府　食　第　４９４　号
平成 24 年 5 月 10 日

厚生労働大臣
　小宮山　洋子　殿

食品安全委員会
　委員長　　小泉　直子

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 19 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

（第２版）

２０１２年５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
○　要約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 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 11
（１）ラット① 11
（２）ラット② 16
（３）ヤギ 21
２．植物体内運命試験 22
（１）みかん 22
（２）オレンジ 23
（３）りんご 24
（４）なす 25
（５）茶 25
（６）いちご 26
３．土壌中運命試験 27
（１）好気的土壌中運命試験 27
（２）嫌気的土壌中運命試験 27
（３）土壌溶脱試験 28
（４）土壌吸着試験 28
４．光分解試験 28
（１）光分解性（M.A_3、M.A_4及びミルベメクチン） 28
（２）光分解物の検索 29
（３）光分解性（光分解物） 29
５．水中運命試験 29
（１）加水分解試験①（^{14}C-M.A_3及び^{14}C-M.A_4） 29

（２）加水分解試験②（M.A_3及びM.A_4） 30
（３）加水分解試験③（M.A_3及びM.A_4） 30
（４）水中光分解試験①（^{14}C-M.A_3及び^{14}C-M.A_4） 30
（５）水中光分解試験②（M.A_3及びM.A_4） 30
６．土壌残留試験 31
７．作物残留試験 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（代謝物及び原体混在物） 33
（３）急性毒性試験（M.A_3及びM.A_4） 34
（４）急性神経毒性試験（ラット） 34
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 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）90日間亜急性毒性試験（マウス） 36
（３）90日間亜急性毒性試験（イヌ） 37
（４）90日間亜急性神経毒性試験（ラット） 38
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験 38
（１）1年間慢性毒性試験（イヌ） 38
（２）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 39
（３）2年間発がん性試験（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）① 41
（４）発生毒性試験（ウサギ）② 42
１４．遺伝毒性試験 42
１５．その他の試験 44
（１）ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験 44
（２）神経作用機序検討試験 44

Ⅲ．食品健康影響評価 46

・別紙1：代謝物/分解物等略称 49
・別紙2：検査値等略称 53
・別紙3：作物残留試験成績（国内） 54
・別紙4：作物残留試験成績（海外） 58
・別紙5：推定摂取量 59

・参照 61

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1990 年	11 月	7 日	初回農薬登録
2003 年	5 月	28 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいず、えだまめ、さやいんげん等）
2005 年	11 月	8 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 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）
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 63）
2006 年	6 月	7 日	第 1 回農薬専門調査会総合評価第一部会
2006 年	7 月	18 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718033 号）、関係書類の接受（参照 64）
2006 年	7 月	20 日	第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年	5 月	15 日	追加資料受理（参照 69）
2008 年	8 月	1 日	第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年	11 月	18 日	第 45 回農薬専門調査会幹事会
2009 年	2 月	19 日	第 274 回食品安全委員会（報告）
2009 年	2 月	19 日	から 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から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）（参照 70）
2010 年	10 月	20 日	残留農薬基準告示（参照 71）

－第 2 版関係－

2011 年	4 月	27 日	インポートトレランス要請（ホップ、アボカド）
2011 年	8 月	9 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設定依頼（適用拡大：さといも、いちじく等）
2011 年	10 月	6 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1006 第 19 号）
2011 年	10 月	11 日	関係書類の接受（参照 72～84）
2011 年	10 月	13 日	第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	4 月	18 日	第 82 回農薬専門調査会幹事会
2012 年	5 月	8 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年	5 月	10 日	第 430 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）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006年12月20日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1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＞

（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　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
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

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで
** : 2011 年 3 月 1 日から
*** : 2011 年 6 月 23 日から

（2012 年 4 月 1 日から）

納屋聖人（座長）	佐々木有	細川正清
西川秋佳（座長代理）	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野　哲	津田修治	松本清司
泉　啓介	永田　清	森田　健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野　敦	根岸友惠	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田　緑
三枝順三	藤本成明	若栗　忍

＜第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

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」［$M.A_3$（CAS No. 51596-10-2）、$M.A_4$（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。なお、今回、代謝物の復帰突然変異試験、植物体内運命試験（オレンジ及びりんご）、作物残留試験（さといも、いちじく等）等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、なす等）、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。

各種毒性試験結果から、ミルベメクチン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（慢性腎症等）、副腎（重量増加等）、血液（小球性貧血）及び切歯（伸長：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うち最小値は、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.A_3 と M.A_4 の混合物）

英名：milbemectin（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

M.A_3

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.A_4

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.A_3（No. 51596-10-2）　M.A_4（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.A_3：$C_{31}H_{44}O_7$

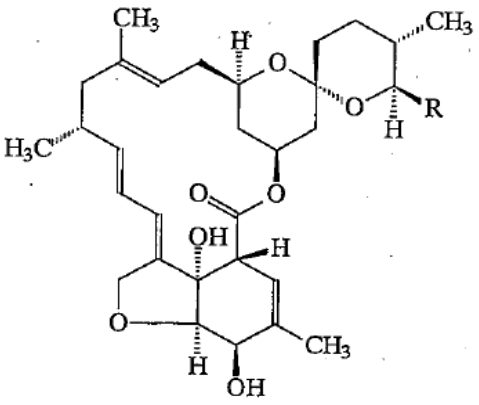
M.A_4：$C_{32}H_{46}O_7$

５．分子量

M.A_3：528.68

M.A_4：542.71

６．構造式



M.A_3:R=CH_3

M.A_4:R=C_2H_5

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.A_3（22～32%）と M.A_4（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）

今回、三井化学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：さといも、いちじく等）及びインポートトレランス設定の要請（ホップ及びアボカド）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

ミルベメクチンは M.A_3 と M.A_4 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.A_3 と M.A_4 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.A_3、M.A_4）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-^{3}H]M.A_3 と ^{14}C-M.A_4 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。）又は 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-^{3}H]M.A_3 及び ^{14}C-M.A_4 のいずれも投与 3 時間後までに C_{max} に達し、その後、$T_{1/2}$ 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			
標識体	[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-^{3}H]M.A_3 と ^{14}C-M.A_4 の混合物（混合比 3:7）を低用量又は高用量で単回投与、[5-^{3}H]M.A_3 を 250 mg/kg 体重で、^{14}C-M.A_3 又は ^{14}C-M.A_4 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.A_3 の方が M.A_4 よりやや早い傾向にあったが、雌雄又は 2 投与量の間に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、精嚢、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)
		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)
	^{14}C-MA_4	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)、筋肉及び精嚢(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)

[1] ^{14}C-M.A_3 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(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)、精嚢(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、^{14}C-M.A$_4$ 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

^{14}C-M.A$_3$ 又は ^{14}C-M.A$_4$ 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.A$_4$ は 13 位等の酸化、さらに引き続いての酸化で M.A$_4$-⑥、M.A$_4$-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.A$_3$ 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$_3$ 又は 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)

④ 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-^{3}H]M.A$_3$ と ^{14}C-M.A$_4$ の混合物（混合比 3:7）を低用量又は高用量で単回投与、[5-^{3}H]M.A$_3$ を 250 mg/kg 体重で、^{14}C-M.A$_3$ 又は ^{14}C-M.A$_4$ 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 ^{3}H、^{14}C 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。98%TAR 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.A$_3$ は 9～17%TAR、M.A$_4$ は 5～8%TAR、糞中に M.A$_3$ は 82～90%TAR、M.A$_4$ は 91～94%TAR が排泄され、尿中への放射能の排泄率は M.A$_3$ の方が M.A$_4$ 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	[5-^{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	[5-^{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

[2] ^{14}C-M.A$_3$ の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

投与量	250 mg/kg 体重（単独投与）				25 mg/kg 体重（単独投与）			
標識体	[5-^{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、^{14}C-M.A$_4$ 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、^{14}C-M.A$_4$ 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.A$_4$ を低用量又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、薬物動態学的パラメータは表 8 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（μg/mL）

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
性別	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

注）ND：検出せず。

表 8　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}（hr）	3.0	2.0	2.0	2.0
C_{max}（μg/mL）	0.313	0.255	2.64	2.29
$T_{1/2}$（hr）	10.9	13.0	27.4	31.7
$AUC_{0\text{-}168hr}$（μg・hr/g）	2.48	3.14	27.1	37.9

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。$M.A_4$ 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-$M.A_4$ を低用量又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 9 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 9　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	^{14}C-M.A$_4$	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)、大腿骨骨髄(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)、大腿骨骨髄(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	^{14}C-M.A$_4$	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)、大腿骨骨髄(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(164)、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)、膵臓(22.7)、大腿骨骨髄(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)、大腿骨骨髄(0.072)、副腎(0.068)、腸間膜リンパ節(0.067)、膵臓(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 ^{14}C-M.A$_4$ 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

^{14}C-M.A$_4$ 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.]並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 10 に示されている。

尿中では M.A$_4$ は検出されず、主要代謝物として M.A$_4$-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.A$_4$-⑥及び M.A$_4$-⑦が認められ、M.A$_4$ は検出されなかった。高用量投与群の糞では M.A$_4$ 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.A$_4$-⑥及び M.A$_4$-⑦が認められ、M.A$_4$ は検出されなかった。

