

（案）

# 農薬・動物用医薬品評価書

## アバメクチン

（第2版）

2015年10月22日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

1		頁
2		
3	○ 審議の経緯	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
6	○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	8
7	○ 要約	10
8		
9	I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	12
10	1. 用途	12
11	2. 有効成分の一般名	12
12	3. 化学名	12
13	4. 分子式	13
14	5. 分子量	13
15	6. 構造式	13
16	7. 開発の経緯	13
17		
18	II. 安全性に係る試験の概要	15
19	1. 動物体内運命試験（ラット）	15
20	(1) 吸収	15
21	(2) 分布	16
22	(3) 代謝	18
23	(4) 排泄	20
24	2. 植物体内運命試験	22
25	(1) トマト	22
26	(2) セルリー	23
27	(3) わた（葉面塗布）	24
28	(4) わた（植物体散布）	25
29	(5) かんきつ	26
30	3. 土壌中運命試験	27
31	(1) 好氣的土壌中運命試験	27
32	(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	28
33	(3) 土壌吸脱着試験①	28
34	(4) 土壌吸脱着試験②	29
35	4. 水中運命試験	29
36	(1) 加水分解試験	29
37	(2) 水中光分解試験（緩衝液）	29
38	(3) 水中光分解試験（自然水）	30

1	5. 土壌残留試験	30
2	6. 作物残留試験	30
3	7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	31
4	(1) 薬物動態試験(牛、皮下投与)	31
5	(2) 残留試験(牛)	32
6	(3) 薬物動態試験(山羊)	34
7	(4) 薬物動態試験及び残留試験(羊)	34
8	(5) 残留試験(豚)	36
9	8. 一般薬理試験	36
10	9. 急性毒性試験	37
11	(1) 急性毒性試験(原体)	37
12	(2) 急性毒性試験(アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b])	39
13	(3) 急性神経毒性試験(ラット)	40
14	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
15	11. 亜急性毒性試験	40
16	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	40
17	(2) 18週間亜急性毒性試験(イヌ)	41
18	(3) 85日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	42
19	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	43
20	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	43
21	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	44
22	(3) 21か月間発がん性試験(マウス)	44
23	13. 生殖発生毒性試験	45
24	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	45
25	(2) 発生毒性試験(ラット)	46
26	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	46
27	(4) 発達神経毒性試験(ラット) ①	47
28	(5) 発達神経毒性試験(ラット) ②	47
29	14. 遺伝毒性試験	48
30	15. その他の試験	49
31	(1) 毒性発現に関するメカニズム試験	49
32	(2) 発生毒性試験(CF-1マウス)	59
33		
34	Ⅲ. 食品健康影響評価	63
35		
36	・別紙1: 代謝物/分解物略称	72
37	・別紙2: 検査値等略称	73
38	・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	74

1	・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	78
2	・別紙 5：推定摂取量	81
3	・参照	82
4		
5		

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2007年 4月 9日 厚生労働大臣から残留基準(暫定基準)設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0409004号)
- 2007年 4月 10日 関係書類の接受(参照2、85~88)
- 2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 4月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:なす、すいか等)
- 2008年 5月 7日 追加資料受理(参照3~53)
- 2009年 3月 10日 追加資料受理(参照54)
- 2009年 3月 13日 第29回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2010年 2月 18日 追加資料受理(参照55~56)
- 2010年 9月 22日 追加資料受理(参照57~76)
- 2010年 10月 1日 第3回農薬専門調査会評価第二部会
- 2010年 11月 29日 第4回農薬専門調査会評価第二部会
- 2011年 2月 1日 第70回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 27日 第131回動物用医薬品専門調査会
- 2011年 10月 6日 第402回食品安全委員会(報告)
- 2011年 10月 6日 から11月4日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 1月 13日 第79回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 7日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 2月 9日 第418回食品安全委員会(報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照89)
- 2013年 3月 12日 残留農薬基準告示(参照90)

3

4 ー第2版関係ー

- 2014年 1月 16日 インポートトレランス設定の要請(レタス、いちご等)
- 2015年 2月 5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:トマト、きゅうり等)
- 2015年 6月 23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0623第5号)、関係書類の接受(参照91~108)

2015年 6月 30日 第56回食品安全委員会(要請事項説明)

2015年 9月 2日 第46回農薬専門調査会評価第二部会

2015年 10月 22日 第128回農薬専門調査会幹事会

1

2 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

3

(2015年7月1日から)

佐藤 洋(委員長)

山添 康(委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井克枝

堀口逸子

村田容常

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	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  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

與語靖洋  
吉田 緑  
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

1

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)

林 真(座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

2

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)

林 真(座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

1

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人(座長)  
西川秋佳\*(座長代理)  
三枝順三(座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)  
赤池昭紀(座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)  
松本清司(座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友恵

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)  
納屋聖人(座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\*(座長)  
長野嘉介(座長代理\*;  
座長\*\*)  
山手丈至(座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

川口博明  
代田眞理子  
玉井郁巳

根本信雄  
森田 健  
與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

2

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人(座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子(座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀(座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑(座長)*	腰岡政二	細川正清
松本清司(座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳(座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介(座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

三森国敏(座長)	天間恭介	山口成夫
寺本昭二(座長代理)	頭金正博	山崎浩史
石川さと子	能美健彦	山手丈至
石川 整	福所秋雄	渡邊敏明
小川久美子	舞田正志	
寺岡宏樹	松尾三郎	

（2012 年 6 月 30 日まで）

三森国敏（座長）

寺本昭二

舞田正志

山手丈至（座長代理）

天間恭介

松尾三郎

石川さと子

頭金正博

山口成夫

石川 整

能美健彦

山崎浩史

小川久美子

福所秋雄

渡邊敏明

1

2

1 要 約

2

3 16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「アバメクチン」 [CAS No.  
4 71751-41-2 (アベルメクチン B1a : CAS No.65195-55-3 及びアベルメクチン B1b :  
5 CAS No.65195-56-4 の混合物)] について、各種資料等を用いて食品健康影響評価  
6 を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物  
7 残留試験（ぶどう、セロリ等）の成績が新たに提出された。

8 評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（トマト、セ  
9 ルリー等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢  
10 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  
11 生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

12 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、  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 る影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

18 【西川専門委員コメント】

（網掛け部分について、）神経毒性に閾値の議論は不要では？

19 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  
20 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  
21 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  
22 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。

23 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  
24 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  
25 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  
26 ては明らかにはならなかった。

27 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及びアベルメク  
28 チン B1a から光異性化により生成される代謝物[b]と設定した。

29 各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達  
30 神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日であったことから、これを  
31 根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる  
32 追加係数：2）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。

33 【西川専門委員コメント】

（追加係数を）3 ではなく 2 とした根拠は何でしたか？

34 また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す

1 　　る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた  
2 　　18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5  
3 　　mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005  
4 　　mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

5

1 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 殺虫剤・寄生虫駆除剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名: アバメクチン (アベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b の混合物)

7 英名: abamectin (ISO 名)

8

9 3. 化学名

10

11 IUPAC

12 アベルメクチン B1a

13 和名: (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-  
14 [(*S*)-*sec*-ブチル]-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-2-  
15 オキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-  
16 10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-  
17 イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L- *arabino*-  
18 ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L-*arabino*-ヘキソピラノシド

19 英名: (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-  
20 [(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-  
21 oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-  
22 10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-  
23 yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-  
24 hexopyranosyl)-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranoside

25

26 アベルメクチン B1b

27 和名: (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-  
28 21, 24-ジヒドロキシ-6'-イソプロピル-5',11,13,22-テトラメチル-2-  
29 オキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-  
30 10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-  
31 イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L- *arabino*-  
32 ヘキソピラノシル)-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L- *arabino*-ヘキソピラノシド

33 英名: (10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-  
34 21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-  
35 oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacosa-  
36 10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-  
37 yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-  
38 hexopyranosyl)-3-*O*-methy l- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranoside

1 CAS(アバメクチン : No.71751-41-2)

2 和名 : アベルメクチン B<sub>1</sub>

3 英名 : avermectin B<sub>1</sub>

4 ※CAS No. アベルメクチン B1a : 65195-55-3

5 アベルメクチン B1b : 65195-56-4

7 **4. 分子式**

8 アベルメクチン B1a : C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>

9 アベルメクチン B1b : C<sub>47</sub>H<sub>70</sub>O<sub>14</sub>

11 **5. 分子量**

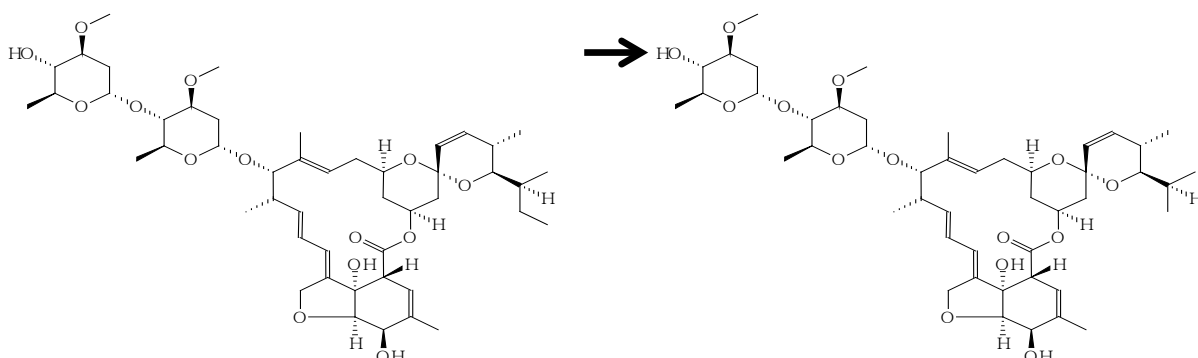
12 アベルメクチン B1a : 873.1

13 アベルメクチン B1b : 859.1

15 **6. 構造式**

16 アベルメクチン B1a

アベルメクチン B1b



18 存在比は B1a ≥ 80%、B1b ≤ 20%

19 **【永田専門委員コメント】**

矢印のところに H が欠けています。他の O などの位置もちょっとずれています。

**【事務局より】**

修正しました。

21 **7. 開発の経緯**

22 アバメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。北里大学と米  
23 国メルク社の共同開発の中で、幅広い殺虫、殺ダニ、殺線虫活性を有するマクロラ  
24 イド系の化合物が見いだされ、アバメクチンが開発された。マクロライド系化合物  
25 は GABA (γ-アミノ酪酸) アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチ  
26 ャンネルに作用して神経シグナルを阻害し、最終的には死に至らしめる。

27 アバメクチンは、日本では 2013 年に農薬登録され、海外では米国、カナダを始

1 め 90 か国以上で農薬として登録されている。また、動物用医薬品として、海外に  
2 おいて牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ  
3 類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。日本では動  
4 物用及びヒト用医薬品として承認されていない。

5 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：トマト、きゅうり等）及び  
6 インポートトレランス設定（レタス、いちご等）の要請がなされている。

7

## II. 安全性に係る試験の概要

アバメクチンはアベルメクチン B1a とアベルメクチン B1b の混合物であり、以下「アバメクチン」と表した場合は、これらの混合物を指す。

各種運命試験 [II.1~4] は、アベルメクチン B1a のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a」という。）、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 又は 23 位のいずれか 1 か所の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a」という。）、C5 位の水素を  $^3\text{H}$  で標識したもの（以下「 $^3\text{H}$ -B1a」という）及びアベルメクチン B1b のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアバメクチンの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。代謝物/分解物略称、検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験（ラット）

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a 又は [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b を 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与<sup>1</sup>し、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず投与 4~8 時間後までに  $C_{\text{max}}$  に達した。 $T_{1/2}$  は [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b より [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a で、また雄より雌でやや長くなる傾向が認められた。

また、Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）した際の血中濃度推移についても検討された。血中濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定（約 0.045  $\mu\text{g/g}$ ）となり、投与終了後には急速に減少し、投与終了から 1 日後には 0.02  $\mu\text{g/g}$  以下となった。（参照 4~6）

<sup>1</sup> 動物体内運命試験の溶媒は、アベルメクチン B1a についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 3/2(v/v)になる溶媒、また、アベルメクチン B1b についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 4/2(v/v)になる溶媒を用いた。

1 表 1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a				[abe-23- <sup>14</sup> C]B1b			
	0.5		5		0.5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	4	8	8	8	8	4	4	8
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.057	0.049	0.62	0.52	0.044	0.048	0.49	0.42
T <sub>1/2</sub> (hr)	19	24	26	35	9	13	14	21
AUC (hr・μg/g)	1.2	1.3	17.0	18.0	0.72	0.86	9.0	11.5

2  
3 **② 吸収率**

4 胆汁中排泄試験[1. (4)④]より得られた尿（ケージ洗浄液を含む）、胆汁及びカ  
5 ーカス<sup>2</sup>中の放射能の合計から算出された見かけの吸収率は、雄及び雌でそれぞ  
6 れ 11.7 及び 23.0%であった。一方、吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経  
7 由せずに消化管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  
8 T<sub>max</sub>時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、経口投与後  
9 に急速に吸収されることが示唆され、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全  
10 に吸収されると推測された。（参照 4）

11  
12 **(2) 分布**13 **① 単回経口投与**

14 Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量又は高用量  
15 で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

16 主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

17 投与量及び性別にかかわらず T<sub>max</sub>付近では副腎、肝臓、脾臓及び脂肪で放射能  
18 濃度が高く、投与 72 時間後には脂肪及び副腎の放射能濃度が高かった。

19 血中濃度推移検討試験[1. (1)①]の単回投与群において、投与 7 日後の主要組  
20 織中の残留放射能濃度を測定したところ、低用量群では、脂肪（0.065～0.164  
21 μg/g）、脾臓（0.007～0.033 μg/g）及び副腎（0.006～0.012 μg/g）で、高用量群  
22 でも、脂肪（0.95～1.56 μg/g）、脾臓（0.061～0.309 μg/g）及び副腎（0.066～  
23 0.160 μg/g）で、放射能濃度が高かった。（参照 4、5）

