

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	++ : +/- : -/-		++ : +/- : -/-		++ : +/- : -/-		++ : +/- : -/-		++ : +/- : -/-	
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	++ : +/- : -/-			++ : +/- : -/-			++ : +/- : -/-			++ : +/- : -/-			++ : +/- : -/-		
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	++	+/-	-/-	++	+/-	-/-	++	+/-	-/-	++	+/-	-/-	++	+/-	-/-
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 (発生率 (%))	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	16	-	-	13	30
口蓋裂発生数 (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 P-糖タンパク (ABCB1) の発現が認めら

れた。一方、遺伝子型-/-の個体では、P-糖タンパク (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P-糖タンパク (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。P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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、その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、また、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、すべての個体でP-糖タンパク (ABCB1) 遺伝子型は+/+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、P-糖タンパク (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³H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³H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

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。

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)

CF-1マウスは、P-糖タンパク(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、尿及び糞中排泄率について表49に示されている。主要排泄経路はいずれも糞中であり、-/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	
	0.1		0.2		0.1		0.2	
投与量 (mg/kg 体重)	+/+	-/	+/+	-/*	+/+	-/	+/+	-/
遺伝子型	+/+	-/	+/+	-/*	+/+	-/	+/+	-/
T _{max} (時間)	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} (時間)	—	—	—	—	18.6	37.6	—	—

注) 放射能濃度は、それぞれ親化合物換算(標識及び非標識親化合物を含む)

—: 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	
	0.1*		0.2		0.1		0.2	
投与量 (mg/kg 体重)	+/+	-/	+/+	-/**	+/+	-/	+/+	-/
遺伝子型	+/+	-/	+/+	-/**	+/+	-/	+/+	-/
T _{max} (時間)	—	—	4	—	8	12	8	8
C _{max} (µg/g)	—	—	0.050	—	0.026	0.034	0.032	0.056
T _{1/2} (時間)	—	—	—	—	19.5	—	—	—

注) 放射能濃度は、それぞれ親化合物換算濃度(標識及び非標識親化合物を含む)

—: 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 : 親化合物換算値#)

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) #: 標識及び非標識親化合物を含む

—: データなし

*: 毒性のため途中で試験を中止した。

⑥ 胎児及び新生児における P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (ABCB1) の発現が確認されたが、非妊娠雌では P-糖タンパク (ABCB1) の発現は認められなかった。

胎児・新生児では、空腸での P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 ¹⁴C 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 P-糖タンパク (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	2ppm	4	0.025	0.085	—	—	0.018
		18	0.033	0.183	0.006	0.067	0.033
	5ppm	4	0.079	0.303	—	—	0.055
		18	0.085	0.348	0.013	0.204	0.093
	10ppm	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

注) —: 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、8～42 日齢の Wistar ラット (雌、匹数不明) にアバメクチンを強制経口投与 (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。

8 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳後 (22 及び 42 日齢) の 2 倍程度高くなった。22 日齢と 42 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} (時間)	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 P-糖タンパク (ABCB1) の免疫組織化学的染色 (サル) ①

霊長類における P-糖タンパク (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、P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (ABCB1) が関与していることが示唆された。(参照 67)

⑩ P-糖タンパク (ABCB1) の免疫組織化学的染色 (サル) ② [1995 年、非 GLP]

霊長類における P-糖タンパク (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、P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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）

[1985年、GLP]

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 LD₅₀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用量は表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、P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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] は参考データとした。

① 発生毒性試験 (CF-1 マウス : アベルメクチン B1a) ①<参考データ>

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 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<参考データ>

CF-1 マウス (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 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<参考データ>

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 日目に 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<参考データ>

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<参考データ>

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[1986 年、GLP] <参考データ>

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 P-糖タンパク (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。P-糖タンパク (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 P-糖タンパク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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク/mRNA (ABCB1) 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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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

農薬及び動物用医薬品「アバメクチン」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、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。

¹⁴C 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、主な排泄経路は糞中であつた。P-糖タンパク (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、肝臓及び脾臓に比較的高濃度に分布した。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。