ラットにおける M.A$_4$ 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 10　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、^{14}C-M.A_4 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。

単回投与における尿及び糞中排泄率は表 11 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 11　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			
性別	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}C-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 12 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 12　反復投与における尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄		雌	
試料	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}C-M.A$_4$ を低用量又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 13 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 13　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	
性別	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。

（３）ヤギ

泌乳期ヤギ（品種：アルパイン種、ヌビアン種及びトッケンブルグ種、各群雌 1 匹）に ^{14}C-M.A$_4$ を飼料中濃度 10 又は 51 ppm で 5 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与 24 時間後の残留放射能濃度は表 14 に、乳汁及び各組織中の代謝物は表 15 に示されている。

残留放射能濃度は胆汁で高く、血中放射能濃度よりも高い残留放射能が肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉で認められた。乳汁、脂肪及び筋肉において、主要代謝物は M.A$_4$-⑤であり、そのほかに M.A$_4$-⑥及び M.A$_4$-②が認められた。

投与開始後 5 日に乳汁中には 0.21%TAR 認められ、尿中へ 3.73%TAR、糞中へ 73.4%TAR 排泄された。（参照 74）

表 14　最終投与 24 時間後の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度（μg/g）
血液	0.015
脂肪	0.153
腎臓	0.091
肝臓	0.590
筋肉	0.021
胆汁	5.11

表 15　乳汁及び各組織中の代謝物

試料	$M.A_4$（%TRR）	代謝物（%TRR）
乳汁 [a]	16.5	$M.A_4$-⑥(6.17)、$M.A_4$-⑤(19.1)、$M.A_4$-②(4.30)
脂肪	33.0	$M.A_4$-⑤(14.4)、$M.A_4$-②(6.10)
腎臓	ND	－
肝臓	ND	－
筋肉	7.78	$M.A_4$-⑤(13.6)、$M.A_4$-⑥(7.07)

[a]：投与 4 及び 5 日目

ND：検出せず　　－：同定可能な代謝物は検出されなかった。

２．植物体内運命試験

（１）みかん

温州みかんの葉の表裏及び果実に、乳剤に調製した各種標識体を[5-^{3}H]$M.A_3$ 又は[30-^{3}H]$M.A_3$ では 3 μg/mL、[5-^{3}H]$M.A_4$、[26-^{3}H]$M.A_4$、[29-^{3}H]$M.A_4$ 又は[30-^{3}H]$M.A_4$ では 7 μg/mL となるように水で希釈し塗布し、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}C-$M.A_3$ を 30 μg/mL 又は ^{14}C-$M.A_4$ を 70 μg/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て、植物体内運命試験が実施された。

各 ^{3}H 標識 $M.A_4$ を塗布した葉の残留放射能は、3 日後で 33.6～70.0%TAR であり、15 日後では 22.5～54.8%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。^{3}H 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 ^{3}H 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 1.1～3.1%TAR、15 日後に 0.3～1.2%TAR が残存し、葉中 $M.A_4$ の半減期は 10～20 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-^{3}H 標識体と 30-^{3}H 標識体を比較すると、いずれの経過日数においても 5-^{3}H 標識体の全放射濃度が低く、これは 5-^{3}H 標識体が 30-^{3}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 ^{3}H 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-^{3}H 標識体と 30-^{3}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 μg/kg 以下で可食部への移行性はなかった。

^{14}C-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 $^{14}CO_2$ 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 $^{14}CO_2$ 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}C-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 20～30%TAR の酸性物質が分離された。環状ラクトン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}C-M.A$_3$ の場合も ^{14}C-M.A$_4$ と代謝様式は同等であった。また、[30-^{3}H]M.A$_3$ 及び[30-^{3}H]M.A$_4$ の葉及び果実における代謝物の生成は、^{14}C-M.A$_4$ と同様であった。（参照 4）

（2）オレンジ

オレンジに、^{14}C-M.A$_4$ を、28.0 g ai/ha 又は 57.2 g ai/ha（標準量又は 2 倍量）の用量で散布処理し、処理 7 日後及び 14 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

果実及び葉における主要な残留放射能成分は M.A$_4$ で、果皮において 0.007～0.039 mg/kg、葉において 0.167～0.878 mg/kg 検出された。代謝物として M.A$_4$-⑩、④が同定されたが、いずれも 10%TRR を超えなかった。（参照 75）

表 16　各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	処理後日数	試料	総残留放射能濃度（mg/kg）		M.A$_4$		代謝物（%TRR）
			抽出画分	抽出残渣	mg/kg	%TRR	
標準量	7 日	果皮	0.021	0.002	0.008	34.7	M.A$_4$-⑩(6.5)、M.A$_4$-④(<4.6)
		果肉	0.003				
		葉	1.03	0.210	0.456	37.6	M.A$_4$-⑩(6.9)、M.A$_4$-④(<6.9)
	14 日	果皮	0.031	0.005	0.007	19.2	M.A$_4$-⑩(4.7)、M.A$_4$-④(<4.7)
		果肉	0.003				
		葉	0.989	0.252	0.258	23.1	M.A$_4$-⑩(4.8)、M.A$_4$-④(<4.8)
2 倍量	7 日	果皮	0.066	0.006	0.039	55.3	M.A$_4$-⑩(8.5)、M.A$_4$-④(3.3)
		果肉	0.005				
		葉	2.02	0.426	0.878	36.2	M.A$_4$-⑩(5.6)、M.A$_4$-④(5.5)
	14 日	果皮	0.105	0.013	0.034	31.2	M.A$_4$-⑩(6.2)、M.A$_4$-④(<4.8)
		果肉	0.009	0.002			
		葉	1.90	0.458	0.167	7.3	M.A$_4$-⑩(2.5)、M.A$_4$-④(<2.5)

斜線：分析せず

（3）りんご

りんご（品種：Granny Smith）に、^{14}C-M.A$_4$ を、27.8 g ai/ha 又は 55.3 g ai/ha（標準量又は 2 倍量）の用量で散布処理し、処理 7 日後及び 14 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

果実及び葉において、残留放射能濃度は、経時的に減少する傾向を示した。

果実中の M.A$_4$ の残留放射能濃度はいずれの処理区においても 0.003 mg/kg 以下であった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 76）

表 17　各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理区	処理後日数	試料	試料内分布		総残留放射能濃度 (mg/kg)	M.A$_4$		M.A$_4$-⑩ (%TRR)	抽出残渣 (mg/kg)
						mg/kg	%TRR		
標準量	7 日	果実	抽出画分	メタノール	0.015	<0.001	<3.7	<3.7	0.003
				メタノール/水	0.001				
		果皮	抽出画分	メタノール	0.094				0.024
				メタノール/水	0.008				
		果肉	抽出画分	メタノール	0.006				0.001
				メタノール/水	0.001				
		葉	抽出画分	メタノール	1.22	0.131	7.6	1.9	0.421
				メタノール/水	0.125	0.001	0.1	0.1	

	14日	果実	抽出画分	メタノール	0.009	0.001	4.8	2.0	0.002
				メタノール/水	0.001				
		果皮	抽出画分	メタノール	0.026				0.010
				メタノール/水	0.004				
		果肉			ND				
		葉	抽出画分	メタノール	0.693	0.055	5.1	<4.6	0.249
				メタノール/水	0.091	<0.002	<0.2	<0.2	
2倍量	7日	果実	抽出画分	メタノール	0.032	0.003	7.0	4.9	0.005
				メタノール/水	0.002				
		果皮	抽出画分	メタノール	0.192				0.043
				メタノール/水	0.019				
		果肉	抽出画分	メタノール	0.015				0.002
				メタノール/水	0.001				
		葉	抽出画分	メタノール	2.28	0.095	3.1	1.8	0.626
				メタノール/水	0.261	0.006	0.2	<0.2	
	14日	果実	抽出画分	メタノール	0.011	0.001	4.2	3.4	0.003
				メタノール/水	0.001				
		果皮	抽出画分	メタノール	0.113				0.037
				メタノール/水	0.015				
		果肉			0.007				
		葉	抽出画分	メタノール	1.61	0.109	4.4	1.2	0.528
				メタノール/水	0.233	<0.015	<0.6	<0.6	

斜線：分析せず

ND：検出せず

（４）なす

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

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）

（５）茶

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

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-^{3}H]$M.A_3$ 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}C-$M.A_3$ 又は ^{14}C-$M.A_4$ 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-^{3}H]$M.A_3$ 及び[30-^{3}H]$M.A_4$ 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）

（6）いちご

ポット栽培したいちご（品種：Tristar）に、乳剤に調製した ^{14}C-$M.A_4$ を、22.3 g ai/ha（1 倍処理区）又は 88.0 g ai/ha（4 倍処理区）散布処理し、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）を採取して植物体内運命試験が実施された。

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）好気的土壌中運命試験

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

i) [5-^{3}H]M.A$_4$ を沖積土・砂壌土（滋賀：野洲土壌）、火山灰土・埴壌土（栃木：宇都宮土壌、静岡：静岡土壌）、沖積土・埴壌土（福岡：福岡土壌）、鉱質土・埴壌土（広島：広島土壌）及び火山灰土・軽埴土（茨城：牛久土壌）に 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃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-^{3}H]M.A$_3$ を野洲土壌及び宇都宮土壌に 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベート。

iii) [5-^{3}H]M.A$_3$ と ^{14}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 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベート。

iv) [5-^{3}H]M.A$_4$ を滅菌宇都宮土壌（120℃で 1 時間オートクレーブ）に 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で 60 日間インキュベート。

