路としては、加水分解においては、アベルメクチン B1a がエピメリ化して[p]が、又はマクロライド骨格が開裂してジヒドロキシ化合物[q]を経て[r]が生成された。光分解においては、酸化物[c]及び光学異性体[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・埴壤土（高知）を用いて、アバメクチン、分解物[b]、[c]、[d]、[e]及び[f]を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）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・埴壤土	45	64
圃場試験	252 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	8
		沖積土・埴壤土	5	5

注) *: 容器内試験で標準品、圃場試験で乳剤を使用

6. 作物残留試験

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。

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[b]の含量の最高値は、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)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに[b]を暴露評価対象化合物として、国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 4 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ベルメクチン B1a 及び B1b 並びに[b]の含量が最大の残留を示す使用条件で、すべ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ベルメクチン B1a 及び B1b 並びに [b] (含量) の推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	1.39	0.61	1.28	1.76

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、 ^3H 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ル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 88、89)

牛に、 ^3H 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、調べたすべ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 89)

(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 90）

② 皮下投与

牛（12 頭）に、³H 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すべて類似していた。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 88）

表 21 牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

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

検出限界：0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （肝臓）、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （脂肪）、0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （筋肉）、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （腎臓）、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （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 90）

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 88)

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 88)

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 90)

(3) 薬物動態試験 (山羊)

山羊 (動物数不明) に、³H 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、代謝物 [g] で、親化合物に反比例して存在していた。

(参照 90)

(4) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)

羊 (雌雄各 1 頭) に、³H 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 ³H 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 91)

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	
	雄	雌	雄	雌
投与量	286 µg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/kg)	34	28	47	67
T _{max} (時間)	24	12	36	24
T _{1/2} (時間)	53	57	88	49

羊 (雌雄) に、³H 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 91)

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			
	3	7	10	14
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、残留物のほとんどすべ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 91)

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 91)

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			
	3	7	10	14
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 90)

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 ラット	雄 5	0、0.5、1.5、 4、6 (経口)	1.5	4	投与後 1~24 時間: ・開脚反射の低下 ・脊椎の上方彎曲
					6	—	
呼吸器系	呼吸数 一回換気量 分時拍出量	Wistar ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6	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 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。

各試験の結果は表 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、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	自発運動低下、歩行失調、口の周囲の湿潤及び汚れ、流涙、削瘦、円背位、冷感、虚脱、振戦、呼吸困難、顔面の赤色汚れ、散瞳、泌尿生殖器周囲の湿潤、強直性痙攣、過敏、 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	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	/	非妊娠： 41.3 妊娠： 19.0	振戦、緩徐呼吸、立ち直り反射消失 非妊娠マウス：5 mg/kg 体重以上、 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	/	非妊娠： 15.0 妊娠： 11.8	振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐、活動性低下、立ち直り反射消失、歩行失調 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

		LC ₅₀ (mg/L)		
吸入	Wistar 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

注) 1)の試験では蒸留水又は 0.5%MC 水溶液、2) の試験ではゴマ油を溶媒として用いた

(2) 急性毒性試験 (アベルメクチン B1a、B1b 及び代謝物)

アベルメクチン B1a、B1b 及び代謝物[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、B1b 及び代謝物)

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

(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が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下が認められた。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 ウサギを用いた眼刺激性試験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。眼に対しては刺激性はない、又は軽微な刺激性があると考えられた。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	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺動物の増加（投与開始 7 週後、全例） ・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位、削瘦（腹部）、鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱彎曲、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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺動物の増加（投与開始 7 週後、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、削瘦（腹部）、鎮静化、不規則呼吸、活動性低下、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱彎曲、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、肝細胞び慢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)	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) * ・徐脈 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) * ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日 (投与 3 回)	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) * 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) *