トマト、セルリー、わた及びかんきつを用いた植物体内運命試験が実施された。代謝物として [b]、[c]、[d]、[h] 及び [o] が存在した。

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。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] の合計の最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 0.481 mg/kg であつた。

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。これらの変化のいずれも用量相関性を示し、かつ閾値の認められる変化であると考えられた。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。

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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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。

P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (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 P-糖タンパク (ABCB1) の発現が認められる。また、現在のところ、ヒトにおいて P-糖タンパク (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 から光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 に示されている。

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：振戦及び発育不 全 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 雌雄及び F ₁ 雌雄：0.4 児動物 F ₁ 雌雄及び F ₂ 雌雄：0.12	親動物 P 雌雄及び F ₁ 雌雄：— 児動物 F ₁ 雌雄及び 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 (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 (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 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

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⁾
イヌ	18週間 亜急性 毒性試験	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
	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

注) -: 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。

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 [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、より長期の繁殖試験 [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。

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	強制経口投与
(最小毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

暫定基準値が定められた品目を含めた暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<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	デソレアンドロシル, 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

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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
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>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクテン B1a		アベルメクテン B1b		代謝物[b]		合計	
					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	3	3 7 14	0.0098	0.0096	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0008	0.011	0.011
					0.0040	0.0040	<0.0005	<0.0005	0.0005	0.0005	0.005	0.005
					0.0006	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	1	25.2~ 46.8	3	3 7 14	0.0029	0.0028	<0.0005	<0.0005	0.0005	0.0005	0.004	0.004
					<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
<0.0005					<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
社内分析機関												
1	108	3	3 7 14	0.0160	0.0148	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	0.018	0.017	
				0.0143	0.0128	0.0007	0.0007	<0.0005	<0.0005	0.016	0.014	
				0.0006	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002	
1	25.2~ 46.8	3	3 7 14	0.0036	0.0036	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.005	0.005	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
ピーマン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	72	3	1 7 14	0.044	0.044	0.004	0.004	0.005	0.005	0.053	0.053
					0.009	0.009	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.015	0.015
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108	3	1 7 14	0.076	0.075	0.006	0.006	0.004	0.004	0.086	0.085
					0.038	0.037	0.003	0.003	0.004	0.004	0.045	0.044
0.008					0.008	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.014	0.014	
社内分析機関												
1	72	3	1 7 14	0.062	0.060	0.006	0.006	0.010	0.010	0.078	0.076	
				0.018	0.018	<0.003	<0.003	0.005	0.005	0.026	0.026	
				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
1	108	3	1 7 14	0.089	0.088	0.009	0.009	0.007	0.007	0.105	0.104	
				0.044	0.044	0.004	0.004	0.008	0.008	0.056	0.056	
				0.010	0.010	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.016	0.016	
なす (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108	3	1 7 14	0.014	0.014	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.020	0.020
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108	3	1 7 14	0.038	0.038	0.003	0.003	<0.003	<0.003	0.044	0.044
					0.009	0.008	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.015	0.014
<0.003					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
社内分析機関												
1	108	3	1 7 14	0.023	0.022	0.003	0.003	<0.002	<0.002	0.028	0.027	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
1	108	3	1 7 14	0.031	0.030	0.004	0.004	<0.002	<0.002	0.037	0.036	
				0.008	0.008	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.012	0.012	
				0.002	0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.006	0.006	
すいか (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108	3	1 3 7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108	3	1 3 7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
<0.003					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
社内分析機関												
1	108	3	1 3 7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
1	108	3	1 3 7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
				0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	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]		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
メロン (果実) 2006年度	公的分析機関												
	1	108	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
	1	108	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
	社内分析機関												
	1	108	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
				3	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002		
				7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002		
	1	108	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
3				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002			
7				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002			
茶 (荒茶) 2006年度	公的分析機関												
	1	108	3	7	0.351	0.349	0.033	0.033	0.089	0.088	0.473	0.470	
				14	0.057	0.056	0.006	0.006	0.014	0.014	0.077	0.076	
	1	108	3	7	0.043	0.042	0.005	0.004	0.015	0.015	0.063	0.061	
				14	0.011	0.011	<0.003	<0.003	0.005	0.005	0.019	0.019	
	社内分析機関												
	1	108	3	7	0.335	0.333	0.043	0.042	0.103	0.102	0.481	0.477	
				14	0.051	0.050	0.008	0.008	0.015	0.014	0.074	0.072	
	1	108	3	7	0.052	0.050	0.007	0.006	0.016	0.016	0.075	0.072	
				14	0.015	0.014	<0.003	<0.003	0.009	0.009	0.027	0.026	