好気的条件下において、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-^{3}H]M.A$_3$ は 1.4～2.3%TAR、[5-^{3}H]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（$^{14}CO_2$ 又は水）は、15 日後に[5-^{3}H]M.A$_3$ 処理で 19.7～25.2%TAR、[5-^{3}H]M.A$_4$ 処理では 16.8～19.0%TAR、180 日後には[5-^{3}H]M.A$_3$ 処理で 70.6～89.5%TAR、[5-^{3}H]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-^{3}H]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-^{3}H]M.A$_3$ と ^{14}C-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。$^{14}CO_2$ 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、^{3}H の消失が $^{14}CO_2$ の発生とほぼ並行して認められた。（参照 7）

（２）嫌気的土壌中運命試験

[5-^{3}H]M.A$_4$ を沖積土・砂壌土（滋賀：野洲土壌）及び火山灰土・埴壌土（栃木：宇都宮土壌）に 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で

180 日間インキュベートし、M.A_4 の嫌気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・埴壌土（岩手：東北土壌）及び沖積土・砂壌土（滋賀：大中土壌）の土壌薄層を用いた移動試験、並びに沖積土・砂壌土（滋賀：野洲土壌）及び火山灰土・埴壌土（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}C-M.A_3 及び ^{14}C-M.A_4 を用い、^{14}C-2,4-D 及び ^{14}C-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-^{3}H]M.A_3 又は[30-^{3}H]M.A_4 を 5 mg/kg 乾土となるように添加し、処理直後又は 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-^{3}H]M.A_3 及び[30-^{3}H]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.A_3(同 M.A_4)-②、③+⑫、④が検出されたが、いずれも 10%TAR 以下であった。

[30-^{3}H]M.A_4 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.A_3 及び M.A_4 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［埴壌土（北海道）、埴壌土（福島）、砂質埴壌土（岡山）、砂土（宮崎）］を用いてミルベメクチン（M.A_3 22.8%、M.A_4 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 Koc は 438～3,850 であった。（参照 8）

４．光分解試験

（１）光分解性（M.A_3、M.A_4 及びミルベメクチン）

M.A_3、M.A_4 又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 μg/cm^2 塗布し、溶媒を留去後、太陽光、ブラックランプ又は殺菌灯を照射し、

M.A$_3$、M.A$_4$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.A$_3$及びM.A$_4$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.A$_3$及びM.A$_4$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.A$_3$、M.A$_4$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

^{14}C-M.A$_3$又は^{14}C-M.A$_4$のアセトニトリル溶液をシャーレに1 μg/cm^{2}塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A$_3$、M.A$_4$の光分解物の検索が実施された。

同定された分解物は、M.A$_3$（同M.A$_4$）-②、③、④、⑧、⑩及び⑫であった。M.A$_3$及びM.A$_4$は速やかに分解し、5日後にはM.A$_4$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）

（３）光分解性（光分解物）

M.A$_4$の光分解物であるM.A$_4$-②、③、⑧又は⑩のアセトニトリル溶液をシャーレに1 μg/cm^{2}塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A$_4$分解物の光分解試験が実施された。

分解物M.A$_4$-②、③、⑧及び⑩の光分解推定半減期は0.2～2.4時間であり、速やかに分解した。（参照9）

５．水中運命試験

（１）加水分解試験①（^{14}C-M.A$_3$及び^{14}C-M.A$_4$）

^{14}C-M.A$_3$又は^{14}C-M.A$_4$を、pH 9.0のリン酸塩緩衝液にそれぞれ約400 μg/Lとなるように添加し、25±1℃の暗条件下で31日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A$_3$及びM.A$_4$の減少は緩やかで、処理後31日の放射能量はそれぞれ94.5及び95.9%TARであった。M.A$_3$及びM.A$_4$の推定半減期は、それぞれ385及び365日であった。

分解物としてM.A$_3$（同M.A$_4$）-⑭が認められたが、生成量は微量であり定量はできなかった。（参照10、11）

（２）加水分解試験②（M.A_3及びM.A_4）

M.A_3又はM.A_4をpH 4.0及び7.0（ともにリン酸塩緩衝液）並びにpH 9.0（ホウ酸塩緩衝液）の各緩衝液にそれぞれ 12 μg/L となるように添加し、50±1℃で5日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A_3及びM.A_4は、pH 4.0及び7.0の緩衝液において83～95%TAR、pH 9.0の緩衝液では60～69%TARとなり、減少が認められた。（参照12、13）

（３）加水分解試験③（M.A_3及びM.A_4）

M.A_3あるいはM.A_4をpH 1.2（塩酸緩衝液）、pH 4.0（クエン酸塩緩衝液）、pH 7.0（リン酸塩緩衝液）及びpH 9.0（ホウ酸塩緩衝液）の滅菌緩衝液にそれぞれ400 μg/Lとなるように添加し、pH 1.2では37℃の暗条件下で30日間、pH 4.0、7.0及び9.0では25及び40℃で60日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A_3及びM.A_4の推定半減期は、pH 4.0及び7.0で1年以上と安定であったが、pH 9.0では、25℃で270～340日、40℃で43～45日であった。また、pH 1.2での推定半減期は35～40日であった。（参照14、15）

（４）水中光分解試験①（^{14}C-M.A_3及び^{14}C-M.A_4）

^{14}C-M.A_3又は^{14}C-M.A_4のメタノール溶液を、蒸留水（pH 7.44）、自然水（河川水、滋賀、pH 7.19）に加えて約400 μg/Lの溶液を調製し、25±2℃でキセノンランプ（光強度：99～102 W/m^2、測定波長：300~700 nm）を3日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水においてM.A_3及びM.A_4の分解は速やかで、照射3日後の放射能量は蒸留水及び自然水で、M.A_3が15.0及び27.6%TAR、M.A_4が16.9及び24.0%TARであった。光分解物としてM.A_3（同M.A_4）-⑩が照射3日後に4.0～8.0%TAR認められた。他に、M.A_3（同M.A_4）-②、③及び⑤を同定したが、生成量は微量であった。照射3日後には$^{14}CO_2$が0.3～1.8%TAR検出された。

推定半減期はM.A_3で22.9～35.5時間、M.A_4で26.5～31.9時間であった。太陽光（北緯35°、春）照射に換算した推定半減期は、M.A_3で28.6～44.4時間、M.A_4で33.1～39.9時間であった。また、主分解物M.A_3（同M.A_4）-⑩の推定半減期も26.6～45.0時間と短かった。（参照16、17）

（５）水中光分解試験②（M.A_3及びM.A_4）

M.A_3又はM.A_4を滅菌した蒸留水（pH 6.75）及び自然水（河川水、滋賀、pH 7.03）に約400 μg/Lとなるように加えた後、25.2℃でキセノンランプ（光強度：100 W/m^2、測定波長：300~700 nm）を7日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水においてM.A_3及びM.A_4の分解は速やかで、照射7日後の残存率

は極めて小さかった（0.6%TAR 以下）。推定半減期は、蒸留水及び自然水いずれも $M.A_3$ で 16.8～19.2 時間（0.7～0.8 日）、$M.A_4$ で 14.4 時間（0.6 日）であった。（参照 18、19）

６．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（茨城）及び沖積土・砂壌土（滋賀）を用いて、ミルベメクチン（$M.A_3$ 及び $M.A_4$）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 18 に示されている。（参照 20）

表 18　土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
			ミルベメクチン
容器内試験	0.8 mg/kg	火山灰土・埴壌土	12
		沖積土・砂壌土	18
圃場試験	150 g ai/ha ×2	火山灰土・埴壌土	33
		沖積土・砂壌土	16

※容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

７．作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチン（$M.A_3$ 及び $M.A_4$）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 及び 4 に示されている。国内で実施された試験におけるミルベメクチン（$M.A_3$+$M.A_4$）の最大残留値は、しそ（葉）の最終散布 1 日後における 1.46 mg/kg であった。海外の試験における最大残留値は、アボカド（果肉）の最終散布 1 日後における 0.021 mg/kg であった。（参照 21～23、77、78）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ミルベメクチンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からミルベメクチン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 19　食品中から摂取されるミルベメクチンの推定摂取量

	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 （μg/人/日）	18.1	13.9	15.7	18.1

８．一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 24）

表 20　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	自発運動量	ddY マウス	雄 12	0、1、10、100 (経口) [a]	100	－	ほとんど影響なし
	チオペンタール 麻酔		雄 10		10	100	100 mg/kg 体重で麻酔持続時間延長
	最大電撃痙攣				10	100	100 mg/kg 体重で軽度の抑制
	ペンチレンテトラゾール痙攣				10	100	100 mg/kg 体重で軽度の抑制
	筋弛緩				100	－	ほとんど影響なし
呼吸循環器系	呼吸数、 血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0、100 (十二指腸) [a]	100	－	ほとんど影響なし
平滑筋	摘出回腸	日本 白色種 ウサギ	雄 5	10^{-6}、10^{-5}、 10^{-4} g/mL (*in vitro*) [b]	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で、摘出ウサギ回腸自発運動に対して軽度の抑制
消化器系	腸管内輸送能	ddY マウス	雄 10	0、1、10、100 (経口) [a]	100	－	ほとんど影響なし
骨格筋	神経－筋	SD ラット	雄 5	10^{-6}、10^{-5}、 10^{-4} g/mL (*in vitro*) [b]	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL 投与群で、軽度の収縮力抑制
血液	血液凝固	SD ラット	雄 10	0、1、10、100 (経口) [a]	100	－	ほとんど影響なし