2 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

1 表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 72 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	副腎(1.05)、肝臓(0.879)、脂肪(0.777)、 膵臓(0.677)、腎臓(0.566)、甲状腺 (0.472)、心臓(0.437)、脾臓(0.363)、肺 (0.302)、骨格筋(0.253)、胸腺(0.248)、 血漿(0.124)、血液(0.075)	脂肪(0.114)、副腎(0.025)、甲状腺 (0.024)、肝臓(0.021)、膵臓(0.019)、 腎臓(0.018)、心臓(0.010)、胸腺 (0.010)、肺(0.009)、血漿(0.009)、 血液(0.002)
	雌	副腎(1.05)、膵臓(0.854)、肝臓(0.850)、 脂肪(0.730)、腎臓(0.534)、 甲状腺(0.479)、心臓(0.447)、脾臓 (0.416)、胸腺(0.325)、肺(0.319)、 卵巣(0.318)、骨格筋(0.247)、子宮 (0.160)、血漿(0.089)、血液(0.055)	脂肪(0.395)、副腎(0.118)、肝臓 (0.088)、膵臓(0.079)、甲状腺(0.058)、 腎臓(0.056)、卵巣(0.055)、脾臓 (0.046)、心臓(0.045)、肺(0.039)、胸 腺(0.036)、骨格筋(0.024)、子宮 (0.024)、骨(0.010)、血液(0.005)、 血漿(0.002)
5 mg/kg 体重	雄	副腎(10.3)、肝臓(9.42)、脂肪(9.40)、 膵臓(6.29)、甲状腺(4.98)、腎臓(4.96)、 心臓(4.37)、リンパ節(4.22)、肺(3.62)、 脾臓(3.29)、骨格筋(2.75)、胸腺(2.30)、 骨(1.16)、血漿(1.02)、血液(0.63)	脂肪(1.58)、副腎(0.330)、リンパ節 (0.286)、肝臓(0.264)、膵臓(0.232)、 腎臓(0.196)、甲状腺(0.152)、心臓 (0.130)、脾臓(0.103)肺(0.097)、胸腺 (0.088)、骨格筋(0.088)、精巣(0.046)、 骨(0.041)、血漿(0.031)、血液(0.021)
	雌	副腎(10.9)、肝臓(10.6)、脂肪(9.27)、 膵臓(7.59)、腎臓(5.30)、甲状腺(5.16)、 心臓(4.92)、リンパ節(4.86)、卵巣 (4.39)、脾臓(4.28)、肺(3.60)、胸腺 (3.31)、骨格筋(2.51)、子宮(1.89)、血 漿(1.01)、血液(0.62)	脂肪(5.25)、副腎(1.37)、肝臓(1.15)、 膵臓(1.12)、リンパ節(0.836)、卵巣 (0.759)、腎臓(0.689)、甲状腺(0.681)、 心臓(0.596)、胸腺(0.514)、脾臓 (0.466)、肺(0.453)、骨格筋(0.333)、 子宮(0.269)、骨(0.131)、血漿(0.108)、 血液(0.067)

2 <sup>1)</sup> T<sub>max</sub>付近：低用量群は投与 6 時間後、高用量群は投与 8 時間後

3  
4 ② 反復経口投与

5 Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で反復経口投与（1  
6 日 1 回、連続 14 日間投与）し、体内分布試験が実施された。

7 主要組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

8 投与開始 14 日後の放射能分布は、低用量単回投与時と類似していたが、2～4  
9 倍高い濃度であった。（参照 6）

10 表 3 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与開始 1 日後	投与開始 14 日後	投与終了 7 日後
脂肪(1.24)、副腎(0.40)、 肝臓(0.35)、膵臓(0.32)、 腎臓(0.22)、甲状腺(0.21)、 心臓(0.18)、脾臓(0.17)、 卵巣(0.17)、肺(0.13)、 胸腺(0.13)、筋肉(0.11)、 子宮(0.07)、血漿(0.04)、	脂肪(2.64)、副腎(0.78)、 膵臓(0.66)、肝臓(0.63)、 甲状腺(0.60)、心臓(0.33)、 腎臓(0.42)、脾臓(0.31)、 卵巣(0.31)、胸腺(0.26)、肺(0.24)、 筋肉(0.18)、子宮(0.12)、 血漿(0.07)、血液(0.043)	脂肪(0.473)、膵臓(0.044)、 甲状腺(0.038)、副腎(0.037)、 肝臓(0.024)、卵巣(0.023)、 脾臓(0.014)、腎臓(0.013)、 胸腺(0.012)、肺(0.010)、 心臓(0.008)、骨(0.006)、 筋肉(0.006)、子宮(0.004)、

血液(0.025)	血漿(0.001)、血液(0.0014)
-----------	----------------------

### ③ 単回静脈内投与

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 6 及び 24 時間後の放射能濃度は、経口投与と同様であり、経口投与後の吸収が速やかであることが示唆された。（参照 4）

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与 6 時間後	投与 24 時間後
大腸*(3.03)、盲腸*(2.84)、小腸*(1.82)、皮下脂肪(0.96)、腹腔内脂肪(0.89)、ハーダー腺(0.82)、肝臓(0.68)、膵臓(0.51)、唾液腺(0.49)、心臓(0.40)、腎臓(0.39)、胃(0.38)、脾臓(0.32)、骨髄(0.24)、胸腺(0.24)、筋肉(0.23)、肺(0.23)、血液(0.07)	大腸*(4.37)、盲腸*(2.11)、小腸*(1.08)、ハーダー腺(0.85)、腹腔内脂肪(0.81)、皮下脂肪(0.72)、肝臓(0.34)、腎臓(0.30)、膵臓(0.28)、唾液腺(0.25)、脾臓(0.23)、胃(0.23)、心臓(0.21)、骨髄(0.15)、胸腺(0.14)、肺(0.13)、筋肉(0.12)、血液(0.04)

注) ラジオルミノグラフィによって測定した

\*: 内容物を含む

### (3) 代謝

[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 又は[abe-23-<sup>14</sup>C]B1b の単回経口投与による排泄試験[1. (4)①]で得られた投与後 168 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4)④]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (2)①]で得られた高用量群の投与 8～72 時間後の脂肪及び筋肉を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物は表 5 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の代謝物パターンに、雌雄及び投与量による差は認められなかった。また、アベルメクチン B1a 及び B1b の代謝パターンも同じであると考えられた。

また、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a の反復経口投与による排泄試験[1. (4)②]の投与開始 20 日後までの尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在した。糞中では未変化のアベルメクチン B1a が一日投与量の約 40%存在したが、尿中にはアベルメクチン B1a は存在しなかった。そのほかに同定された代謝物はなかった。

ラットにおけるアベルメクチン B1a 及び B1b の主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられた。（参照 5～7）

1 表5 尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物(単回経口投与、%TAR)

標識体	投与量 <sup>1)</sup>	性別	試料	アバメクチン B1a 又は B1b	代謝物
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	0.5	雄	尿	—	[i](0.39)、[j](0.27)、[g](0.11)、[k](0.09)、 [n](0.08)、[m](0.01)
			糞	27.3	[h](19.3)、[j](12.5)、[i](7.5)、[k](6.6)、[g](5.7) [n](1.7)、[m](1.6)、[l](0.99)
		雌	尿	—	[i](0.17)、[g](0.09)、[j](0.06)、[n](0.05)、 [k](0.02)、[m]( $<0.01$ )
			糞	44.9	[h](23.1)、[g](4.8)、[i](4.6)、[j](4.2)、[k](2.2)、 [m](0.8)、[l](0.5)、[n](0.5)
	5	雄	尿	—	[i](0.41)、[j](0.37)、[k](0.17)、[g](0.15)、 [n](0.12)、[m](0.01)
			糞	24.9	[h](21.8)、[j](13.4)、[i](7.6)、[g](4.2)、[m](1.2)、 [l](0.95)
		雌	尿	—	[i](0.31)、[j](0.15)、[g](0.11)、[n](0.10)、 [k](0.06)、[m](0.01)
			糞	28.1	[h](27.0)、[j](9.1)、[k](5.8)、[i](4.8)、[g](2.8)、 [m](1.3)、[n](1.2)、[l](1.0)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1b	0.5	雄	尿	—	[g](2.6)、[j](0.49)、 9種類の未同定成分(それぞれ0.02~0.51)
			糞	14.1	[j](27.9)、[g](21.3)、[h](9.5)、 16種類の未同定成分(それぞれ0.2~3.0)
		雌	尿	—	[g](2.58)、[j](0.28)、 9種類の未同定成分(それぞれ0.01~0.13)
			糞	16.2	[j](21.2)、[g](18.7)、[h](14.2)、 16種類の未同定成分(それぞれ0.3~2.7)
	5	雄	尿	—	[g](2.24)、[j](0.70)、 8種類の未同定成分(それぞれ0.04~0.39)
			糞	9.2	[j](32.3)、[g](13.6)、[h](6.8)、 16種類の未同定成分(それぞれ0.2~5.2)
		雌	尿	—	[g](2.57)、[j](0.23)、 8種類の未同定成分(それぞれ0.02~0.37)
			糞	17.4	[j](21.0)、[g](20.6)、[h](14.1)、 16種類の未同定成分(それぞれ0.3~2.9)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	0.5	雄	尿	0.07 <sup>2)</sup>	[j](0.37)、[k](0.14)、[i](0.06)、[h](0.05) <sup>2)</sup> 、 [g](0.02)、[m](0.01)、[n](0.01)
			糞	57.2	[h](2.2)、[i](0.71)、[j](0.66)、[g](0.49)、 [k](0.22)、[n](0.13)、[l](0.06)、[m](0.06)
			胆汁	0.12	[k](1.20)、[j](0.78)、[h](0.38)、[m](0.20)、 [i](0.08)
		雌	尿	0.06 <sup>2)</sup>	[j](0.11)、[k](0.04)、[i](0.03)、[g](0.01)、 [h](0.01) <sup>2)</sup> 、[m](0.01)、[n](0.01)
			糞	22.9	[h](1.07)、[i](0.16)、[j](0.16)、[g](0.12)、 [k](0.11)、[m](0.05)、[n](0.05)、[l](0.04)

			胆汁	0.17	[k](0.56)、[j](0.38)、[h](0.27)、[m](0.15)、 [i](0.03)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	5	雄 + 雌	脂肪 <sup>3)</sup>	91.6	[h](1.7)、[g](0.55)、[i](0.54)、[m](0.33)
			筋肉 <sup>3)</sup>	71.8	[h](19.2)、[i](3.2)、[g](1.6)、[m](0.57)

1 - : 検出されず

2 1) mg/kg 体重

3 2) 糞由来のアベメクチン B1a 又は代謝物[h]が混入したと考えられる。

4 3) 組織中総残留放射能 (TRR) に対する割合(%)

#### 6 (4) 排泄

##### 7 ① 尿及び糞中排泄(単回経口投与)

8 Wistar ラット(一群雌雄各4匹)に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 又は[abe-23-<sup>14</sup>C]B1b  
9 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。

10 尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

11 標識位置、投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は投与後168時間で  
12 93%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、そのうち糞中に88.7~95.1%TARが排  
13 泄された。(参照4、5)

14 表6 尿及び糞中排泄率(単回経口投与、%TAR)

化合物	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a							
	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48時間	0.97	79.7	0.37	68.2	1.27	72.7	0.74	46.7
168時間	1.37	92.8	0.72	93.9	1.88	94.5	1.22	95.1
化合物	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1b							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48時間	4.57	89.5	3.59	78.6	4.11	84.6	3.15	66.7
168時間	4.86	93.2	3.91	90.8	4.34	88.7	4.09	92.5

16 注) 投与後168時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

##### 17 ② 尿及び糞中排泄(反復経口投与)

18 Wistar ラット(一群雌4匹)に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で反復経口投与(1  
19 日1回連続14日間投与)し、排泄試験が実施された。

20 投与開始後1~14日及び投与終了後1~6日(投与開始後15~20日)の尿及  
21 び糞中排泄率は表7に示されている。

22 投与放射能は投与終了6日後までに、尿及び糞中に97.2%TARが排泄された。

1 主に糞中に排泄され、尿中への排泄は 1%TAR 未満であった。（参照 6）

3 表 7 尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日	
	尿	糞
試料		
投与開始後 1～14 日	0.72	90.2
投与終了後 1～6 日	0.07	6.2
合計	0.79	96.4

4 注) 投与終了後 1～6 日の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

6 ③ 尿及び糞中排泄（単回静脈内投与）

7 Wistar ラット（一群雄 4 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で単回静脈内投与  
8 し、排泄試験が実施された。

9 投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。投与放射能  
10 は主に糞中に排泄された。（参照 4）

12 表 8 投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率（単回静脈内投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重	
	尿	糞
試料		
6 時間	0.12	0.01
24 時間	0.73	33.7

14 ④ 胆汁中排泄

15 胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に、  
16 [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

17 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率は表 9 に示さ  
18 れている。

19 胆汁中排泄率が雄及び雌でそれぞれ 4.39 及び 2.94%TAR と低いにもかかわらず、  
20 糞中に 90%以上が排泄されたことから、胆汁を経由しない消化管中への排泄、  
21 すなわち吸収された検体が血液により消化管へ運ばれ、膜輸送タンパクである P-  
22 糖タンパク（以下「ABCB1」という。）によりエネルギー依存的に排泄される経  
23 路が示唆され、主要排泄経路であると考えられた。[事務局修正]（参照 4）

24 【西川専門委員コメント】

以下にも P-糖タンパク（ABCB1）が繰り返し出てきますが、ABCB1 のみで良いの  
25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

【事務局より】

評価書全体を見直し、修正しました。

1 表 9 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率 (%TAR)

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日							
	雄				雌			
性別								
試料	尿	糞	胆汁	カーカス	尿	糞	胆汁	カーカス
48 時間	1.01*	66.0	4.39	6.31	0.70*	26.4	2.94	19.3