注) 試験にはすべて乳剤を用いた

- ・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。
- ・すべ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：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		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	0.009	11.3	0.102	4.5	0.041	8.2	0.074	13.5	0.122
ピーマン	0.080	4.4	0.352	2.0	0.160	1.9	0.152	3.7	0.296
ナス	0.032	4.0	0.128	0.9	0.029	3.3	0.106	5.7	0.182
すいか	0.008	0.1	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001	0.1	0.001
茶	0.270	3.0	0.810	1.4	0.378	3.5	0.945	4.3	1.161
合計			1.392		0.608		1.277		1.762

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち、各試験区の平均残留値の最大値を用いた
(参照 別紙3)。

- ・ff: 平成10年~12年の国民栄養調査(参照 57~59)の結果に基づく農産物摂取量(g/人日)
- ・摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたアペルメクチン B1a、B1b 及び[b] (含量) の推定摂取量(μg/人日)
- ・メロンのデータはすべ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。

<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、一部公表予定
- 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 がんきつにおける代謝試験：Merck（米国）、1984年、未公表
- 12 ¹⁴C標識アベルメクチンB1aの好気及び嫌氣的土壤中運命試験（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 : Merck 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 Laboratory (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) : シンジエンタジャパン株式会社、2010年、一部公表予定
 - 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 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 86 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 87 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 88 JECFA: "Abamectin": Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-8. (1996)
- 89 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (1), 2000
- 90 APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for ABAMECTIN, 2007 (未公表)
- 91 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (2), 1999

**アバメクチンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年10月6日～平成23年11月4日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見1】 本件評価書案第61ページによると、ラットを用いた発達神経毒性試験(2)では、無毒性量が得られなかったが、(1)では、得られたとのことですが、このような場合、試験するラットの数を増やす、与える物質の量の区分を細かくする、観察を綿密に行う等の措置をとり、より精密な再実験を行うべきだと思います。そして、それにより無毒性量が得られれば、その無毒性量により安全係数を100としてADIを設定し、得られないのであれば、アバメクチンは、少量でも有害な物質であって、ADIは0とすべきだと思います。</p> <p>【意見2】 科学的データの質の高い資料です。資料から下記の意見を述べさせていただきます。 (1)ADI値を膨大な毒性データから割り出しているにも拘わらず、食品に野菜類の残留値の方が高い値が提示されている。つまり、殺菌・殺虫剤として優れた効果を示す当該農薬の残留値がADI値よりも低くなるよう、企業側と使用する側と協議し、国民への安心できる野菜供給</p>	<p>【回答1】 ラットを用いた発達神経毒性試験について、農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、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/日であったが、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、より長期の繁殖試験 [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判断しました。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判断しました。</p> <p>【回答2】 農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、ADIに基づく管理が適切に行われれば、安全性は担保されると考えております。いただいたご意見に関してはリスク管理にかかる内容であるため、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省にお伝えいたします。</p>

に努力・工夫が必要と感じました。

(2) 畜産経済動物においても、ADI 値ぎりぎりのデータが散見されます。当該農薬が常態的に使用されているのであれば、牧草類あるいは飼料を介した畜産経済動物における安心できる残留値を提示できるよう努めてください。海外における市場での無差別実測値のデータの方が信頼できると感じます。

(3) いづれにしても、生殖・発生毒性や発生神経毒性データを鑑みるに、国民の健康に関わる観点からすれば、行政側としては、上述した案件に充分注意を払うべきと感じました。