注）溶媒として [a] は 1%Tween80 を、[b] は 10%DMSO を用いた。
－：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）

ミルベメクチン原体のマウス、ラット及びイヌを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 25～29）

表 21　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	ICR マウス 雌雄各 10 匹	324	313	鎮静、歩行異常及び歩行困難
	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	762	456	呼吸不整、うずくまり、ふらつき歩行、歩行不能若しくは正向反射消失、体温低下及び流涙、体重減少又は増加抑制
	ビーグル犬 雌雄各 2 匹	確実中毒量		嘔吐、流涎、鎮静、振戦、体重減少、摂餌量減少、肺暗赤色化及び水腫、胃粘膜の赤色化及び偽膜様物付着
		400	400	
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC_{50}（mg/L）		閉眼及び遅くて深い呼吸、口鼻及び眼周囲の赤褐色の汚れ、異常姿勢、自発運動低下、陰部及び口鼻周囲の濡れ、よろめき歩行、眼球色の暗調化、流涙、陰部周囲の被毛の汚れ及び眼周囲の脱毛、体重減少又は増加抑制、途中死亡動物で鼻吻部・陰部周囲の被毛の汚れ、喉頭・気管内白色内容物、眼脂又は流涙
		1.90	2.80	

（２）急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

ミルベメクチンの代謝物及び原体混在物の ddY マウス（雌雄各 6～10 匹）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 30）

表 22　急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
	雄	雌	
$M.A_3$-②	>5,000	>5,000	行動不活発、復位の姿勢及び立毛

M.A$_4$-②	>5,000	>5,000	自発行動の抑制、復位の姿勢、失禁及び下痢
M.A$_3$-④	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M.A$_4$-④	3,880	3,550	行動不活発、ふらつき及び脱力
M.A$_3$-⑧	>2,000	≧2,000	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A$_4$-⑧	204	176	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A$_3$-⑩	490	520	自発行動抑制、ふらつき歩行、脱力及び呼吸数減少
M.A$_4$-⑩	1,570	1,520	行動停止、脱力、腹這い及び呼吸数減少
A	>5,000	>5,000	軽度の行動不活発、腹這い及び呼吸数減少
B	>5,000	>5,000	行動不活発、呼吸数減少及び脱力症状

（３）急性毒性試験（M.A$_3$及びM.A$_4$）

M.A$_3$ 及び M.A$_4$ のマウス及びラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 31～32）

表 23　急性毒性試験結果概要（M.A$_3$及びM.A$_4$）

投与経路	動物種	被験物質	LD$_{50}$（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	M.A$_3$	3,100	1,650	鎮静、伏臥位、流涙、尿失禁、呼吸微弱、体温降下及び体重増加抑制
		M.A$_4$	340	390	鎮静、呼吸微弱及び体温降下
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	M.A$_3$	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		M.A$_4$	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

（４）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5～10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、60、100 及び 500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。なお、最初の日に 500 mg/kg 体重を投与した雌 5 匹が死亡したため、500 mg/kg 体重投与群の残りの雌 5 匹への投与量を変更し、これら 5 匹と代替用の 3 匹に 60 mg/kg 体重の用量で投与した。

本試験での死亡率は表 24 に示されている。500 mg/kg 体重投与群の雌で死亡率が 100%となった。

表 24　急性神経毒性試験（ラット）における死亡率

投与量（mg/kg 体重）		0	20	60	100	500
死亡数 /供試動物数	雄	0/10	0/10	－	0/10	0/10
	雌	0/10	0/10	0/8	1/10	5/5

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

500 mg/kg 体重投与群の雄で、投与 1 日に握力の低下がみられ、これは同群の全体的な自発運動の減少と相関していた。20 mg/kg 体重以上投与群の雌雄では投与 1 日に自発運動量の低下が認められた。

本試験において、20 mg/kg 体重以上投与群の雌雄に自発運動量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 33）

表 25　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重	・握力低下	・うずくまり姿勢 ・活動不活発 ・角膜反応の欠如を伴う接近又は接触に対する無反応及び空中正向反射の欠如
100 mg/kg 体重以上	・運動失調、活動低下	・死亡
60 mg/kg 体重以上		・振戦、運動失調、活動低下、横臥及び呼吸不整
20 mg/kg 体重以上	・自発運動量低下	・自発運動量低下

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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、ミルベメクチン原体にウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 34、35）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、ミルベメクチン原体に皮膚感作性は認められなかった。（参照 36、37）

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、375、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	25.0	49.1	101	213
	雌	27.8	55.7	116	231

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌雄で全例に投与開始 3 週目頃より、上下の切歯が異常に伸びる現象が認められたが、その原因については明らかでなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 375 ppm（雄 : 25.0 mg/kg 体重/日、雌 : 27.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

表 27　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
3,000 ppm	・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・リンパ球百分率減少、好中球百分率増加 ・AST、ALT、T.Bil、TP、カルシウム減少 ・ALP、カリウム、リン増加 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮	・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・網状赤血球数増加 ・A/G 比、カルシウム減少 ・ALP、カリウム増加 ・子宮比重量減少 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮
1,500 ppm 以上	・Hb、Ht 減少 ・WBC、好中球実数、PLT 増加 ・副腎比重量[4]増加 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髄造血活性亢進	・ナトリウム減少 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髄造血活性亢進
750 ppm 以上	・MCH、MCV 減少 ・Fib 増加 ・T.Chol 増加	・Hb、Ht、MCHC 減少 ・RBC 増加 ・T.Chol 増加
375 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体 : 0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[4] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	56.8	113	226	439
	雌	68.1	138	286	499

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雄 1 例及び 1,000 ppm 投与群の雌 1 例に死亡が確認されたのみで、死亡率に投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で Hb、MCH 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：113 mg/kg 体重/日、雌：138 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 29　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・食餌効率低下 ・腎比重量増加	・切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・Ht、MCV 減少 ・副腎比重量増加
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加	・Hb、MCH 減少 ・腎比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）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 30 に示されている。

3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で T.Bil の増加が認められたが、一時的増加であり、30 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で飼料嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 40）

表 30　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・鎮静、よろめき歩行、頭部の震え、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎比重量増加	・鎮静、よろめき歩行、頭部の震え、流涎、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少

10 mg/kg 体重/日以上	・飼料嘔吐、流涎	・飼料嘔吐
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、375 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 31　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	375 ppm	750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	12.3	32.0	59.4
	雌	13.4	35.6	72.4

軸索変性及びミエリン変性が時に認められたが、対照群、投与群ともに同程度に認められ、本系統及び週齢のラットに一般的にみられる所見であることから、投与に関連しない変化であると考えられた。

本試験において、最高用量投与群においても投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 750 ppm（雄：59.4 mg/kg 体重/日、雌：72.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 41）

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢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 32 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雄でよろめき歩行等、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

表 32　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・鎮静、よろめき歩行 ・T.Chol、カルシウム増加	・泡沫液嘔吐、飼料嘔吐、鎮静、よろめき歩行、振戦、流涎 ・摂餌量減少
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、750 ppm 投与群については、投与当初は 1,500 ppm とされていたが、雌で切歯の伸長が認められ摂餌が困難となったため、7 週から雌雄とも 750 ppm とされた。

表 33　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.71	6.81	32.6
	雌	0.92	8.77	44.4

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

死亡率及び腫瘍性病変の発生頻度には、対照群と各投与群の間で有意な差は認められなかった。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄で腎比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：6.81 mg/kg 体重/日、雌：8.77 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 43）

表 34　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	・粗毛 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少 ・AST 減少、T.Chol 増加 ・肝、腎比重量増加 ・毛嚢拡張 ・慢性腎症（中等度）増加	・粗毛 ・切歯伸長（1,500 ppm 投与時） ・体重増加抑制 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少、RBC 増加 ・AST、ALT 減少、T.Chol 増加 ・腎、副腎、子宮比重量増加 ・毛嚢拡張
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.95	18.9	193
	雌	1.97	19.6	231

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

非腫瘍性病変については、各投与群の雌雄において種々の病変が有意に増減したが、いずれも偶発的なものと判断された。腫瘍性病変の発生頻度には、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 : 18.9 mg/kg 体重/日、雌 : 19.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 44）

表 36　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・切歯伸長 ・体重増加抑制	・切歯伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・削痩、小型化 ・肝、腎、副腎比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、200 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.3	13.4	53.3
		雌	3.7	14.8	60.5
	F_1 世代	雄	4.2	17.4	65.6
		雌	4.7	18.8	75.7

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

親動物では、200 及び 800 ppm 投与群の雌で背側腰部の被毛汚染が認められたが、毒性学的意味は明らかでなかった。

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の F_1 世代の雄で摂餌量減少、P 及び F_1 世代の雌で体重増加抑制等が、児動物では 800 ppm 投与群の F_1 及び F_2 世代で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 200 ppm（P 雄 : 13.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.8 mg/kg 体重/日、F_1 雄 : 17.4 mg/kg 体重/日、F_1 雌 : 18.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 45）