2 \*: ケージ洗浄液を含む

3  
4 2. 植物体内運命試験

## 5 (1) トマト

6 温室栽培のトマト(品種:Marmande)に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 25.4~27.1 g ai/ha  
7 の用量で、第 3 花序開花期から 7 日間隔で 5 回散布(標準処理区:総散布量 132  
8 g ai/ha)、又は 275~286 g ai/ha の用量で、第 3 花序開花期から 14 日間隔で 3  
9 回散布(過剰処理区:総散布量 842 g ai/ha)し、植物体内運命試験が実施された。10 両処理区とも、最終散布(標準処理区では 5 回目、過剰処理区では 3 回目)1、  
11 3、7、14 及び 28 日後に採取した葉及び果実を試料とした。標準処理区では 3 回  
12 目散布 1 時間後にも葉及び果実を採取した。

13 トマト試料中の主放射能分布は表 10 に示されている。

14 果実表面洗浄液中の放射能は、最終散布 1 時間後には果実全体の 84.5~  
15 90.8%TRR 存在したが、最終散布 28 日後には 76.6~85.8%TRR となった。16 両処理区で、いずれの試料中も未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b] (ア  
17 ベルメクチン B1a の 8,9-Z 異性体)を含む画分が主要成分であった。標準処理区  
18 では、最終散布 1 時間後の果実及び葉において、同画分がそれぞれ 68.7 及び  
19 75.2%TRR (0.14 及び 2.64 mg/kg) 存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ  
20 51.4 及び 33.6%TRR (0.07 及び 2.16 mg/kg) となった。過剰処理区では、最終  
21 散布 1 時間後の果実及び葉の画分は、それぞれ 83.1 及び 84.4%TRR (1.29 及び  
22 26.1 mg/kg) 存在したが、最終散布 28 日後にはそれぞれ 72.6 及び 50.5%TRR  
23 (0.42 及び 37.5 mg/kg) となった。24 両処理区の果実及び葉で、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]が同定された。最終散布  
25 28 日後の標準処理区において、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、果実中にはそれぞ  
26 れ 5.5、2.0、0.7 及び 1.0%TRR、葉中にはそれぞれ 4.9、2.8、1.2 及び 2.1%TRR  
27 であった。葉では、10%TRR を超える成分が 2 種類(それぞれ 20.5 及び  
28 14.8%TRR) 存在したが、同定されなかった。29 最終散布 28 日後の過剰処理区の果実及び葉においても、代謝物[c]、[d]、[h]  
30 及び[o]は、いずれも 4%TRR 未満であった。葉では、10.3%TRR を占める成分が  
31 存在したが、同定されなかった。(参照 8)

32

1 表 10 トマト試料中の放射能分布 (mg/kg)

処理区：総散布量	標準処理区：132 g ai/ha				過剰処理区：842 g ai/ha			
試料	果実			葉 (mg/kg)	果実			葉 (mg/kg)
	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)		全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	
3 回目散布 1 時間後	0.314	95.3	5.7	3.87	/	/	/	/
最終散布 1 時間後	0.205	84.5	14.5	3.50	1.56	90.8	9.2	31.0
7 日後	0.195	81.0	18.4	6.59	1.72	93.7	6.3	23.8
28 日後	0.127	76.6	21.1	6.42	0.57	85.8	14.3	74.2

2 注) 残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度

3 果実表面：表面洗浄液中の放射能 (%TRR)

4 果実内部：洗浄後の果実における抽出性+非抽出性放射能 (%TRR)

5 /：試料採取せず

6

## 7 (2) セルリー

8 セルリー（品種不明、移植時草丈約 15 cm）に、 $^3\text{H}$ -B1a 又は[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a を、  
9 移植 3 週間後から 7 日間隔で 4 回（未成熟区）、又は移植 5 週間後から 7 日間隔  
10 で 10 回（成熟区）散布し、植物体内運命試験が実施された。

11 散布量、処理時期及び試料採取時期は表 11 に示されている。それぞれの採取  
12 時期に採取した茎及び葉を試料とした。

13

14 表 11 散布量、処理時期及び試料採取時期

処理区及び処理時期	標識体、処理量	試料採取時期
未成熟区： 移植 3 週間後から 4 回	$^3\text{H}$ -B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}$ -B1a：112 g ai/ha	最終処理 7、14、29、43 日後
	[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、14 日後
成熟区： 移植 5 週間後から 10 回	$^3\text{H}$ -B1a：11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}$ -B1a：112 g ai/ha	最終処理 1、3、7、15、22 日後
	[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a：17 g ai/ha	最終処理直後、7 日後

15

16 セルリー試料中放射能分布は表 12 に示されている。

17 いずれの試料中においても、放射能は 4%TRR 未満であった。他の植物を用い  
18 た植物体内運命試験においても同様の傾向が認められ、散布したアベルメクチン  
19 B1a が急速に代謝を受け、生成した揮発性成分が消失したためと考えられた。い  
20 ずれの処理区でも、葉及び茎試料中の放射能は経時的に減少した。

21 各試料中には未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]が存在した。

22 未成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉で 63.4～  
23 72.4%TRR、茎で 53.1～76.8%TRR 存在したが、処理 14 日後の葉及び茎ではそ  
24 れぞれ 11.0～17.5 及び 21.7～30.5%TRR と減少した。代謝物[b]は、処理直後の

1 葉及び茎で、それぞれ 5.1～10.5 及び 0.7～10.9%TRR、処理 14 日後の葉及び茎  
 2 で、それぞれ 3.1～3.8 及び 3.7～4.6%TRR であった。処理 14 日後の葉及び茎で  
 3 は、それぞれ 34.1～43.3 及び 27.4～37.8%TRR の放射能が、極性画分に存在し  
 4 た。

5 成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉及び茎で 10.8～28.4  
 6 及び 23.9～48.2%TRR 存在したが、処理 7 日後の葉及び茎ではそれぞれ 5.7～9.5  
 7 及び 11.5～35.8%TRR であった。処理 7 日後の葉及び茎では、それぞれ 40.9～  
 8 45.4 及び 25.5～44.7%TRR の放射能が極性画分に存在した。未成熟区と同様、  
 9 茎より葉で極性画分の存在比が多いのは、葉における光暴露量が多いため、アベ  
 10 ルメクチン B1a が光分解されたことによるものと考えられた。成熟区においては、  
 11 代謝物[b]は処理直後の葉及び茎でそれぞれ 2.8～3.8 及び 2.3～5.4%TRR、処理 7  
 12 日後の葉及び茎でそれぞれ 1.2～1.8 及び 2.3～4.4%TRR であった。

13 成熟処理区の  $^3\text{H}$ -B1a : 112 g ai/ha 処理区で、茎及び葉の中極性画分をさらに  
 14 分析した結果、代謝物[d]及び未同定成分の少なくとも 6 種類が存在したが、代謝  
 15 物[d]は 10%TRR 以下であった。（参照 9）

16  
17 表 12 セルリー試料中放射能分布 (mg/kg)

処理区	未成熟区					
	$^3\text{H}$ -B1a				[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a	
標識体						
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	2.74(1.3)	0.550(0.3)	26.8(1.4)	6.44(0.3)	9.57(1.7)	1.15(0.2)
14 日後	0.200(0.4)	0.061(0.1)	2.69(0.3)	0.851(0.1)	0.519(0.5)	0.142(0.1)
43 日後	0.012(0.2)	0.004(0.1)	0.097(0.2)	0.022(0.1)		
処理区	成熟区					
標識体	$^3\text{H}$ -B1a				[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	0.196(1.9)	0.029(0.6)	2.14(2.6)	0.400(1.0)	0.514(3.55)	0.037(0.6)
7 日後	0.096(1.6)	0.008(0.3)	1.13(1.4)	0.238(0.7)	0.197(1.5)	0.020(0.3)
22 日後	0.045(0.8)	0.005(0.2)	0.458(0.7)	0.051(0.2)		

18 注) 残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度

19 ( ) 内は%TRR / : 試料採取せず

20  
21 (3) わた（葉面塗布）

22 わた（品種：Deltapin213）に、[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a を 100  $\mu\text{g}$ /葉の処理量で葉面塗布  
 23 し、塗布直後、1/4、1、2、4 及び 8 日後に採取した葉を試料として、植物体内運  
 24 命試験が実施された。

25 わたの葉における放射能分布は表 13 に示されている。

1  
2

表 13 わたの葉における放射能分布 (%TAR)

試料	表面洗浄液		抽出液		非抽出性放射能
	全放射能	アベルメクチン B1a	全放射能	アベルメクチン B1a	
処理直後	99.7	99.2/99.4	0.6	0.4/0.6	0.1
1 日後	82.7	36.4/41.0	8.6	4.6/5.7	6.3
8 日後	19.3	1.0/1.7	15.9	2.6/3.0	23.1

3 注)アベルメクチン B1a は分析方法の異なる 2 種類の値があるため、その両方を/で区切って示した。

4  
5  
6  
7  
8  
9

表面洗浄液及び抽出液中では表 13 に示されている未変化のアベルメクチン B1a のほか、代謝物[b]が存在した。代謝物[b]は、表面洗浄液中では処理 1/4 日後に 7.0%TAR 存在したが、処理 8 日後には 0.1%TAR に減少した。抽出液中では 0.3~0.8%TAR 存在した。（参照 10）

## 10 (4) わた（植物体散布）

11 わた（品種：試験①では Deltapin213、試験②では Deltapin41）に、[abe-<sup>14</sup>C]B1a  
12 を散布し、植物体内運命試験が実施された。13 処理濃度、散布量及び試料採取時期は表 14 に示されている。それぞれの時期  
14 に採取した根、幹、葉、包葉/萼、種子全体及び綿毛を試料とした。15  
16

表 14 処理濃度、散布量及び試料採取時期

試験	処理量	処理時期	試料採取時期
①	20 g ai/ha	結実期から 7 日間隔で 2 回	成熟期
②	22.4 g ai/ha	発芽から 40、90 及び 140 日後	最終処理 20 日後
	224 g ai/ha		

17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

わた試料中残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各試料から放射能が検出され、散布後の移行が認められた。種子の放射能濃度は、試験①で 50 µg/kg、試験②の 22.4 g ai/ha 処理区及び 224 g ai/ha 処理区でそれぞれ 10.0 及び 85 µg/kg であった。

いずれの処理区の種子中にも、未変化のアベルメクチン B1a は検出されなかった。また、種子中のパルミチン酸、リノール酸等の脂肪酸から放射能が検出され、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれることが示唆された。（参照 10）

1 表 15 わた試料中残留放射能濃度 (μg/kg)

試験	処理量	根	幹	葉	包葉/萼	種子	綿毛
①	20 g ai/ha×2 回	25	70	396	228	50	37
②	22.4 g ai/ha×3 回	5.5	12.5	46.4	11.9	10.0	43.5
	224 g ai/ha×3 回	107	169	404	97	85	750

2

## 3 (5) かんきつ

4 ネーブルオレンジ、レモン及びグレープフルーツの果実表面に[abe-<sup>14</sup>C]B1a<sup>3</sup>  
5 を 1 回塗布し、塗布当日並びに 1、2、4、8 及び 12 週後に採取した果実を試料と  
6 して、植物体内運命試験が実施された。

7 塗布量及び処理果実の状況は表 16 に示されている。

8

9

表 16 塗布量及び処理果実の状況

試験対象	塗布量	処理果実の状況
ネーブルオレンジ	4 μg/果実	成熟
	40 μg/果実	
レモン	4 μg/果実	緑色（採取時成熟）
グレープフルーツ	4 μg/果実	未成熟

10

11 かんきつ試料中放射能分布は表 17 に示されている。塗布当日は 98%TRR 以上  
12 の放射能が果実表面洗浄液中に存在したが、時間の経過とともに果皮中の放射能  
13 が増加した。果肉への移行は少量であった。

14 いずれの処理区でも、果実表面洗浄液中及び果皮の抽出物中には、未変化のア  
15 ベルメクチン B1a 及び代謝物[b]のみが同定された。塗布直後の果実表面洗浄液  
16 中には、未変化のアベルメクチン B1a が 82.5～88.7%TRR 存在したが、処理 12  
17 週後には 0.2～6.7%TRR であった。果皮抽出物中の未変化のアベルメクチン B1a  
18 は最大で 8.1%TRR であった。代謝物[b]は、いずれの試料中も 10%TRR 未満で  
19 あった。（参照 11）

20

21

<sup>3</sup> 本試験では、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 及び 23 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したものを用了。

1 表 17 かんきつ試料中放射能分布（%TRR）

試料	ネーブルオレンジ（4 µg/果実）			レモン（4 µg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.6	1.3	0	100	0	0
4 週後	52.3	40.6	7.1	28.8	58.1	13.1
12 週後	36.3	55.2	8.5	6.7	84.1	9.3
試料	グレープフルーツ（4 µg/果実）			ネーブルオレンジ（40 µg/果実）		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.4	1.7	0	98.6	1.4	0
4 週後	43.7	43.8	12.5	73.9	23.0	3.0
12 週後	32.7	58.8	8.6	40.9	54.7	4.3

2 注) 果実表面：果実表面洗浄液中の放射能

3 %TRR：果実表面、果皮及び果肉の残留放射能の合計を 100%としたときの割合

4  
5 植物中での主要代謝経路としては、トマトではアベルメクチン B1a から異性化に  
6 より代謝物[b]、ヒドロキシル化により代謝物[d]、脱メチル化により代謝物[h]がそ  
7 れぞれ生じ、さらに代謝物[d]から酸化により代謝物[c]が生成され、また、マクロ  
8 ライド骨格が開裂し、スピロ環含有化合物の代謝物[o]も生成された。セルリーでは  
9 異性体[b]及びヒドロキシル体[d]の生成後、わた及びかんきつでは異性体[b]の生成  
10 後に、それぞれ低分子化合物になり、最終的には植物中の成分に同化する経路が考  
11 えられた。