表 38　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	800 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	200 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・体重増加抑制		・産児数減少 ・体重増加抑制 ・生存率低下	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 23 又は 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、6、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、20mg/kg 体重/日以上投与群において腎盂拡張の出現頻度が対照群と比較して上昇したが、この変異はこの系統のラットで好発することが知られており、対照群における発生頻度（0.62%）が当該試験機関における背景データの平均値（2.4%）より低かったために偶発的に有意差がついたものと考えられた。また、20 mg/kg 体重/日以上投与群における発生頻度（20 mg/kg 体重/日投与群で 7.9%、60 mg/kg 体重/日投与群で 6.3%）は、ほぼ背景データの範囲（0～6.2%）内であったこと、また、用量相関性が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 46）

（３）発生毒性試験（ウサギ）①

日本白色種ウサギ（一群雌 14～19 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、160、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日以上投与群で体重及び摂餌量減少、動作緩慢、立毛が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では流産がやや増加した。また、これらの所見が認められた個体では、胃内容物に毛球の混入あるいは肝の退色が観察された。

本試験において、160 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で

160 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 47）

（４）発生毒性試験（ウサギ）②

日本白色種ウサギ（一群雌 15～20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、動作緩慢、立毛が認められ、死亡、死産及び流産を認める例もあった。また、これらの所見が認められた個体では、胃内容物に毛球の混入あるいは肝の退色が観察された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が認められ、胎児で検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 48）

１４．遺伝毒性試験

ミルベメクチンの細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 修復試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスターの肺由来培養細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表 39 に示されているとおりすべて陰性であり、ミルベメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 49～53）

表 39　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis*（H17、M45 株）	50~5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/−S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	5~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	1.88~30 μg/mL（−S9）	陰性
			3.13~75 μg/mL（+S9）	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）	1.8~54 μg/mL（−S9）	陰性
			5.4~540 μg/mL（+S9）	
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	雄：25、50、100 mg/kg 体重 雌：37.5、75、150 mg/kg 体重 （2 回強制経口投与）	陰性

注）+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物［$M.A_3$（同 $M.A_4$）-②、④、⑧及び⑩］、原体混在物（A、B、C、

D 及び E）、M.A$_3$ 及び M.A$_4$ の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験並びに代謝物［M.A$_3$（同 M.A$_4$）-⑩］のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された。

試験結果は、表 40 に示されているとおりすべて陰性であった。（参照 54～59）

表 40　遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物等）

試験	被験物質	対象	処理濃度	結果
DNA 修復試験	代謝物［M.A$_3$（同 M.A$_4$）-②、④、⑧及び⑩］ 原体混在物（A、B、C、D 及び E）	*B. subtilis* （H17、M45 株）	200~5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/−S9）	陰性
	M.A$_3$ 及び M.A$_4$		100~5,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/−S9）	
復帰突然変異試験	代謝物［M.A$_3$（同 M.A$_4$）-②、④、⑧及び⑩］ 原体混在物（A、B、C、D 及び E）	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli* （WP2 *uvrA* 株）	8~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	M.A$_3$		39~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	
	M.A$_4$		78~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	
	M.A$_3$-⑩		① 15.8~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9） ② 39.1~2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	M.A$_4$-⑩		① 15.8~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9） ② 39.1~2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
染色体異常試験	M.A$_3$-⑩	ヒト末梢血リンパ球	①21.1~33.0 μg/mL（−S9） 26.4~80.5 μg/mL（+S9） ②17.7~33.9 μg/mL（−S9） 57.4~78.7 μg/mL（+S9）	陰性
	M.A$_4$-⑩		①26.4~41.2 μg/mL（−S9） 62.8~77.5 μg/mL（+S9） ②13.4~32.8 μg/mL（−S9） 59.3~81.3 μg/mL（+S9）	陰性
遺伝子突然変異試験	M.A$_3$-⑩	マウスリンパ腫（L5178Y）細胞（*tk* 遺伝子座）	①2.5~35 μg/mL（−S9） 10~90 μg/mL（+S9） ②5~45 μg/mL（−S9）[1)] 20~100 μg/mL（+S9）[2)] ③20~90 μg/mL（+S9）	陰性
	M.A$_4$-⑩		①5~35 μg/mL（−S9） 10~90 μg/mL（+S9）	陰性

			②10~40 μg/mL（−S9）[3] 20~90 μg/mL（+S9）[4]	

注）+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 45 μg/mL は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

2)70 及び 85 μg/mL は 2 連のうち 1 連、80 μg/mL 及び 90～100 μg/mL の 2 連が強い細胞毒性のため統計解析から除外された

3) 37.5 μg/mL 以上は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

4) 85 μg/mL 以上は強い細胞毒性のため統計解析から除外された

１５．その他の試験

（１）ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験

Fischer ラットを用いて 14 日間混餌（原体：3,000 ppm）投与を行い、ミルベメクチンの切歯伸長に及ぼす影響試験が実施された。なお、対照群には基礎飼料をそのまま摂食させた。

投与群では投与後 3～4 日から自発運動減少、全身脱力状態が観察され、日増しに進行した。また、投与後 5～6 日頃から切歯の伸長が肉眼的に観察された。体重及び摂餌量には、対照群に比べいずれも顕著な低下が認められた。

ラワン木片の咬害を検査したところ、投与群では投与後 7 日までは対照群と同程度木片をかじったが、7 日以降はラワン材にしがみつき、かじろうとする行動がみられるものの、実際にはほとんど木片をかじらなかった。

投与期間中、対照群ではほぼ一定の速さで切歯は摩耗したが、投与群では著しく摩耗が減少し、全く摩耗しなかった個体も観察された。また、試験終了時での切歯長は、投与群では対照群に対し上顎で 23～28%、下顎で 25～38%長かった。

投与終了後 1 週間休薬させたところ、投与群で観察されていた全身脱力等の症状はすべて消失し、行動は対照群より活発になった。体重、摂餌量は著しく回復し、切歯長も対照群とほぼ同じ長さとなった。

以上の結果から、ミルベメクチンの混餌投与によるラット切歯の異常な伸長は、原因は不明であるものの、ラット特有の切歯の研磨行動ができなくなったことによるものと考えられた。また、この変化は休薬により回復するものと考えられた。（参照 60）

（２）神経作用機序検討試験

一般薬理試験及び各種毒性試験の高用量投与群において、神経毒性を示唆する所見がみられたため、ミルベメクチンの作用機序を確認する目的でメカニズム試験が実施された。

イエバエのGABAレセプター遺伝子及び抑制性グルタミン酸レセプター遺伝子を、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、ミルベメクチン処理後にこれ

らのレセプターの塩素チャンネル開口によって生じる卵母細胞膜の塩素イオン透過性の上昇を測定した。

ミルベメクチンは極めて低濃度でグルタミン酸レセプターー塩素イオンチャンネルの非可逆性の開口を引き起こしたが、GABAレセプターに対する作用は極めて弱かった。この結果から、ミルベメクチンはダニ/昆虫体内において、GABAレセプターー塩素イオンチャンネルではなく、主にグルタミン酸-塩素イオンチャンネルを介して作用することが明らかとなった。そのため、ミルベメクチンの昆虫に対する殺虫作用は、抑制性グルタミン酸レセプターを介するものであると推定され、一方で、この抑制性グルタミン酸レセプターは哺乳動物の神経系には存在しないため、ミルベメクチンの塩素イオンチャンネルに対する作用は、昆虫においてより強く作用するものと推察された。

ミルベメクチンの脊椎動物神経内における作用点については、文献からGABAレセプター又は塩素イオンチャンネルを有するグリシンレセプターが示唆されているが、神経毒性の発生にどの程度関与しているのかは明らかでない。ミルベメクチンの一般薬理試験及び各種毒性試験において、神経毒性が示唆される症状がみられた用量では体重減少又は体重増加抑制が認められており、特に単回投与試験では体重が増加に転じた時点と症状が回復した時点がよく一致していた。各種毒性試験において認められた症状については、機序的に塩素イオンチャンネルへの影響は否定できないが、全身状態の悪化を反映するもので、塩素イオンチャンネルへの影響を介した特異的な神経作用に起因するものではない可能性が高いと推察された。（参照69）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ミルベメクチン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回代謝物の復帰突然変異試験、植物体内運命試験（オレンジ及びりんご）、作物残留試験（さといも、きゅうり等）等が新たに提出された。

^{3}H 又は ^{14}C で標識した $M.A_3$ 及び $M.A_4$ のラットを用いた動物体内運命試験の結果、$M.A_3$ 及び $M.A_4$ は速やかに吸収され、投与 3 時間後までに C_{max} に達した。$M.A_4$ の吸収率は低用量群で 49.1～49.6%、高用量群で 32.9～41.9%と算出された。主要排泄経路は糞中で、投与後 168 時間で投与量の大部分が糞尿中に排泄された。主要代謝物として、尿中では $M.A_3$（同 $M.A_4$）-⑥、糞中では $M.A_3$（同 $M.A_4$）-⑥及び⑦が検出された。

^{14}C で標識した $M.A_4$ の畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は $M.A_4$-⑤であった。

植物体内運命試験の結果、葉に塗布処理したみかん及び茶では $M.A_3$ 及び $M.A_4$ は速やかに消失し、代謝物として $M.A_3$（同 $M.A_4$）-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫が確認された。$M.A_4$ の散布処理を行ったいちご及びりんごでは、代謝物として $M.A_4$-⑩が、オレンジでは $M.A_4$-④及び⑩が確認されたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチン（$M.A_3$+$M.A_4$）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ミルベメクチン（$M.A_3$+$M.A_4$）の最大残留値は、国内ではしそ（葉）の最終散布 1 日後における 1.46 mg/kg、海外ではアボカド（果肉）の最終散布 1 日後における 0.021 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ミルベメクチン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（慢性腎症等）、副腎（重量増加等）、血液（小球性貧血）及び切歯（伸長：げっ歯類）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットでは胎児に腎盂拡張が認められたが、この変異は試験に用いた系統のラットで好発することが知られており、発生頻度（6.3～7.9%）は背景データ（0～21.6%）の範囲内であったことから、投与の影響とは考えなかった。また、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に異常は認められなかった。これらのことから、ミルベメクチンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をミルベメクチン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 41 に示されている。

表 41　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、375、750、1,500、3,000 ppm 雄：0、25.0、49.1、101、213 雌：0、27.8、55.7、116、231	雄：25.0 雌：27.8	雄：49.1 雌：55.7	雌雄：T.Chol 増加等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、150、375、750 ppm 雄：0、12.3、32.0、59.4 雌：0、13.4、35.6、72.4	雄：59.4 雌：72.4	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし （神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合毒性試験	0、15、150、750 ppm 雄：0、0.71、6.81、32.6 雌：0、0.92、8.77、44.4	雄：6.81 雌：8.77	雄：32.6 雌：44.4	雌雄：腎比重量増加等 （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験	0、50、200、800 ppm P 雄：0、3.3、13.4、53.3 P 雌：0、3.7、14.8、60.5 F_1 雄：0、4.2、17.4、65.6 F_1 雌：0、4.7、18.8、75.7	親動物、児動物 P 雄：13.4 P 雌：14.8 F_1 雄：17.4 F_1 雌：18.8	親動物、児動物 P 雄：53.3 P 雌：60.5 F_1 雄：65.6 F_1 雌：75.7	親動物 雄：摂餌量減少 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	0、6、20、60	母動物：20 胎児：60	母動物：60 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、2,000、4,000 ppm 雄：0、56.8、113、226、439 雌：0、68.1、138、286、499	雄：113 雌：138	雄：226 雌：286	雄：体重増加抑制等 雌：Hb、MCH 減少等
	2 年間 発がん性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、1.95、18.9、193 雌：0、1.97、19.6、231	雄：18.9 雌：19.6	雄：193 雌：231	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①	0、160、400、1,000	母動物：－ 胎児：1,000	母動物：160 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）

	発生毒性 試験②	0、5、50、500	母動物：50 胎児：500	母動物：500 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、30	雄：3 雌：3	雄：10 雌：10	雌雄：飼料嘔吐等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3、10、30	雄：10 雌：3	雄：30 雌：10	雄：よろめき歩行等 雌：体重増加抑制

[1)]：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 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。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口投与
（無毒性量）	3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙１：代謝物/分解物等略称＞

記号	化学名
②	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,24*S*)-24-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-2,21-ジオン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,20*R*,24*S*)-6'-エチル-24-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-2,21-ジオン
③	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,*18RS*,20*R*,21*R*,24*S*)-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,*18RS*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(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-2,18-ジオン
	(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-2,18-ジオン
⑤	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-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-ｽﾋﾟﾛ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-4'12,21,24-テトラヒドロキシ-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
⑥	(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

記号	化学名
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-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
⑥	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-13-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',11,22-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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-13-ヒドロキシメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,22-トリメチル-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
⑥	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-5',6',13,22-テトラメチル-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-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
⑥	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*R*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-5'-ヒドロキシメチル-6',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*R*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-5'-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-11,13,22-トリメチル-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
⑦	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',11,13-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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-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
⑦	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13S,20*R*,21*R*,24*S*)-11-ヒドロキシメチル-4'12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,4'*RS*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-11-ヒドロキシメチル 4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-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

記号	化学名
⑦	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-11,22-ｼﾞ(ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',13-トリメチル-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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-11,22-ｼﾞ(ヒドロキシメチル)-5',13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*R*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-5',22-ｼﾞ(ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-6',11,13-トリメチル-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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*R*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-5',22-ジ(ヒドロキシメチル)-11,13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-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'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑧	(14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-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-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-6'-エチル-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-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑨	(14*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*R*)-10,11,16,17-ジエポキシ-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-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*R*)-10,11,16,17-ジエポキシ-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-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-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑩	(10*E*,14*E*,16*Z*,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
	(10*E*,14*E*,16*Z*,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
⑪	(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*R*)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-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-14-エン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
	(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*S*,13*R*,20*R*,21*R*,24*R*)-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-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-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑫	(10*E*,14*E*,16*Z*,21*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,18*S*,19*S*,20*R*)-7-ホルミル-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ[16.4.1^{4,8}.0^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10*E*,14*E*,16*Z*,21*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,13*R*,18*S*,19*S*,20*R*)-6'-エチル-7-ホルミル-5',11,13,21-テトラメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ[16.4.1^{4,8}.0^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
M.A$_4$-⑬	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*R*,18*SR*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-12,18,21,24-テトラヒドロキシ-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
⑭	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*S*,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
	(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*S*,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
A	（原体混在物）
B	（原体混在物）
C	（原体混在物）
D	（原体混在物）
E	（原体混在物）

注１）②～⑫及び⑭について、上段：M.A$_3$-、下段：M.A$_4$-

注２）⑥及び⑦について、混在物でありそれぞれを記載

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT））
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
Fib	フィブリン
GABA	γ-アミノ酪酸
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）＞

作物名 （分析部位） 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg）					
					M.A$_3$		M.A$_4$		M.A$_3$+M.A$_4$	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず （乾燥子実） 2000年度	2	20^{EC}	2	7 14-15 21-22	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
あずき （乾燥子実） 1993年度	2	15^{EC}	2	14-15 21	<0.02 <0.02	<0.015 <0.015	<0.02 <0.02	<0.015 <0.015	<0.04 <0.04	<0.03 <0.03
いんげんまめ （乾燥子実） 2000年度	2	20^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
さといも （塊茎） 2006年度	2	20^{EC}	2	1 7 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
かんしょ （塊根） 2004年度	2	18.9-20^{EC}	2	1 7 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.010 <0.010 <0.010	<0.010 <0.010 <0.010
やまのいも （塊茎） 1998年度	2	50^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.0075 <0.0075 <0.0075	<0.01 <0.01 <0.01	<0.0075 <0.0075 <0.0075	<0.02 <0.02 <0.02	<0.015 <0.015 <0.015
やまのいも （むかご） 2004年度	2	50^{EC}	2	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
食用ぎく （花弁全体） 1999年度	2	20-30^{WP}	1	1 3 7	0.32 0.24 0.06	0.185 0.115 0.04	0.65 0.49 0.12	0.315 0.188 0.06	0.97 0.73 0.18	0.50 0.303 0.10
きく （葉） 2004年度	2	13.3^{EC}	2	1 3 7	0.18 0.06 <0.05	0.15 0.06* <0.05	0.40 0.13 <0.05	0.33 0.11 <0.05	0.58 0.19 <0.10	0.48 0.16 <0.10
アスパラガス （茎葉） 2003年度、2005年度	1	30^{EC}	2	1 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.1 <0.1 <0.1	<0.1 <0.1 <0.1
パセリ （茎葉） 2003年度	2	10～12.5^{EC}	2	3 7 14	0.07 0.03 <0.02	0.07 0.03* <0.02	0.15 0.06 0.04	0.13 0.04 0.03*	0.22 0.09 0.06	0.19 0.07 0.05*
セルリー （茎葉） 2003年度	1	15^{EC}	2	3 7 14	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.08 <0.08 <0.08	<0.08 <0.08 <0.08
セルリー （茎葉） 2004年度	2	15^{EC}	2	3 7 14	<0.1 <0.1 <0.1	0.055* 0.055* 0.055*	<0.1 <0.1 <0.1	0.055* 0.055* 0.055*	<0.2 <0.2 <0.2	0.11* 0.11* 0.11*
コリアンダー （茎葉） 2004年度	2	10^{EC}	1	1 3 7	0.18 0.10 0.03	0.11 0.06 0.02	0.47 0.29 0.10	0.27 0.16 0.06*	0.65 0.39 0.13	0.37 0.21 0.08*
みつば （茎葉） 2003年度	2	7.5^{EC}	2	3 7 14	0.128 0.038 0.029	0.114 0.026 0.0155	0.349 0.093 0.083	0.294 0.0685 0.0405	0.48 0.13 0.11	0.405 0.09 0.055
トマト （果実） 1999年度	2	23-25^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.03 0.02	0.015* 0.0125* 0.01*	0.03* 0.04* 0.03*	0.025* 0.0225* 0.02*
ミニトマト （果実） 2004年度	2	13.3-16.7^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.02 0.02	0.0125* 0.0125* 0.01*	0.03* 0.03* 0.03*	0.0225* 0.0225* 0.02*
ピーマン （果実） 2005年度	2	20^{EC}	2	1 3 7	0.016 0.009 0.006	0.019* 0.007* 0.005*	0.034 0.018 0.013	0.018* 0.011* 0.008*	0.05 0.03 0.02	0.028* 0.019* 0.015*
なす	2	20^{EC}	1	1 3	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04