12  
13 **3. 土壌中運命試験**14 **(1) 好氣的土壌中運命試験**

15 [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を、壤土（スイス）に 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、  
16 20±2℃、暗条件で 365 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施さ  
17 れた。

18 土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、処理 365 日後（試験終了時）に  
19 は 30.6%TAR となった。試験終了時の非抽出性放射能は、33.9%TAR であり、  
20 また <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が試験終了時まで 27.6%TAR 発生した。

21 未変化のアベルメクチン B1a は、処理直後の 97.9%TAR から、試験終了時に  
22 は 1.4%TAR まで減少した。分解物としては[c]、[d]、[e]及び[f]が同定され、分解  
23 物[c]及び[d]は処理 28 日後にそれぞれ最大 10.3 及び 15.7%TAR となった。分解  
24 物[e]は処理 168 日後に最大 8.5%TAR、分解物[f]は処理 90 日後に最大 9.3%TAR  
25 存在した。そのほか多くの成分が存在したが、いずれも 4.1%TAR 以下であった。

26 アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期は表 18 に示されている。（参照  
27 12）

1 表 18 アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期

	アベルメクチン	分解物			
	B1a	[c]	[d]	[e]	[f]
推定半減期(日)	18.0	32.5	35.4	83.3	105

2

## 3 (2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

4 壤土（スイス）に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20  
5 ±2°C、暗条件で好氣的に 27 日間インキュベートし、水を加えて湛水した後、窒  
6 素を通気して嫌氣的条件とし、さらに 120 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣  
7 的湛水土壤中運命試験が実施された。

8 土壤より抽出された放射能は、湛水状態開始直後は 83.5%TAR であったが、試  
9 験終了時（湛水状態開始 120 日後）には 67.2%TAR まで減少した。土壤の非抽  
10 出性放射能は湛水状態開始直後に 12.4%TAR であったが、試験終了時には  
11 28.4%TAR であった。試験終了時の水層中放射能は 4.3%TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>  
12 は、好氣条件終了時に 2.0%TAR 発生しており、嫌氣条件下ではほとんど発生量  
13 は増えなかった。

14 未変化のアベルメクチン B1a は、湛水状態開始直後には水層及び土壤中でそれ  
15 ぞれ 1.5 及び 30.6%TAR であったが、緩慢に減少し、試験終了時には水層及び土  
16 壤中でそれぞれ 0.2 及び 15.4%TAR であった。分解物は[c]、[d]、[e]及び[f]が存  
17 在し、分解物[c]は湛水 14 日後に土壤で最大 9.9%TAR 存在したが、試験終了時  
18 には土壤中 4.9%TAR であった。分解物[d]、[e]及び[f]は湛水状態開始直後に土  
19 壤中での最大値を示し、それぞれ 14.2、2.8 及び 4.4%TAR であった。そのほか  
20 未同定の成分が多数存在したが、いずれも 5%TAR 未満であった。

21 嫌氣的湛水土壤中におけるアベルメクチン B1a、分解物[c]及び[d]の推定半減期  
22 は、それぞれ 276、122 及び 270 日と算出された。（参照 12）

23

24 土壤中における主要分解経路としては、好氣的条件下では、アベルメクチン B1a  
25 は速やかに分解し、ヒドロキシル化により分解物[d]、酸化により分解物[c]が生じ  
26 る。さらにヒドロキシル化して、最終的には CO<sub>2</sub>及び結合残留物になった。嫌氣  
27 的条件下ではゆっくり分解し、最終的には結合残留物になる経路が考えられた。

28

## 29 (3) 土壤吸脱着試験①

30 5 種類の海外土壤 [壤質砂土（ドイツ及びスイス）、砂壤土、壤土/シルト質壤  
31 土及びシルト質壤土（いずれもスイス）] を用いて、アベルメクチン B1a の土壤  
32 吸脱着試験が実施された。

33 Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 76.8~334 であり、有機炭素含有率により補正  
34 した吸着係数  $K_{adsoc}$  は 5,700~7,890 であった。また、脱着係数  $K_{des}$  は、第 1 回

1 脱着試験で 72.1~380、第 2 回試験で 87.0~362、有機炭素含有率により補正し  
2 た脱着係数  $K^{\text{desoc}}$  は、第 1 回試験で 5,640~7,590、第 2 回試験で 6,670~8,880  
3 であった。（参照 13）

#### 4 (4) 土壌吸脱着試験②

4 砂壤土(群馬)を用いて、アバメクチン B1a の土壌吸脱着試験が実施された。  
5 Freundlich の吸着係数  $K^{\text{ads}}$  は 36.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数  
6  $K^{\text{adsoc}}$  は 1,670 であった。また、脱着係数  $K^{\text{des}}$  は 92.7、有機炭素含有率により補  
7 正した脱着係数  $K^{\text{desoc}}$  は、4,250 であった。（参照 14）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

11 pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び  
12 pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.11 mg/L となるよ  
13 うに添加し、50°C、暗条件で 7 日間インキュベートし、加水分解試験（予備試験）  
14 が実施された。

15 pH 4、5 及び 7 では、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a の分解は認められなかったため、25°C  
16 に換算した場合 1 年以上安定であると推定された。pH 9 では、試験開始時に  
17 [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a が 95.2%TAR 存在したが、7 日後には 58.9%TAR となった。

18 pH 9 の滅菌緩衝液に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.11 mg/L となるように添加し、25°C  
19 で 36 日、50°C で 25 日、60°C で 11 日間、暗条件でインキュベートする加水分解  
20 試験（本試験）が実施された。

21 pH 9、25°C で、試験開始 32 日後に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a は 89.3%TAR となり、推  
22 定半減期は 213 日と算出された。

23 分解物として、[p]、[q]及び[r]が検出された。分解物[p]は、25、50 及び 60°C  
24 でそれぞれ最大 6.7、24.6 及び 25.4%TAR 存在した。分解物[q]及び[r]は、25 及  
25 び 50°C では 1.5%TAR 以下であったが、60°C では分解物[q]が最大 17.5%TAR、  
26 分解物[r]が最大 15.6%TAR 存在した。（参照 15）

#### (2) 水中光分解試験（緩衝液）

27 pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.1 mg/L となるように添加し、  
28 24.7±0.7°C でキセノン光（光強度：38.8 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290 nm 未満をカッ  
29 ト）を 37.5 日間照射（12 時間ごとに明暗を切り替え）し、水中光分解試験が実  
30 施された。

31 [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a は、試験終了時に 1.6%TAR に減少した。分解物として、[b]  
32 が照射 13 時間後に最大 8.2%TAR 存在したが、その後減少し、照射 12 日後には  
33 検出されなくなった。分解物[c]は照射 18 日後に最大で 5.6%TAR 存在した。暗  
34 所では[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a は安定であった。

1 アベルメクチン B1a の推定半減期は 24 時間、東京における春の太陽光換算で  
2 5.0 日と算出された。また分解物[b]の推定半減期は 41.4 時間、東京における春の  
3 太陽光換算で 8.6 日と算出された。（参照 16）

### 4 5 (3) 水中光分解試験（自然水）

6 滅菌自然水（池水、採取地：英国、pH 7.37）に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.53～0.55  
7 mg/L となるように添加し、25.2℃でキセノン光（光強度：21.0～21.2 W/m<sup>2</sup>、測  
8 定波長：290 nm 未満をカット）を 41.5 日間連続照射し、水中光分解試験が実施  
9 された。

10 [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a は、試験終了時には 17.3%TAR に減少していた。分解物とし  
11 て[b]が、照射 14 日後に最大 9.2%TAR 存在し、試験終了時に 3.0%TAR となっ  
12 た。

13 アベルメクチン B1a の推定半減期は、東京における春の太陽光換算で 39.8 日  
14 と算出された。（参照 17）

15  
16 水中分解経路としては、アベルメクチン B1a がエピメリ化し異性体[p]、又は  
17 マクロライド骨格が開裂して生成したジヒドロキシ化合物[q]を経て分解物[r]が  
18 生成された。光分解においては、酸化物[c]又は異性体[b]を経て、多くのマイナー  
19 化合物に分解され、最終的には無機化される経路が考えられた。

## 20 21 5. 土壌残留試験

22 火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、アバメクチン、  
23 分解物[b]、[c]、[d]、[e]及び[f]を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び  
24 ほ場）が実施された。

25 結果は表 19 に示されている。（参照 18）

26  
27 表 19 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			アバメクチン	アバメクチン ＋分解物合計
容器内 試験	0.25 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21	24
		沖積土・埴壤土	45	64
ほ場試験	252 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	8
		沖積土・埴壤土	5	5

28 \*：容器内試験で標準品、ほ場試験で乳剤を使用

## 29 30 6. 作物残留試験

31 国内において、果実、野菜等を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代

1 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。

2 結果は別紙 3 に示されている。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]の  
3 含量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であ  
4 った。（参照 19）

5 海外において、野菜、果物等を用いてアベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝  
6 物[b]及び[s]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

7 結果は別紙 4 に示されている。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及  
8 び[s]の合計の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.076 mg/kg であ  
9 った。（参照 89～102）

11 別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アバメクチン（アベルメクチン B1a 及  
12 び B1b）並びに代謝物[b]を暴露評価対象物質として、国内で栽培される農産物から  
13 摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 5 参照）。

14 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアバメクチン（アベルメ  
15 クチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]の含量が最大の残留を示す使用条件で、全  
16 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  
17 下に行った。

19 表 20 食品中より摂取されるアバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）  
20 並びに代謝物[b]（含量）の推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1kg)	小児 (1～6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:56.1kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	6.92	2.30	5.54	9.01

## 22 7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験

### 23 (1) 薬物動態試験（牛、皮下投与）

24 牛（12 頭）に、 $^3\text{H}$  標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、薬  
25 物動態試験が実施された。 $C_{\text{max}}$ は投与 1 及び 2 日後に見られ、約 0.09 mg/L であ  
26 った。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿における  $T_{1/2}$ はそれぞれ、4.6、5.7、5.6、  
27 8.1 及び 4.7 日であった。約 50%TAR が投与後 7 日以内の糞中に、1～2%TAR が  
28 尿中に排泄された。

29 肝臓では、親化合物であるアベルメクチン B1a が、と殺時点にかかわらず 34  
30 ～61%TRR を占めた。脂肪では、アベルメクチン B1a の濃度は投与 7 日後の  
31 52%TRR から 21 日後の 25%TRR へと減少した。アベルメクチン B1b は、肝臓  
32 では 1～5%TRR、脂肪では 0.5～5%TRR を占めた。

33 親化合物に加え、肝臓中及びコレステロールエステラーゼ処理した脂肪中の主  
34 要非極性代謝画分から代謝物[g]が同定された。（参照 85、86）

1  
2 牛に、<sup>3</sup>H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、総残留放射能  
3 及びアバメクチンの消失が調べられた。

4 投与後いずれの時点においても、肝臓及び脂肪中の総残留物は、腎臓及び筋肉  
5 中よりも有意に高かった。親化合物であるアベルメクチン B1a が、調べた全ての  
6 組織中総残留物における主要なものであった。従って、肝臓及び脂肪が標的組織  
7 と考えられ、アベルメクチン B1a が残留マーカーになると考えられた。投与 7～  
8 21 日後の間、総残留物に対する残留マーカーの割合は、肝臓で 0.55～0.36、脂  
9 肪で 0.65～0.20、筋肉で 0.74～0.51、腎臓で 0.48～0.24 の範囲であった。（参  
10 照 86）

## 11 12 (2) 残留試験（牛）

### 13 ① 経口投与（乳汁）

14 泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に、アバメクチンを 0.01、0.03 及び 0.1  
15 ppm の混餌濃度相当の用量でゼラチンカプセルにより 28 日間経口投与し、残留  
16 試験が実施された。試験期間中を通じて乳汁を採取し、最終投与 1 日後に組織を  
17 採取した。

18 肝臓及び脂肪中の残留濃度は他の組織よりも高かった。投与開始 1、2、3、5、  
19 7、14 及び 28 日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始 2、  
20 3 及び 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）、7 日後（0.001、0.002 及び 0.001 mg/L）、  
21 14 日後（0.001、0.002 及び 0.004 mg/L）、28 日後（3 頭、0.001 mg/L）並びに  
22 中用量群の投与 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）で検出されたが、それ以外の投与量  
23 及び採取時間ではほとんど検出されなかった（<0.0005 mg/L）。（参照 87）

### 24 25 ② 皮下投与

26 牛（12 頭）に、<sup>3</sup>H 標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残  
27 留試験が実施された。投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中の総放射能を測定し  
28 た。

29 結果は表 21 に示されている。投与 7～35 日後の腎臓、肝臓及び筋肉中の残留  
30 物の消失速度は全て類似していた。投与部位筋肉以外では、肝臓で投与 7 及び 14  
31 日後に最高残留濃度を示した。投与 21 日後までに肝臓の平均残留濃度は、脂肪  
32 よりも低くなった。投与部位筋肉では、投与 7 日後に最高残留濃度となり、最も  
33 早い消失速度を示した。（参照 85）

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

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

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

4  
5 雄の子牛（一群 5 頭及び対照群 1 頭）に、アバメクチンを 0.2 又は 0.4 mg/kg  
6 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。0.2 mg/kg 体重投与群は投与 42  
7 及び 49 日後、0.4 mg/kg 体重投与群は投与 49 日後の大網脂肪及び肝臓中におけ  
8 るアバメクチン濃度を測定した。

9 いずれの時点においても、定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。（参照 87）

10  
11 去勢牛及び雌牛（一群雌雄各 6 頭及び対照群雌雄各 3 頭）に、アバメクチンを  
12 0.2 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 21、28、35、42、  
13 49 及び 56 日後に組織を採取した。

14 結果は表 22 に示されている。肝臓及び投与部位の平均残留濃度は、投与 49 日  
15 後までに検出限界未満に低下した。（参照 85）

17 表 22 牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

投与量	0.2 mg/kg 体重				
投与後日数	21	28	35	42	49
肝臓	53	14	9	2	<1
脂肪	78	13	5	2	NA
筋肉	6	2	1	<1	NA
腎臓	13	4	2	1	NA
投与部位筋肉	5,200	2,000	550	2	<1

18 検出限界：1  $\mu\text{g}/\text{kg}$

19 NA：分析せず

20  
21 牛（一群 5 頭）に、アバメクチンを約 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留  
22 試験が実施された。投与 5、10、15、20、25 及び 35 日後の各組織中アベルメク  
23 チン B1a 濃度を測定した。

24 結果は表 23 に示されている。（参照 85）

1 表 23 牛における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (µg/kg)

投与量	約 0.3 mg/kg 体重					
	5	10	15	20	25	35
投与後日数	5	10	15	20	25	35
肝臓	310	210	110	30	7	16
脂肪	320	130	73	30	4	12
筋肉	27	NA	8	3	<1	2
腎臓	NA	NA	36	9	2	6
投与部位筋肉	21,000	3,300	5,400	800	1,600	570

2 検出限界：1 µg/kg

3 NA：分析せず

4  
5 **③ 外皮塗布（ポアオン）投与（乳汁）**6 牛（フリージアン種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポ  
7 アオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、乳汁中の  
8 残留試験が実施された。9 投与 2 日後の乳汁から、最大 0.023 mg/kg のアバメクチン残留が見られたが、  
10 投与 14 日後では検出限界（0.001 mg/kg）未満まで低下した。（参照 90）11  
12 泌乳牛（ジャージー種、一群 6 頭及び対照群 1 頭）の背部に、アバメクチン（ポ  
13 アオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重でポアオン投与し、乳汁中の残留試験が実施さ  
14 れた。15 投与 1 日後の乳汁から、最大 0.014 mg/kg のアバメクチン残留が見られ、その  
16 後投与 4 日後には定量限界（0.003 mg/kg）近傍まで低下した。（参照 87）17  
18 **（3）薬物動態試験（山羊）**19 山羊（動物数不明）に、<sup>3</sup>H 標識アベルメクチンを 0.005、0.05 及び 1.0 mg/kg  
20 体重/日でゼラチンカプセルにより 10 日間経口投与し、薬物動態試験が実施され  
21 た。

22 糞中から 80～99%TAR、尿中から 0.1～0.6%TAR が回収された。

23 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、残留が肝臓で最も高く（最大 98 µg/kg）、次に  
24 脂肪（最大 50 µg/kg）、腎臓及び心臓（最大 23 µg/kg）並びに乳腺（最大 13 µg/kg）  
25 であった。乳汁中の残留は、投与 4 日後で定常状態となり、1.0 mg/kg 体重/日投  
26 与群で約 2.3 µg/kg であった。27 アベルメクチン B1a の割合は、肝臓で 76%、腎臓、筋肉及び脂肪で 99%であ  
28 った。主な代謝物は[g]で、親化合物に反比例して存在していた。（参照 87）29  
30 **（4）薬物動態試験及び残留試験（羊）**31 羊（雌雄各 1 頭）に、<sup>3</sup>H 標識アベルメクチン B1a を 286 µg/kg 体重で単回経

1 口投与し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を投与 14 日後まで採取  
2 した。

3 また、別の 2 頭（雌雄各 1 頭）に  $^3\text{H}$  標識アバメクチンを  $286 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重で単  
4 回経口投与し、血液、尿及び糞を投与 7 日後まで採取した。

5 両試験の結果は表 24 に示されている。両試験では、排泄はほぼ完全に糞中を  
6 介して行われ、0.5%TAR 未満が尿から回収された。（参照 88）

7  
8 表 24 羊における単回経口投与後の各パラメータ

投与物質	$^3\text{H}$ 標識アベルメクチン B1a		$^3\text{H}$ 標識アバメクチン	
投与量	286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	34	28	47	67
$T_{\max}$ (hr)	24	12	36	24
$T_{1/2}$ (hr)	53	57	88	49

9  
10 羊（雌雄）に、 $^3\text{H}$  標識アバメクチンを  $286 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重で単回経口投与し、残留  
11 試験が実施された。投与 3、7、10 及び 14 日後における肝臓、脂肪、筋肉及び腎  
12 臓中濃度を測定した。

13 結果は表 25 に示されている。（参照 88）

14  
15 表 25 羊における単回経口投与後の各組織中残留濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

投与量	286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	374	116	33	19
脂肪	354	141	41	35
筋肉	42	14	ND	ND
腎臓	105	41	11	7

16 ND：検出されず

17  
18 本試験において、組織中残留物について代謝物を調べた。

19 筋肉及び脂肪中では、残留物のほとんど全てがアベルメクチン B1a として存在  
20 しており、代謝物の存在を示す証明はなかった。しかしながら、肝臓及び腎臓で  
21 は、同定されていない極性代謝物の存在が示された。投与 3 及び 7 日後の肝臓及  
22 び腎臓中の残留物の主要な化合物は、アベルメクチン B1a であることが示された。  
23 （参照 88）

24 さらに、各試料について、アベルメクチン B1a の残留濃度を分析した。

25 結果は表 26 に示されている。（参照 88）

26

1 表 26 羊における単回経口投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (µg/kg)

投与量	286 µg/kg 体重			
	3	7	10	14
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	226 (60)	56 (50)	<LOQ~31 (58)	
脂肪	307 (88)	116 (93)	27	
筋肉	37 (88)	<LOQ~21(93)		
腎臓	74 (71)	<LOQ~50 (75)		

2 ( ) は TRR%

3 定量限界 (LOQ) : 10 µg/kg (肝臓、筋肉及び腎臓)、5 µg/kg (脂肪)

4

## 5 (5) 残留試験 (豚)

6 離乳豚 (一群 5 頭) に、アバメクチン (市販製剤) を常用量 (0.3 mg/kg 体重)  
7 で、別の離乳豚 (一群 3 頭) に 2 倍量 (0.6 mg/kg 体重) で単回皮下投与し、残  
8 留試験が実施された。常用量投与群は投与 14、21、28 及び 35 日後に、2 倍量投  
9 与群は投与 28 日後に組織を採取し、アベルメクチン B1a 濃度を分析した。

10 結果は表 27 に示されている。(参照 87)

11

12 表 27 豚における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (mg/kg)

投与量	常用量				2 倍量
	14	21	28	35	28
投与後日数	14	21	28	35	28
頭数	5	5	5	5	3
肝臓	<LOQ (3)、 0.0061、0.0035	<LOQ (2)、LOQ、 0.0033、0.0054	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
脂肪	<LOQ (2)、0.0052、 0.0051、0.0033	<LOQ (3)、 0.0032、0.0055	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
筋肉	<LOQ (4)、0.0026	<LOQ (4)、LOQ	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
腎臓	<LOQ (3)、0.0056、 0.0021	<LOQ (4)、0.0021	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)

13 定量限界 (LOQ) : 0.003 mg/kg (脂肪及び肝臓)、0.002 mg/kg (腎臓及び筋肉)

14 ( ) 内は頭数

15

## 16 8. 一般薬理試験

17 ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されてい  
18 る。(参照 20)

19

20

1

表 28 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 [Irwin 法]	Wistar Hannover ラット	雄 5	0、0.5、1.5、 4、6 (経口)	1.5	4	投与後 1～24 時 間： 6 mg/kg 体重 ・脊椎の上方彎曲 4 mg/kg 体重以上 ・開脚反射の低下
	体温						6
呼吸器系	呼吸数 一回換気量 分時拍出量	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	—	影響なし
循環器系	血圧 心拍数 心電図	ビーグル 犬	雄 4	0、0.25、0.5、 1.0 (カプセル経 口)	6	—	影響なし
腎機能	尿量、 ナトリウム、 カリウム、 Cre、pH	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	—	影響なし

2 注) ・検体はアバメクチン原体をゴマ油に懸濁したものを経口投与した。

3 ・—：最小作用量が設定できない

4

5 **9. 急性毒性試験**6 **(1) 急性毒性試験（原体）**7 アバメクチン原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施さ  
8 れた。結果は表 29 に示されている。9 アバメクチンは脂溶性が高く、水にほとんど溶けないため、ゴマ油に溶解して  
10 投与した場合と、蒸留水又はメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した場合と  
11 では、投与後の吸収量が異なり、これが毒性発現の程度に大きく影響するものと  
12 推測された。（参照 21～29）

13

14

1

表29 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹 <sup>1)</sup>	232	214	投与量：20～500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重 ・雄： 呼吸困難、口の周囲の赤色汚れ、強直性痙攣、冷感 ・雌：円背位、過敏 275 mg/kg 体重以上 ・雄：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、泌尿生殖器周囲の湿潤、口の周囲の湿潤、削瘦、虚脱、円背位 ・雌：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、呼吸困難、削瘦、虚脱、冷感、散瞳、口の周囲の湿潤 100 mg/kg 体重以下 ・雌雄とも影響なし  雌雄：275 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>2)</sup>	8.7	12.8	投与量：6.67～33.8 mg/kg 体重 6.67 mg/kg 体重以上 ・雌雄：歩行失調、振戦  雄：6.67 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌 10 匹 妊娠雌 12 匹 <sup>2)</sup>		非妊娠：41.3 妊娠：19.0	投与量：5～80 mg/kg 体重 10 mg/kg 体重以上 ・妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失  非妊娠マウス：5 mg/kg 体重以上で死亡例 妊娠マウス：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌及び妊娠雌各 20 匹 <sup>2)</sup>		非妊娠：15.0 妊娠：11.8	投与量：5～80 mg/kg 体重 20 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：活動性低下、失調性歩行 ・妊娠：立ち直り反射消失、活動性低下 10 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 ・妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐  非妊娠マウス及び妊娠マウス： 5 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雄雌各 5 匹	>330	>330	軽度の振戦、歩行失調、活動性低下 死亡例なし

	NZW ウサギ 雌雄計 40 匹	>1,600		体重増加抑制、活動性低下、緩徐呼吸、食欲低下、歩行失調、振戦、立ち直り反射消失 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重増加抑制、嗜眠、緩徐呼吸、振戦、歩行失調、頭部の異常な動き、食欲不振、流涎、嚔下困難 死亡例なし
		LC <sub>50</sub> (mg/L)		
吸入 (鼻部 暴露)	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	<0.21	<0.21	振戦、活動性低下、尾の硬直、歩行失調、呼吸の変化、着色涙、円背位、流涎、斜視、尾を振る動作、発生、立毛、鎮静化、チアノーゼ 雌雄：0.21 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.051	0.034~ 0.051	鼻口部の汚れ、異常呼吸音、呼吸深大、呼吸数の増減、あえぎ、開脚反射の低下、軽微な振戦 雄：死亡例なし 雌：0.051 mg/L で死亡例

1) 溶媒：蒸留水又は0.5%MC水溶液      2) 溶媒：ゴマ油

## (2) 急性毒性試験(アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b])

アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]のマウス及びラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 30~32)

表 30 急性経口毒性試験結果概要(アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b])

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
アベル メクチン B1a	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	22.2	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射消失 10.0 mg/kg 体重/日以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	23.8	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 5.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	13.6	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	18.3	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹	/	17.4	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹	/	18.7	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄 各 10 匹	10.6	11.3	振戦、活動性低下、歩行失調、着色涙、着色鼻汁、立ち直り反射の消失、緩徐呼吸

				雌雄：8.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 新生児 10 匹	1.52		振戦 1.0 mg/kg 体重以上で死亡例
アベル メクチン B1b	CF-1 マウス 雌雄各 10 匹	11.4	19.8	歩行失調、振戦、緩徐呼吸、間代 性痙攣、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物[b]	CF-1 マウス	>80	>80	活動低下、緩徐呼吸、歩行失調、 眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例

1 溶媒：ゴマ油

### 2 3 (3) 急性神経毒性試験（ラット）

4 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.5、1.5 及  
5 び 6.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

6 6.0 mg/kg 体重投与群の雌で、開脚歩行及び爪先歩行（いずれも投与 1 日）が、  
7 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下（雄：1.5 及び 6 mg/kg 体  
8 重投与群：投与 1 日、雌：1.5 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、6 mg/kg 体重投与  
9 群：投与 1～3 日）が認められた。神経組織の病理組織学的検査では、検体投与  
10 の影響は認められなかった。

11 本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。  
12 （参照 33）

## 13 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

14 NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アバメク  
15 チンは皮膚刺激性を示さなかった。眼に対する刺激性はない、又は軽微であると考  
16 えられる。皮膚刺激性試験において、1 例が投与 8 日後に死亡し、検体投与（380  
17 mg/kg 体重）が原因と考えられた。

18 Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び  
19 CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節法）が実施された。  
20 いずれの試験でも、皮膚感作性は認められなかった。（参照 34～38）

## 21 11. 亜急性毒性試験

### 22 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

23 Wistar ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.4、1.6 及  
24 び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施  
25 された。

26 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄は、投与開始 7 週後に急激に体重が低下し、一般状態が悪化したため、全例を切迫と殺した。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が一般状態の悪化のため切迫と殺されたが、これらは誤投与によるものであった。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が事故により切迫と殺された。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽微な振戦、爪先歩行等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

表 31 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（投与 7 週、全例）</li> <li>・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位、削瘦（腹部）、鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛</li> <li>・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（投与 7 週、全例）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、安定性の減少、円背位、削瘦（腹部）、鎮静化、不規則呼吸、活動性低下、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱弯曲、立毛</li> <li>・胃の炎症性変化（前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症）</li> </ul>
1.6 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）18 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.25、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 18 週間（126 日間）亜急性毒性試験が実施された。

8.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始直後に死亡例が認められたので、それぞれ 1 及び 3 回で投与を打ち切った。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

各投与群の死亡例では、死亡前に全身の筋肉振戦、歩行失調、散瞳及び流涎が認められ、病理組織学的検査では肝細胞び慢性空胞化及び胆のう浮腫が認められた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全身筋肉振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 40）

1 表32 18週間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日 (投与1回)	・死亡(2例) <sup>§</sup> (2例とも投与1日) ・徐脈	・死亡(1例) <sup>§</sup> (投与1日) ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日 (投与3回)	・死亡(2例) <sup>§</sup> (2例とも投与3日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与3日)	・死亡(1例) <sup>§</sup> (投与3日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与3日)
0.5 mg/kg 体重/日	・全身筋肉振戦(投与2~3週)、歩 行失調(投与2週)、流涎(投与2 ~3週)、散瞳、瞳孔の対光反射 遅延 <sup>§</sup> (投与1週以降)	・死亡(1例) <sup>§</sup> (投与19日) ・全身筋肉振戦(投与2~3週)、歩 行失調(投与3週)、流涎(投与3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延 <sup>§§</sup> (投与1週以降) ・体重増加抑制
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

2 <sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが毒性と判断した。3 <sup>§§</sup>: 散瞳又は瞳孔の対光反射遅延が雌雄計6例中4例で認められたが、性別は不明であった。

4

## 5 (3) 85日間亜急性毒性試験(イヌ) &lt;参考資料&gt;

6 ビーグル犬(一群雌雄各2匹)を用いた混餌(原体:0、0.25、0.50、1.0及び  
7 4.0/2.0<sup>4</sup> mg/kg 体重/日)投与による85日間亜急性毒性試験が、1年間慢性毒性  
8 試験[12.(1)]の用量設定試験として実施された。本試験では病理組織学的検査等  
9 が実施されていないことから、食品安全委員会では参考資料として取り扱ったが、  
10 一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断した。

11 各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

12

## 【西川専門委員コメント】

(下線部について、)前記のイヌ18週間強制経口投与投与試験で急性参照用量の設定  
は可能であり、敢えて利用する必要はないのでは?