作物名 （分析部位） 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg）					
					M.A$_3$		M.A$_4$		M.A$_3$+M.A$_4$	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
（果実） 1988年度			2	1 3	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
なす （果実） 1998年度	2	原液十分量 噴射^{earo}	1	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
			2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ししとう （果実） 2005年度	1	17.5～23.3^{EC}	1	1 3 7	0.01 0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	0.04 0.03 0.02	0.04 0.03 0.02
ししとう （果実） 2006年度	1	17.5～23.3^{EC}	1	1 3 7	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.04 0.02 <0.01	0.04 0.02 <0.01	0.06 0.03 <0.02	0.05 0.03 <0.02
食用ほおずき （果実） 2005年度	2	10^{EC}	2	1 3 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
きゅうり （果実） 1992年度	2	25^{EC}	1	1 3	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	1 3	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
すいか （果実） 1989年度	2	10-25^{EC}	1	1 7	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
メロン （果実） 1990年度	2	25-30^{EC}	1	1 7-8	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	1 7-8	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
きゅうり （葉） 2007年度	2	13.3^{EC}	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
きゅうり （花） 2007年度	2	13.3^{EC}	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
食用へちま （果実） 2007年度	2	20^{EC}	2	1 3 7-8	0.004 <0.004 <0.004	0.004* <0.004 <0.004	0.006 0.004 <0.004	0.005 0.004* <0.004	0.010 0.008 <0.008	0.009 0.008* <0.008
さやえんどう （さや） 2005年度	2	25^{EC}	2	1 3 7	0.027 0.017 0.009	0.017 0.011* 0.007*	0.057 0.034 0.019	0.036 0.021 0.012*	0.084 0.051 0.028	0.052 0.031 0.019*
さやいんげん （さや） 2000年度	2	20^{EC}	2	1 3 7	0.02 0.01 <0.01	0.015* 0.01* <0.01	0.06 0.03 0.01	0.0275* 0.0175* 0.01*	0.08 0.04 0.02*	0.0425* 0.0275* 0.02*
えだまめ （さや） 2000年度	2	20^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	0.015 0.01* <0.01	0.03* 0.02* <0.01	0.025* 0.02* <0.02
モロヘイヤ （茎葉） 1995年度	2	20^{EC}	1	1 3 5 7	0.11 0.05 0.02 <0.01	0.08 0.0275 0.0125* <0.01	0.27 0.09 0.03 <0.01	0.20 0.0625 0.02* <0.01	0.38 0.14 0.05 <0.02	0.28 0.09 0.0325* <0.02
エンサイ （茎葉） 2004年度	2	10^{EC}	1	1 3 7	0.12 0.09 0.04	0.08 0.045 0.025*	0.31 0.23 0.11	0.195 0.135 0.065	0.43 0.32 0.15	0.275 0.18 0.09
ふだんそう （茎葉） 2003年度	2	13.3^{EC}	2	1 3 7	0.03 0.02 <0.01	0.03 0.015* <0.01	0.06 0.04 0.02	0.06 0.025* 0.01*	0.09 0.06 0.03*	0.09 0.04* 0.02*
はすいも （葉柄） 2004年度	2	30^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

作物名 （分析部位） 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg）					
					$M.A_3$		$M.A_4$		$M.A_3$+$M.A_4$	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さといも （葉柄） 2004年度	2	20[EC]	2	1 3 7	<0.10 <0.10 <0.10	<0.10 <0.10 <0.10	<0.10 <0.10 <0.10	<0.10 <0.10 <0.10	<0.20 <0.20 <0.20	<0.20 <0.20 <0.20
えごま （葉） 2005年度	2	10[EC]	2	1 3 7	<0.20 <0.20 <0.20	<0.20 <0.20 <0.20	0.27 <0.20 <0.20	0.23 <0.20 <0.20	0.47 <0.40 <0.40	0.43 <0.40 <0.40
食用金魚草 （花器全体） 2004年度	2	7.5[EC]	2	1 3 7	0.18 0.10 <0.05	0.17 0.10 <0.05	0.45 0.27 0.09	0.42 0.25 0.09	0.63 0.37 0.14	0.59 0.34 0.14
食用なでしこ （花器全体） 2005年度	2	7.5[EC]	2	1 3 7	0.25 0.24 <0.20	0.25 0.22* <0.20	0.54 0.50 <0.20	0.53 0.35* <0.20	0.79 0.74 <0.40	0.77 0.57* <0.40
せんぶり （全葉） 2008年度	2	30[EC]	1	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
みょうが （花穂） 2003年度	2	35[EC]	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
しそ （葉） 1997年度	2	7.5[EC]	1	1 3 7	0.45 0.21 0.13	0.268 0.11 0.055	1.01 0.54 0.29	0.58 0.255 0.115	1.46 0.75 0.42	0.848 0.365 0.17
しそ （葉） 2003年度	2	10[EC]	3	1 3 7	0.15 0.07 <0.02	0.09 0.04 <0.02	0.31 0.13 0.03	0.185 0.075 0.02*	0.46 0.20 0.05*	0.275 0.115 0.04*
温州みかん （果肉） 1988年度	2	40-80[EC]	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
温州みかん （果肉） 2000年度	2	70[WP]	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
温州みかん （果皮） 1998年度	2	40-80[EC]	1	7 14	0.02 <0.02	0.02* <0.02	0.07 0.03	0.035* 0.02*	0.09 0.05*	0.055* 0.04*
			2	7	0.03	0.0225*	0.10	0.04*	0.13	0.0625*
温州みかん （果皮） 2000年度	2	70[WP]	2	7	0.08	0.07	0.16	0.125	0.24	0.195
夏みかん （果肉） 1988年度	2	40-50[EC]	1	7 13-14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
夏みかん （果皮） 1988年度	2	40-50[EC]	1	7 13-14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
夏みかん （果実） 1988年度	2	40-50[EC]	1	7 13-14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
ゆず （果実） 1996年度	2	40-50[EC]	1	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
			2	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
りんご （果実） 1988年度	2	60[EC]	1	7 13-14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
りんご （果実） 2006年度	2	37.5～69.4[EC]	2	1 3 7	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.01	0.015* 0.01* 0.01*	0.03 0.02 0.02	0.025* 0.02* 0.02*
なし （果実） 1989年度	2	20-40[EC]	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

作物名 （分析部位） 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg）					
					M.A$_3$		M.A$_4$		M.A$_3$+M.A$_4$	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なし （果実） 1999年度	2	30-85.7^{EC}	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
もも （果肉） 1991年度	2	50^{EC}	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
もも （果皮） 1991年度	2	50^{EC}	1	7 14	0.05 0.04	0.0275* 0.0225*	0.14 0.09	0.0675* 0.0475*	0.19 0.13	0.095* 0.07*
			2	7	0.07	0.04*	0.20	0.095*	0.27	0.135*
ネクタリン （果実） 2004年度	2	30-50^{EC}	2	1 7 14	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01* <0.01	0.05 0.03 <0.01	0.045 0.025 <0.01	0.07 0.04 <0.02	0.065 0.035* <0.02
うめ （果実） 2007年度	2	40^{EC}	1	1 3 7	0.04 0.04 0.02	0.02* 0.018* 0.013*	0.10 0.08 0.04	0.04* 0.033* 0.02*	0.14 0.12 0.06	0.06* 0.05* 0.033*
おうとう （果実）	2	50-70^{EC}	1	7 14	0.02 0.02	0.0125* 0.0125*	0.06 0.05	0.0275* 0.025*	0.08 0.07	0.04* 0.0375*
			2	7 14	0.03 0.02	0.02* 0.0125*	0.10 0.07	0.05 0.0325*	0.13 0.09	0.07* 0.045*
いちご （果実） 1989年度	2	10-12^{EC}	2	146-156 160-169	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
いちご （果実） 1996年度	2	15^{WP}	1	1 3	0.01 <0.01	0.01* <0.01	0.02 0.02	0.0125* 0.0125*	0.03 0.03*	0.0225* 0.0225*
			2	1 3	0.02 0.01	0.0125* 0.01*	0.03 0.03	0.0175* 0.015*	0.05 0.04	0.03* 0.025*
ぶどう （果実） 1996年度	2	40^{WP}	1	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01* <0.01	0.02* <0.02	0.02* <0.02
			2	7 14	0.02 0.01	0.01* 0.01*	0.03 0.02	0.015* 0.015*	0.05 0.03	0.025* 0.025*
ぶどう （果実） 1999年度	2	30^{WP}	2	3 7 14	0.009 0.006 0.008	0.007 0.0055 0.00625	0.021 0.016 0.018	0.0168 0.013 0.0142	0.029 0.022 0.025	0.0238 0.0185 0.0205
パパイヤ （果実） 2003年度	2	30^{EC}	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
いちじく （可食部） 2007年度	2	30～40^{EC}	1	1 3 7	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.03 0.01 <0.01	0.03 0.01* <0.01	0.05 0.02 0.02	0.05 0.02* <0.02
茶 （荒茶） 1988年度	2	40^{EC}	1	7 14	0.12 0.06	0.0825 0.035*	0.36 0.17	0.23 0.0825*	0.48 0.22	0.312 0.118*
			2	7	0.19	0.118	0.52	0.318	0.71	0.435
茶 （浸出液） 1988年度	2	40^{EC}	1	7 14	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