## 【事務局より】

急性参照用量の設定にあたり、イヌで認められた瞳孔の対光反射消失又は遅延等につ  
いて、本試験、イヌを用いた18週間亜急性毒性試験[11.(2)]及び1年間慢性毒性試験  
[12.(1)]の3試験の結果を総合的に検討されたことから、急性参照用量の設定に関し  
ては、本試験も利用することとされました。

13

14 4.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与に起因する一般状態の悪化、体重  
15 及び摂餌量減少、活動性低下が認められたため、投与開始6週後に全例が切迫と  
16 殺された。また、同群の雌1例では、4.0 mg/kg 体重/日投与期間中、振戦、衰弱、  
17 運動失調、軽度の見当識障害等が認められたが、投与量が2.0 mg/kg 体重/日に引

<sup>4</sup> 検体は、試験開始時は0、0.25、0.50、1.0及び4.0 mg/kg 体重/日の摂取量で混餌投与されたが、  
4.0mg/kg 体重/日投与群では顕著な摂餌量減少及び毒性所見が認められたため、試験開始20日後に検  
体投与を中断して基礎飼料を給餌し、試験開始29日後から、最高用量を2.0 mg/kg 体重/日として  
検体を摂取させた。また、0.25、0.50及び1.0 mg/kg 体重/日投与群では、摂餌量の減少が認められた  
ため、投与開始9週後以降、混餌濃度を6、13及び25 ppmからそれぞれ8、17及び32 ppmとして  
検体摂取量を維持した。

き下げられた後は、症状は認められなかった。（参照 41）

表 33 85 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
4.0/2.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1～3 週）及び摂餌量減少
1.0 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）
0.50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 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）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		0.25 mg/kg 体重/日	0.5 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.24	0.49	0.94
	雌	0.24	0.48	0.95

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で瞳孔の対光反射消失等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日（雌雄：0.24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 42）

表 35 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
1.0 mg/kg 体重/日	・死亡又は切迫と殺 <sup>§</sup> （1 例死亡：投与 38 週、2 例切迫と殺：投与 33 及び 38 週） ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN、Cre、TP 減少、ALP 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN 及び Cre 減少
0.5 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失又は遅延（0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降） ・Alb 減少	・瞳孔対光反射消失又は遅延（0.5 mg/kg 体重/日投与群：投与 3 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群：投与 1 週以降） ・Alb 減少
0.25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

## （2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、0.75、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 36 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。

表 36 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		0.75 mg/kg 体重/日	1.5 mg/kg 体重/日	2.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	1.5	2.0
	雌	0.8	1.5	2.1

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

ラットの代謝試験において、雌の脂肪組織における消失半減期が他の組織より長く、雄の脂肪組織よりも長い傾向がみられたことから、PBPK（Physiologically-based pharmacokinetic）モデリング手法を用いて雌雄ラットの脂肪組織中濃度のシミュレーションを実施した結果、血液中濃度は雄で、脂肪中濃度は雌で高く推移する傾向が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で振戦及び体重減少が、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で振戦とその後の死亡が認められたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.75 mg/kg 体重/日（0.8 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 37 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
2.0 mg/kg 体重/日	・振戦(投与 12 週以降)、体重減少による切迫と殺（2 例） <sup>§</sup>	・振戦(投与 9 週以降)、体重減少による死亡又は切迫と殺（3 例） <sup>§</sup> ・ALP 増加
1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・振戦(投与 62 週以降)、体重減少による死亡（1 例） <sup>§、a</sup>
0.75 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが毒性と判断した。

<sup>a</sup>：100 週目に死亡した。

## （3）21 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 74 匹）を用いた混餌（原体：0、2.0、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 38 21 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		2.0 mg/kg 体重/日	4.0 mg/kg 体重/日	8.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	4.1	8.1
	雌	2.1	4.2	8.3

8.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡率の増加が認められた。死亡又は切迫動物ではリンパ腫及びアミロイド沈着が認められたが、最終解剖時に増加しなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、8.0 mg/kg 体重/日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 4.0 mg/kg 体重/日（雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.2 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 39 21 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・皮膚炎、脾髄外造血、骨髄增生</li> <li>・体重増加抑制(投与 94 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦(投与 89 及び 90 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 94 週)</li> </ul>
4.0 mg/kg 体重/日以下	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 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.12 及び 0.40 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 2 回交配、出産させ（児動物：F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>）、F<sub>1b</sub>を F<sub>1</sub>世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>）。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。児動物では、0.40 mg/kg 体重/日投与群で出生日の死亡児数増加等が認められた。乳汁中濃度測定試験 [15. (1)⑦]において、アバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、児動物は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられた。また、アバメクチンの毒性発現は ~~P-糖タンパク (ABCB1)~~との関連があり、出生直後の ~~P-糖タンパク (ABCB1)~~量の違いによって、親動物より児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられた。

また、0.40 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 7、14 及び 21 日生存率減少が認められ、乳汁を介した高濃度のアバメクチンの暴露による児動物への影響の可

1 能性が考えられたが、~~P-糖タンパク(ABCB1)~~の発現量や分布等がヒトとラット  
 2 で異なることから、ヒトに外挿されない変化である可能性が高く、単回投与による  
 3 影響とは考え難いと考えられた。

4

【西川専門委員コメント】  
 [ABCB1 の発現量や分布等がヒトとラットで異なる（網掛け部分）ことが、] どこかに記載されていると思いますが、評価書の何処でしょうか？  
 【事務局より】  
 その他の試験 [15.] のまとめ (p.61) に記載されています。

5

6 本試験における無毒性量は、親動物で雌雄とも本試験の最高用量 0.40 mg/kg  
 7 体重/日、児動物で雌雄とも 0.12 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対  
 8 する影響は認められなかった。

9 (アバメクチンの毒性発現と ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~との関連については、  
 10 [15.]参照) (参照 45)

11

12 表 40 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 <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親：F <sub>1b</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	0.40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出生日の死亡児数増加</li> <li>・ 生後 7、14 及び 21 日生存率減少</li> <li>・ 同腹児数減少/同腹児死亡率増加</li> <li>・ 同腹児体重減少</li> <li>・ 削瘦、吸乳しない児動物増加</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出生日の死亡児数増加</li> <li>・ 生後 7、14 及び 21 日生存率減少</li> <li>・ 同腹児体重減少</li> <li>・ 削瘦、吸乳しない児動物増加、衰弱</li> <li>・ 網膜皺壁の形成（雌）</li> </ul>	
	0.12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

13

14 (2) 発生毒性試験（ラット）

15 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.4、0.8 及  
 16 び 1.6 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。

17 母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

18 なお、用量設定試験では、最高用量の 2.0 mg/kg 体重/日において体重減少、振  
 19 戦等を呈して死亡する例が認められた。

20 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1.6 mg/kg 体  
 21 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 46）

22

23 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

24 NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、1.0

1 及び 2.0 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。  
2 母動物では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～18 日の累積）、  
3 摂餌量及び飲水量の減少（いずれも妊娠 7～28 日）が認められた。

4 胎児では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸  
5 骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められた。これらの変化は、母動物  
6 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り、胎児に対す  
7 る検体の直接作用によるものではないと考えられた。

8 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考え  
9 られた。（参照 47）

#### 11 (4) 発達神経毒性試験（ラット）①

12 Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原  
13 体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒  
14 性試験が実施された。

15 親動物では、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増  
16 加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。

17 児動物では、全投与群の雄並びに 0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で生  
18 後 5～22 日に体重増加が、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.2 mg/kg 体重/日  
19 以上投与群の雌で生後 28～62 日に低体重が認められた。また、0.2 mg/kg 体重/日  
20 以上投与群の雌で膈開口遅延が認められたが、低体重に伴う二次的な変化であると  
21 考えられた。

22 本試験において、母動物で検体投与に関連した毒性所見が認められず、0.2  
23 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動  
24 物で本試験の最高用量 0.4 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日であると  
25 考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 62）

#### 27 (5) 発達神経毒性試験（ラット）②

28 Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原  
29 体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒  
30 性試験が実施された。

31 母動物では、全投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増加が認められたが、  
32 毒性所見とは考えられなかった。0.4 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び雄の  
33 同腹児重量の減少が認められた。

34 児動物では、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で矮小児、脱水、振戦等が認めら  
35 れ、これらの個体は離乳前に切迫と殺された。その結果、0.4 mg/kg 体重/日投与  
36 群では試験動物数が不足し、生後 37 日で試験を打ち切った。0.2 mg/kg 体重/日  
37 投与群の雌雄で生後 4 日に体重増加が、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌  
38 雄で生後 28～62 日、0.4 mg/kg/日投与群の雌雄で生後 7～35 日に低体重が認め

1 られた。また、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で膈開口遅延が認められた  
2 が、低体重に伴った二次的变化であると考えられた。

3 本試験において、0.4 mg/kg 体重/日投与群の母動物で雄の同腹児重量減少等が、  
4 0.12 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量  
5 は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日未満であると考えら  
6 れた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 63）

#### 7 8 1 4. 遺伝毒性試験

9 アバメクチン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスタ  
10 ーV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞  
11 （CHO-WBL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及  
12 び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

13 試験結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アバメク  
14 チンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 48～52）

15 16 表 41 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 ( <i>Hgprt</i> 遺伝子座)	①25.4～42.3 µg/mL (+S9) 2.54～5.1 µg/mL (-S9) ②25.4～42.3 µg/mL (+S9) 0.254～5.1 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO-WBL)	4.23～21.2 µg/mL (+S9) 8.45～30 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	4、8、16 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 8～12 匹)	1.2、4.0、12.0 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

17 +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

18  
19 植物及び水中由来の代謝物[b]の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。  
20 結果は表 42 に示されているとおり陰性であった。（参照 53）

21 22 表 42 復帰突然変異試験結果概要（代謝物[b]）

被験物質	対象	処理濃度	結果
------	----	------	----

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物[b]	<i>S. typhimurium</i> (TA97a、TA98、TA100、TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2 <i>uvrA</i> 、WP2 <i>uvrA</i> ΔpKM101 株)	10～3,000 μg/7° レート (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) 毒性発現に関するメカニズム試験

1970年代に実施したCF-1マウスを用いたアバメクチンの後述の発生毒性試験 [15. (2)①及び②] においては、

① 死亡した母動物で、死亡前に全身性の振戦、昏睡が観察されたが、生存個体では高用量群でも検体投与の影響は見られず、また、死亡率の用量相関性について、再現性が見られない。

② 胎児に口蓋裂が誘発される。

といった特徴が認められたとして、1980年代に、開発者らによって動物実験が繰り返され、8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）においても、CF-1マウスに対するアバメクチンの毒性影響の特徴が再現された。

その後、1990年代に、Schinkel<sup>5</sup>らによって、アバメクチンの類縁化合物であるイベルメクチンが多薬剤抵抗性（MDR）に関与する ~~P-糖タンパク（ABCB1）~~ の基質になること及び遺伝的に ~~P-糖タンパク（ABCB1）~~ が欠損した個体はイベルメクチンに高感受性を示すことが確認された。これらのことから、CF-1マウス及びその他の生物種を用いて、~~P-糖タンパク（ABCB1）~~ とアバメクチンの毒性発現の関係を検討する試験が実施された。

#### ① アバメクチンの毒性の比較（CF-1マウス及びICRマウス）

CF-1マウス及びICRマウスにアバメクチンを5日間連続強制経口（原体：0及び0.8 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与し、神経毒性症状の発現を観察する試験が実施された。

試験群は表43に示されている。

表 43 試験群構成

試験群	①	②	③	④
マウス系統	CF-1		ICR	
アバメクチン投与量 (mg/kg 体重/日)	0	0.8	0	0.8
匹/群	雌雄各 5 匹	雄：49 匹 雌：50 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 5 匹

<sup>5</sup> Schinkel et al., Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs, Cell Vol.77, 491-502, May 20, 1994

1  
2 投与後瀕死状態の個体は切迫と殺し、生存個体は最終投与 4 日後に一部をと殺  
3 した。いずれの個体も大脳皮質、小脳及び空腸を摘出し、免疫組織化学的染色及  
4 びウエスタンブロット法で ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~を検出した。

5 瀕死個体は、試験群②の雄 12 例及び雌 5 例で認められた。瀕死個体は、雄 1  
6 例を除き ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~の発現がいずれの組織でも認められなかった。  
7 雄 1 例では ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~は検出されたが発現程度は低かった。

8 その他の試験群では、瀕死個体は認められず、調べたいずれの個体でも ~~P-糖タ  
9 ンパク(ABCB1)~~が検出された。検出された ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~は CF-1  
10 マウスより ICR マウスで発現の程度が高い傾向が認められた。

11 また、試験群②の生存個体のうちと殺されなかった個体（一群雌雄各 5 匹／ア  
12 バメクチン低感受性個体）並びに試験群③及び④とは別の ICR マウス（一群雌雄  
13 各 5 匹又は雌 10 匹）を用い、アバメクチンを単回経口（原体：1.0、2.5、5.0 及  
14 び 10.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与する試験が実施された。

15 アバメクチン低感受性個体の CF-1 マウスでは、5.0 mg/kg 体重以上投与群で  
16 は、軽度の振戦及び失調性歩行が認められたが、死亡や瀕死状態は認められな  
17 かった。ICR マウスでは検体投与の影響は認められなかった。

18 CF-1 マウスと ICR マウスの毒性発現の差は、~~P-糖タンパク(ABCB1)~~の発現  
19 の差と一致すると考えられた。（参照 57）

## 20 21 ② 発生毒性試験(アバメクチン感受性又は非感受性の CF-1 マウス:8,9-Z 異性体)

22 CF-1 マウスの個体ごとのアバメクチン投与に対する感受性の違いと、胎児に  
23 おける口蓋裂発生の関係を検討するために、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験  
24 が実施された。

25 雌の CF-1 マウスにアバメクチン 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与後、痙攣など  
26 の神経症状を示した個体は感受性亜群、示さなかった個体は非感受性亜群と分類  
27 された。

28 非感受性亜群の CF-1 マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に、アバメク  
29 チン B1a の 8,9-Z 異性体（代謝物[b]：アバメクチンと同等の毒性を有する）を  
30 強制経口（0、0.5、1.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与する試験が  
31 実施された。また、感受性亜群の CF-1 マウス（18 匹、対照群 4 匹）にも、妊娠  
32 6～15 日に代謝物[b]を強制経口（0.2～1.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与  
33 する発生毒性試験が実施された。いずれの投与群も、生存個体は妊娠 18 日にと  
34 殺された。

35 感受性亜群の投与量は、投与開始時に 0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始  
36 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。1.0 mg/kg 体重/日  
37 投与後に臥位、活動低下等が認められたため、2 日間投与を中止した。症状の悪  
38 化により、18 匹中 12 例が切迫と殺されたが、生存個体はその後試験終了時まで

1 0.75 mg/kg 体重/日で投与された。

2 非感受性亜群の母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

3 感受性亜群の母動物では、投与終了時（妊娠 15 日）まで生存した個体が 6 例  
4 であったが、うち 2 例は妊娠 17 日に死亡又は瀕死状態で切迫と殺された。また、  
5 感受性亜群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

6 母動物の脳及び小脳の免疫組織化学的染色の結果から、感受性亜群では脳  
7 及び小脳に ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ の発現は認められなかった。非感受性亜群  
8 ではいずれの個体も脳及び小脳に ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ の発現が認められ  
9 た。

10 児動物では、感受性亜群で胎児死亡の増加が認められ、妊娠 18 日に生存の妊  
11 娠動物 4 例中、生存胎児が観察されたのは 1 例であった。非感受性及び感受性い  
12 ずれの亜群でも、口蓋裂の発生が増加した。口蓋裂の発生頻度は表 44 に示され  
13 ている。その他、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格の変異増加は認められ  
14 なかった。

15 脳において ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ が発現しない CF-1 マウスでは、アバメク  
16 チン及び代謝物[b]の毒性が強くと現れることが示された。また、脳で ~~P-糖タンパク~~  
17 ~~(ABCB1)~~ が発現している母動物であっても、胎児の口蓋裂は代謝物[b]の投与  
18 量に依存して増加することが示された。（参照 58）

20 表 44 口蓋裂発生頻度

	対照群		投与群			
	非感受性	感受性	非感受性			感受性
感受性						
投与量	0	0	0.5	1.0	1.5	0.2~1.0*
投与開始時の母動物数	25	4	25	25	25	18
妊娠 18 日生存母動物数	22	4	24	23	25	4
総胎児数	273	43	295	294	307	11
口蓋裂 発生数	7	0	13	21	61	5
発生率 (%)	2.4	0	4.4	6.9	20	45

21 \*：投与開始時は、0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/  
22 日と徐々に増加させた。

23  
24 ③ ~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討

25 (CF-1 マウス：8, 9-Z 異性体)

26 CF-1 マウスは、*mdr1a* の発現が均一でなく、~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ 欠損（遺  
27 伝子型：-/-型）の個体と、それ以外の発現型（遺伝子型：+/+型、+/-型）の個体  
28 が存在する。

29 胎児の遺伝子型と 8, 9-Z 異性体（代謝物[b]）の毒性発現の程度の関連を検討  
30 するために、~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ 遺伝子の遺伝子型を確認した CF-1 マウス  
31 を交配し、妊娠した雌マウス（一群 12 匹）の妊娠 6~15 日に代謝物[b]を強制経

1 口（0 及び 1.5 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  
2 た。

3 母動物では、死亡例はなく、検体投与の影響は認められなかった。

4 胎児に対する検体投与の影響としては、口蓋裂のみが認められた。各群の口蓋  
5 裂発生頻度は表 45 に示されている。

6

7 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	+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-	
	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)	

8 注) 代謝物[b]は交配雌の妊娠 6~15 日に投与。  
9 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+/-  
10 型のみを用いた。

11  
12 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  
13 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  
14 示されている。

15 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  
16 蓋裂の発生率は 100%近かった。

17

18 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	+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-		+/+ : +/- : -/-						
	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	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-			
	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
	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	39.0	-	-	44.8	96.8

19 \*: 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。

20

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、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、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、~~P-糖タンパク(ABCB1)~~ 遺伝子型は全ての個体で+/+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<sup>6</sup>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。

<sup>6</sup> 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。

1 アベルメクチン骨格の 5 位の水素を  $^3\text{H}$  で標識したアバメクチン B1a 及びエマ  
2 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  $^3\text{H}$  で標識した  
3 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  
4 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）  
5 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  
6 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  
7 mg/kg 体重とされた。（溶媒：ゴマ油）

8 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  
9 を用いた。

10 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  
11 ている。-/-型における血中  $C_{\max}$  は、+/+型の 1.4~2.3 倍であった。

12 また、尿及び糞中排泄率について表 49 に示されている。いずれも主に糞中に  
13 排泄され、-/-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  
14 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	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-*	+/+	-/-	+/+	-/-
$T_{\max}$ (hr)	4	12	4	—	8	12	8	8
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.010	0.023	0.28	—	0.013	0.019	0.015	0.030
$T_{1/2}$ (hr)	—	—	—	—	18.6	37.6	—	—

17 注) 放射能濃度は、それぞれの未変化体換算（標識及び非標識未変化体を含む）

18 —：データなし、又は計算されず

19 \*：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	
遺伝子型	+/+	-/-	+/+	-/-**	+/+	-/-	+/+	-/-
$T_{\max}$ (hr)	—	—	4	—	8	12	8	8
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	—	—	0.050	—	0.026	0.034	0.032	0.056
$T_{1/2}$ (hr)	—	—	—	—	19.5	—	—	—

22 注) 放射能濃度は、それぞれの未変化体換算濃度（標識及び非標識未変化体を含む）

23 —：データなし、又は計算されず

24 \*：試料調整ミスのためデータ得られず。

25 \*\*：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：未変化体換算値 #)

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

1 注) #: 標識及び非標識未変化体を含む

2 \* : 毒性のため途中で試験を中止した。

3 — : データなし

#### 5 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)

6 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  
7 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)~~  
8 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  
9 用いた ~~P-糖タンパク (ABCB1)~~ 発現確認試験が実施された。

10 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  
11 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  
12 例からも子宮が採取された。

13 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  
14 て採取された。

15 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  
16 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  
17 った。

18 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  
19 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  
20 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  
21 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~~  
22 ~~(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  
23 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%  
24 と日齢に伴って ~~P-糖タンパク (ABCB1)~~ の増加が認められた。

25 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  
26 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~~  
27 ~~(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  
28 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  
29 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  
30 チンが存在することになると考えられた。(参照 64)

#### 31 ⑦ 乳汁中のアバメクチン B1a 濃度測定試験 (ラット)

1 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  
2 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  
3 （分娩後）18 日に  $^{14}\text{C}$  で標識したアベルメクチン B1a（標識位置不明）を混餌（2、  
4 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  
5 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  
6 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  
7 育（分娩後）11 日で投与終了とされた。

8 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  
9 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  
10 認められ、投与量が多いほど顕著であった。

11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 ~~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  
18 考えられた。（参照 65）  
19  
20

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 ( $\mu\text{g/g}$ )			児動物 ( $\mu\text{g/g}$ )	
			血漿	乳汁	脳	血漿	脳
混餌	2 ppm	4	0.025	0.085	—	—	0.018
		18	0.033	0.183	0.006	0.067	0.033
	5 ppm	4	0.079	0.303	—	—	0.055
		18	0.085	0.348	0.013	0.204	0.093
	10 ppm	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

21 —：試料採取せず  
22

### 23 ⑧ 哺育児における血漿中濃度測定（ラット）

24 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、  
25 7～41 日齢の Wistar ラット（雌、匹数不明）にアバメクチンを単回強制経口投  
26 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。

27 血漿中濃度推移は表 51 に示されている。

7 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳後（21 及び 41 日齢）の 2 倍程度高くなった。21 日齢と 41 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 <sub>max</sub> (hr)	12	12	6	6	6	8
C <sub>max</sub> (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

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）

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

1 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  
 2 （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  
 3 度が測定された。

4 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 LD<sub>50</sub>値  
 5 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。

6 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。

7 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  
 8 た。

10 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

11  
 12 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  
 13 を比較した結果は、表 53 に示されている。（参照 69）

15 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)

16 \*：ヒトでの中毒症状が報告された用量

17 \*\*：イベルメクチン（医薬品）のヒトにおける臨床処方量

18 ( )：血漿中濃度、/：試験結果又は報告なし

1 (2) 発生毒性試験 (CF-1 マウス)

2 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、  
3 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  
4 在したためと考えられた。

5 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-~~  
6 ~~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、  
7 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  
8 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  
9 た発生毒性試験 [15. (2) ①~⑥] は参考資料とした。

11 ① 発生毒性試験 (CF-1 マウス : アベルメクチン B1a) ①<参考資料>

12 CF-1 マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 5~14 日にアベルメクチン B1a を強制経  
13 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  
14 性試験が実施された。

15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 れなかった。

20 口蓋裂の発生頻度は、表 54 に示されている。(参照 70)

22 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

24 ② 発生毒性試験 (CF-1 マウス : アベルメクチン B1a) ②<参考資料>

25 CF-1 マウス (一群雌 20 匹) の妊娠 5~14 日にアベルメクチン B1a を強制経  
26 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  
27 性試験が実施された。

28 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 は認められなかった。

33 口蓋裂の発生頻度は、表 55 に示されている。(参照 71)

1

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

2

3

## ③ 妊娠動物毒性試験 (CF-1 マウス : 8, 9-Z 異性体) ①&lt;参考資料&gt;

4

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。

5

6

7

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。

8

9

母動物では、投与群で死亡例が妊娠 8 日に 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。

10

11

口蓋裂の発生頻度は、表 56 に示されている。（参照 72）

12

13

14

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

15

16

## ④ 妊娠動物毒性試験 (CF-1 マウス : 8, 9-Z 異性体) ②&lt;参考資料&gt;

17

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。

18

19

20

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。

21

22

23

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）

24

25

26

27

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

28

## ⑤ 発生毒性試験（CF-1 マウス：8,9-Z 異性体）①&lt;参考資料&gt;

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&lt;参考資料&gt;

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 ABCB1~~ 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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~~  
6 ~~タンパク~~-~~ABCB1~~/mRNA-(~~ABCB1~~)が発現し、その程度は胎児の成長とともに  
7 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  
8 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  
9 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）。

10 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  
11 起因する医薬品等の毒性は報告されていない。  
12  
13

### 1 III. 食品健康影響評価

2 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。なお、今回、国内作物  
3 残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の試  
4 験成績が新たに提出された。

5  $^{14}\text{C}$  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  
6 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  
7 ずれも単回経口投与 4～8 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した。 $T_{1/2}$  はアベルメクチン B1a で 19  
8 ～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  
9 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  
10 こと、静脈内投与時の  $T_{\text{max}}$  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  
11 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  
12 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  
13 尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。~~P-糖タンパク (ABCB1)~~ を欠損し  
14 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  
15 ことが示された。アベルメクチン B1a は、体内では副腎、脂肪、肝臓及び膵臓に比  
16 較的高濃度に分布した。主な代謝物として [g]、[h]、[i]、[j] 及び [k] が認められた。

17  $^{14}\text{C}$  で標識したアバメクチンを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物として [b]、  
18 [c]、[d]、[h] 及び [o] が認められ、このうち代謝物 [b] が 10% TRR を超えて認められ  
19 た。

20 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  
21 化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、アベルメクチン  
22 B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] の合計の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.481 mg/kg  
23 であった。海外における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b]  
24 及び [s] の合計の最大残留値は、いちごの 0.076 mg/kg であった。

25 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  
26 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  
27 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  
28 と考えられた。

29 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  
30 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、  
31 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、  
32 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、  
33 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、  
34 発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

#### 【西川専門委員コメント】

（網掛け部分について、）神経毒性に閾値の議論は不要では？

35  
36 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

1 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  
2 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  
3 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。

4 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  
5 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  
6 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  
7 ては明らかにはならなかった。

8 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  
9 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  
10 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  
11 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~~  
12 ~~(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  
13 れた。

14 ~~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  
15 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~~  
16 ~~パク(ABCB1)~~ の発現が認められた。