注）・散布にはEC:乳剤、WP:水和剤、earo:エアゾルを使用した。
・一部に定量限界未満を含むデータの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、*印を付した。
・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：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 （分析部位） 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）					
					$M.A_3$		$M.A_4$		$M.A_3$+$M.A_4$	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ホップ （毬花(生鮮)） 2007年度	2	15[EC]	2	3 7 14 21 28	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04 <0.04 <0.04
ホップ （毬花(乾燥)） 2007年度	2	15[EC]	2	21 28	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
アボカド （果肉） 2001年度	1	7.5[EC]	3	1 3 7 14	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.002 <0.001 <0.001 <0.001	<0.002 <0.001 <0.001 <0.001	<0.003 <0.002 <0.002 <0.002	<0.003 <0.002 <0.002 <0.002
	1	7.5[EC]	3	1 3 8 10 14	0.002 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001	0.002 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001	0.005 <0.002 <0.002 0.002 <0.002	0.005 <0.002 <0.002 0.002 <0.002	0.007 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003	0.007 <0.003 <0.003 <0.003 <0.003
	1	15[EC]	3	1 3 7 14	0.002 <0.001 <0.001 <0.001	0.002 <0.001 <0.001 <0.001	0.006 <0.002 <0.002 <0.001	0.006 <0.002 <0.002 <0.001	0.008 <0.003 <0.003 <0.002	0.008 <0.003 <0.003 <0.002
	1	15[EC]	3	1 3 8 10 14	0.007 0.003 0.002 0.002 <0.001	0.007 0.003 0.002 0.002 <0.001	0.014 0.007 0.005 0.006 <0.001	0.014 0.007 0.005 0.006 <0.001	0.021 0.010 0.007 0.008 <0.002	0.021 0.010 0.007 0.008 <0.002

＜別紙 5：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)
大豆	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
小豆類	0.03	1.4	0.04	0.5	0.02	0.1	0.00	2.7	0.08
かんしょ	0.01	15.7	0.16	17.7	0.18	13.8	0.14	16.8	0.17
やまいも	0.015	2.6	0.04	0.5	0.01	1.6	0.02	4.3	0.06
その他のきく科野菜	0.5	0.4	0.20	0.1	0.05	0.5	0.25	0.7	0.35
パセリ	0.19	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
セロリ	0.11	0.4	0.04	0.1	0.01	0.3	0.03	0.4	0.04
みつば	0.405	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.2	0.08
トマト	0.025	24.3	0.61	16.9	0.42	24.5	0.61	18.9	0.47
ピーマン	0.028	4.4	0.12	2	0.06	1.9	0.05	3.7	0.10
ナス	0.04	4	0.16	0.9	0.04	3.3	0.13	5.7	0.23
その他のなす科野菜（ししとう）	0.05	0.2	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.3	0.02
きゅうり	0.04	16.3	0.65	8.2	0.33	10.1	0.40	16.6	0.66
スイカ	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン類	0.04	0.4	0.02	0.3	0.01	0.1	0.00	0.3	0.01
その他のうり科野菜（食用へちま）	0.009	0.5	0.00	0.1	0.00	2.3	0.02	0.7	0.01
未成熟えんどう（さやえんどう）	0.052	0.6	0.03	0.2	0.01	0.7	0.04	0.6	0.03
未成熟インゲン	0.0425	1.9	0.08	1.2	0.05	1.8	0.08	1.8	0.08
えだまめ	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他の野菜	0.77	12.6	9.70	9.7	7.47	9.6	7.39	12.2	9.39
みかん	0.0625	41.6	2.60	35.4	2.21	45.8	2.86	42.6	2.66
なつみかん	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
なつみかんの皮	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
なつみかんの果実全体	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.02	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.6	0.01
りんご	0.04	35.3	1.41	36.2	1.45	30	1.20	35.6	1.42
日本なし	0.04	5.1	0.20	4.4	0.18	5.3	0.21	5.1	0.20
もも	0.135	0.5	0.07	0.7	0.09	4	0.54	0.1	0.01
ネクタリン	0.065	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
うめ	0.06	1.1	0.07	0.3	0.02	1.4	0.08	1.6	0.10
おうとう	0.07	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
イチゴ	0.03	0.3	0.01	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00
ブドウ	0.025	5.8	0.15	4.4	0.11	1.6	0.04	3.8	0.10
その他の果実（いちじく）	0.05	3.9	0.20	5.9	0.30	1.4	0.07	1.7	0.09
茶	0.118	3	0.35	1.4	0.17	3.5	0.41	4.3	0.51
その他のハーブ	0.848	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
合　計			18.1		13.9		15.7		18.1

注）・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（別紙 3 参照）。
・ff：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 66～68）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ミルベメクチンの推定摂取量（μg/人/日）
・さといも、やまのいも、アスパラガス、食用ほおずき、きゅうり（葉）、きゅうり（花）、せんぶり、みょうが及びパパイヤは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていな

い。
・その他の野菜については、モロヘイヤ、エンサイ、ふだんそう、えごま、食用金魚草及び食用なでしこのうち、残留値の高い食用なでしこの値を用いた。
・その他のハーブについては、しそ及びコリアンダーのうち、残留値の高いしその値を用いた。

＜参照＞

1　農薬抄録ミルベメクチン（殺虫剤）（平成 17 年 9 月 22 日改訂）：三共アグロ株式会社、2005 年、一部公表

2　ラット体内における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表

3　ラット体内における代謝試験（^{14}C-M.A$_4$）：コーヴァンス ラボラトリーズ、2000 年、未公表

4　みかん及びなすにおける代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表

5　茶における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表

6　いちごにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表

7　土壌における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表

8　土壌吸着性試験：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表

9　光分解試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表

10　M.A$_3$の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表

11　M.A$_4$の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表

12　M.A$_3$の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表

13　M.A$_4$の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表

14　M.A$_3$の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表

15　M.A$_4$の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表

16　M.A$_3$の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表

17　M.A$_4$の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表

18　M.A$_3$の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表

19　M.A$_4$の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表

20　ミルベメクチンの土壌残留試験成績：三共（株）農薬研究所、2005 年、未公表

21　ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅰ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表

22　ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅱ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表

23　ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅲ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表

24　ミルベメクチンにおける薬理試験：（株）科学技術研究所、1988 年、未公表

25　マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表

26　ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表

27　イヌにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1987 年、未公表

28　ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表

29　ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表

30　マウスにおける急性経口毒性試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表

31　M.A$_3$のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表

32　M.A$_4$のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表

33　ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、

未公表
34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
35 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
36 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
37 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、2001 年、未公表
38 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1986 年、未公表
39 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1987 年、未公表
40 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1988 年、未公表
41 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
42 イヌを用いたカプセル投与による 2 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
43 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1989 年、未公表
44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
45 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1988 年、未公表
46 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1988 年、未公表
47 ウサギにおける催奇形性試験［Ⅰ］（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表
48 ウサギにおける催奇形性試験［Ⅱ］（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1989 年、未公表
49 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表
50 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表
51 マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
52 チャイニーズ ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表
53 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
54 細菌を用いた復帰突然変異性試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
55 M.A_3 の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、

未公表
56 M.A$_4$の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
57 細菌を用いた DNA 修復試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
58 M.A$_3$の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
59 M.A$_4$の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
60 ミルベメクチンのラットの切歯の伸長に及ぼす影響：三共（株）農薬研究所、1988 年、未公表
61 コメント回答資料ミルベメクチン：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
62 食品健康影響評価について（平成 17 年 11 月 8 日付け厚生労働省発食安第 1108002 号）
63 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 年厚生労働省告示第 499 号）
64 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718033 号）
65 農薬要覧：日本植物防疫協会、2004 年
66 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
67 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
68 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
69 安全性評価資料コメント回答書　ミルベメクチン：三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
70 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 4 月 2 日付け府食第 313 号）
71 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 22 年厚生労働省告示第 372 号）
72 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 19 号）
73 農薬抄録ミルベメクチン（殺虫剤）（平成 22 年 12 月 24 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
74 ^{14}C-M.A$_4$の泌乳ヤギにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、2000 年、未公表
75 オレンジにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
76 りんごにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、1999 年、未公表
77 ミルベメクチンの作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、未公表
78 ミルベメクチンの海外作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、未公表
79 8,9Z-M.A$_3$：ヒスヒジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 菌株を用いた復帰突然変異試験
80 8,9Z-M.A$_4$：ヒスヒジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株及びトリプトファン要求性の大腸菌 1 菌株を用いた復帰突然変異試験
81 8,9Z-M.A$_3$：培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の誘発
82 8,9Z-M.A$_4$：培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常の誘発
83 8,9Z-M.A$_3$：Microtitre Fluction Technique を用いたマウスリンフォーマ L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ（tk）遺伝子座における突然変異試験
84 8,9Z-M.A$_4$：Microtitre Fluction Technique を用いたマウスリンフォーマ L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ（tk）遺伝子座における突然変異試験