17 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  
18 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  
19 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  
20 ていない。

21 代謝物[b]は、アベルメクチン B1a から異性化により生成され、植物体内運命試  
22 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  
23 をアバメクチン及び代謝物[b]と設定した。

24 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 59 に、単回経口投与等により惹起  
25 されると考えられる毒性影響等は表 60 にそれぞれ示されている。

26 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  
27 [13. (1)] 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  
28 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/  
29 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  
30 毒性量が得られたこと、より長期間実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験  
31 [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  
32 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  
33 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  
34 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。

35 また、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験 [11. (2)] の 0.5 mg/kg 体重/日以上投  
36 与群において散瞳又は瞳孔の対光反射遅延、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験  
37 [12. (1)] の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において瞳孔の対光反射消失又は遅延が  
38 それぞれ認められたが、これらの所見の発現の時期及び程度等を総合的に考慮して、

1 いずれも単回経口投与による影響と判断しなかった。  
 2 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  
 3 量である 0.12 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、  
 4 最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一  
 5 日摂取許容量（ADI）と設定した。  
 6 また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す  
 7 る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた  
 8 18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5  
 9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005  
 10 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。  
 11

【西川専門委員コメント】  
 （追加係数を）3 ではなく 2 とした根拠は何でしたか？  
 【事務局より】  
 ADI の設定については、平成 22 年の初版審議の際に議論され、ラットを用いた発達神経  
 毒性試験が 2 試験（①及び②）実施されており、②の試験で、0.12 mg/kg 体重/日投与群  
 で胎児に低体重及び低体重に伴う臍開口遅延が認められ、無毒性量が得られませんでした  
 （最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日）が、以下の理由により、無毒性量が得られなかつ  
 た最小毒性量は無毒性量に近いものと判断され、当該試験の用量設定を考慮すれば、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されました。  
 ・ラットを用いた発達神経毒性試験①では、同じ用量（0.12 mg/kg 体重/日）で無毒性量  
 が得られていること  
 ・より長期のラットを用いた 2 世代繁殖試験においても、0.12 mg/kg 体重/日投与群で児  
 動物の体重に影響が認められず、無毒性量が得られていること

12  
 13

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発達神経毒性試験②
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	0.12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	200

14

ARfD	0.005 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口

15

（ARfD 設定根拠資料②） 亜急性毒性試験

1 (動物種) イヌ  
 (期間) 18 週間  
 (投与方法) 強制経口

2 (ARfD 設定根拠資料③) 亜急性毒性試験  
 (動物種) イヌ  
 (期間) 85 日間  
 (投与方法) 混餌

(ARfD 設定根拠資料④) 慢性毒性試験  
 (動物種) イヌ  
 (期間) 1 年間  
 (投与方法) 混餌

(無毒性量) 0.5 mg/kg 体重/日  
 (安全係数) 100

3 【西川専門委員コメント】  
 投与初期に観察される毒性影響を対象とするので、イヌ 85 日間試験と同様に、（イヌ慢性毒性試験も）不要では？  
 【事務局より】  
 急性参照用量の設定にあたり、イヌで認められた瞳孔の対光反射消失又は遅延等について、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験[11. (2)]、85 日間亜急性毒性試験[11. (3)]及び1年間慢性毒性試験[12. (1)]の3試験の結果を総合的に検討されたことから、急性参照用量の設定根拠にすることとされました。

4  
 5 参考

6 <JMPR> (2000 年)  
 ADI 0.0002 mg/kg 体重/日  
 (ADI 設定根拠資料) 2 世代繁殖毒性試験  
 (動物種) ラット  
 (期間) 雄：259 日間  
 雌：177 日以上投与  
 (投与方法) 強制経口  
 (無毒性量) 0.12 mg/kg 体重/日  
 (安全係数) 500

7  
 8  
 9 <米国> (2011 年)

cRfD	0.0004 mg/kg 体重/日
(cRfD 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
(無毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300
(児動物体重の用量反応曲線が急勾配のため)	

1

aRfD	0.005 mg/kg 体重
(幼児及び小児を含む)	
(aRfD 設定根拠資料①)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口

2

(aRfD 設定根拠資料②)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	12 週間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

3

4

5

<EU> (2008 年)

ADI	0.0025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	18 週間
(投与方法)	強制経口

6

(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	0.25 mg/kg 体重/日
--------	-----------------

	(安全係数)	100	
1	ARfD	0.005 mg/kg 体重	
	(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験	
	(動物種)	ラット	
	(期間)	単回	
	(投与方法)	強制経口	
	(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重	
	(安全係数)	100	
2			
3			(参照 105～107)
4			

1 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 <sup>1)</sup>
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：振戦及び体重 減少 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：0.4 F <sub>1</sub> 雌雄：0.4  児動物 F <sub>1</sub> 雌雄：0.12 F <sub>2</sub> 雌雄：0.12	親動物 P雌雄：－ F <sub>1</sub> 雌雄：－  児動物 F <sub>1</sub> 雌雄：0.4 F <sub>2</sub> 雌雄：0.4	親動物：毒性所見 なし 児動物：出生日の 死亡児数増加等  (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  (発達神経毒性は 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 量減少等 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
イヌ	18週間 亜急性	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

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 <sup>1)</sup>
	毒性試験				
	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
ADI			NOAEL：0.12 SF：200 ADI：0.0006		
ADI設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験②		

1 注) ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 -：最小毒性量が設定できなかった。

3 <sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

4

1 表 60 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験② (強制経口)	6.67、10、15、22.5、 33.8	雌雄：－ 雌雄：歩行失調、振戦
	急性神経毒性試験 (強制経口)	0、0.5、1.5、6.0	雌雄：0.5 雌雄：開脚反射の低下
マウス	急性毒性試験① (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠：－ 妊娠：5 非妊娠及び妊娠：振戦、呼吸呼吸緩徐、 立ち直り反射消失
	急性毒性試験② (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠及び妊娠：－ 非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐
イヌ	18 週間亜急性毒性 試験（強制経口）	0、0.25、0.5、2.0、8.0	雌雄：0.5 雌雄：強直性痙攣、瞳孔対光反射消失、 流涎、歩行失調、嘔吐、食欲不振
	85 日間亜急性毒性 試験（混餌）	0、0.25、0.5、1.0、4.0/2.0	雌雄：0.5 雌雄：瞳孔対光反射消失
	1 年間慢性毒性試験 (混餌)	0、0.25、0.5 及び 1.0	雌雄：0.5 雄雌：瞳孔対光反射消失
ARfD			NOAEL: 0.5 SF: 100 ARfD: 0.005
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験、イヌ 18 週間 亜急性毒性試験、イヌ 85 日間亜急性毒 性試験及びイヌ 1 年間慢性毒性試験

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 <sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4 －：無毒性量が設定できなかった。

5

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物略称&gt;

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	デスオレアンドロシル, 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
[s]	NOA 421704 8,9-Z 異性体	8,9-Zアベルメクチン B1b

2

3

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

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
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T <sub>max</sub>	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(国内)>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数	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]		合量値	
					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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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	
トマト (果実) 2012年度	公的分析機関											
	1	80 <sup>EC</sup>	3	1 3 7	0.031	0.030	0.008	0.008	<0.003	<0.003	0.042	0.041
					0.021	0.019	0.006	0.006	<0.003	<0.003	0.030	0.028
					0.016	0.015	0.005	0.004	<0.003	<0.003	0.024	0.022
	1	90 <sup>EC</sup>	3	1 3 7	0.035	0.032	0.010	0.010	<0.003	<0.003	0.048	0.045
					0.038	0.036	0.011	0.010	<0.003	<0.003	0.052	0.049
0.020					0.020	0.006	0.006	<0.003	<0.003	0.029	0.029	
ピーマン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	72 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数	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]		含量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関												
きゅうり (果実) 2009年度	1	90 EC	2	1	0.023	0.022	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.029	0.028
				3	0.005	0.005	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.011
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
1	89 EC	2	1	0.032	0.032	0.004	0.004	<0.003	<0.003	0.039	0.039	
			3	0.013	0.013	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.019	0.019	
				7	0.005	0.004	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.010
公的分析機関												
すいか (果実) 2006年度	1	108 EC	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	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
1	108 EC	3	1	<0.003	<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	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
社内分析機関												
1	108 EC	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	<0.002	<0.006
				7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
1	108 EC	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
			3	0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007	
				7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
公的分析機関												
メロン (果実) 2006年度	1	108 EC	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	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
1	108 EC	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	<0.002	<0.006
				7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
1	108 EC	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	<0.002	<0.006
				7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006
公的分析機関												
みかん (果実) 2005年度	1	22 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
1	90 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
			14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
1	22 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
			14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
1	90 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
			14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数	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]		含量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果皮) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7	0.314	0.312	0.013	0.013	0.049	0.049	0.376	0.374
				14	0.116	0.114	0.005	0.005	0.017	0.017	0.138	0.136
				21	0.089	0.088	0.004	0.004	0.015	0.014	0.108	0.106
	1	90 EC	3	7	0.052	0.052	0.003	0.003	0.017	0.016	0.072	0.071
				14	0.023	0.022	0.001	0.001	0.009	0.008	0.033	0.031
21				0.018	0.018	0.001	0.001	0.006	0.006	0.025	0.025	
社内分析機関												
1	22 EC	3	7	0.206	0.202	0.009	0.009	0.031	0.030	0.246	0.241	
			14	0.138	0.136	0.006	0.006	0.023	0.020	0.167	0.162	
			21	0.101	0.100	0.005	0.004	0.017	0.016	0.123	0.120	
1	90 EC	3	7	0.043	0.040	0.002	0.002	0.011	0.010	0.056	0.052	
			14	0.023	0.023	0.001	0.001	0.006	0.006	0.030	0.030	
			21	0.013	0.012	0.001	0.001	0.004	0.004	0.018	0.017	
みかん (果肉) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
21				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
社内分析機関												
1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
みかん (果皮) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	0.030	0.030	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.036	0.036
				14	0.021	0.021	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.027	0.027
				21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018
	1	55 SC	3	7	0.283	0.283	0.028	0.028	0.006	0.006	0.317	0.317
				14	0.258	0.258	0.024	0.024	0.005	0.005	0.287	0.287
21				0.209	0.204	0.019	0.018	0.004	0.004	0.232	0.226	
社内分析機関												
1	58 SC	3	7	0.042	0.041	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.048	0.047	
			14	0.019	0.019	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.025	0.025	
			21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018	
1	55 SC	3	7	0.388	0.381	0.023	0.022	0.007	0.007	0.418	0.410	
			14	0.234	0.228	0.015	0.014	0.005	0.005	0.254	0.247	
			21	0.198	0.194	0.014	0.014	0.005	0.005	0.217	0.213	
なつみかん (果実全体) 2005年度	公的分析機関											
	1	36 EC	3	7	0.0030	0.0028	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.004	0.004
				14	0.0040	0.0038	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.005	0.005
				21	0.0014	0.0014	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	1	36 EC	3	7	0.0009	0.0009	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
				14	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
21				0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002	
社内分析機関												
1	36 EC	3	7	0.009	0.009	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.013	0.013	
			14	0.007	0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.011	0.010	
			21	0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007	
1	36 EC	3	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			21	<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 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数	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]		含量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 2010年度	公的分析機関											
	1	60 <sup>SC</sup>	3	7	0.017	0.017	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.023	0.023
				14	0.015	0.015	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.021	0.021
				21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018
	1	52 <sup>SC</sup>	3	7	0.018	0.018	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.024	0.024
				14	0.007	0.007	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.013	0.013
21				0.003	0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.009	0.009	
社内分析機関												
1	60 <sup>SC</sup>	3	7	0.021	0.020	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.027	0.026	
			14	0.015	0.015	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.021	0.021	
			21	0.015	0.015	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.021	0.021	
1	53 <sup>SC</sup>	3	7	0.024	0.023	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.030	0.029	
			14	0.007	0.007	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.013	0.013	
			21	0.004	0.004	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.010	0.010	
すだち (果実) 2005年度	社内分析機関											
	1	90 <sup>EC</sup>	3	7	0.0024	0.0024	<0.0005	<0.0005	0.0012	0.0012	0.004	0.004
14				0.0015	0.0014	<0.0005	<0.0005	0.0010	0.0008	0.003	0.003	
21				0.0012	0.0011	<0.0005	<0.0005	0.0007	0.0007	0.002	0.002	
かぼす (果実) 2005年度	社内分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	3	7	0.0053	0.0052	<0.0005	<0.0005	0.0032	0.0029	0.009	0.009
14				0.0046	0.0044	<0.0005	<0.0005	0.0029	0.0028	0.008	0.008	
21				0.0029	0.0028	<0.0005	<0.0005	0.0020	0.0020	0.005	0.005	
すだち (果実) 2010年度	社内分析機関											
	1	45 <sup>SC</sup>	3	7	0.007	0.006	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.013	0.012
14				0.005	0.004	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.010	
21				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
かぼす (果実) 2010年度	社内分析機関											
	1	56 <sup>SC</sup>	3	7	0.007	0.006	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.013	0.012
14				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
21				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
茶 (荒茶) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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 <sup>EC</sup>	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) ・EC: 乳剤、SC: フロアブル剤

- ・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。
- ・全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 (実施国) 報告年	試験 ほ場数	使用量・ 使用方法	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留量 <sup>注1</sup> (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg) <sup>注2</sup> 【アバメクチン B1a+代謝物 8,9-Zア バメクチン B1a / アバメクチン B1b+代 謝物 8,9-Zアバメクチン B1b】
ぶどう (米国) 1996年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	<u>2</u>	7, 14, <u>28</u> , 42	ほ場 A: 0.0068	ほ場 A: 0.0048 / <0.002
	ほ場 B: <0.004				ほ場 B: <0.002 / <0.002	
	7		<u>2</u>	<u>28</u>	ほ場 C: <0.004	ほ場 C: <0.002 / <0.002
					ほ場 D: <0.004	ほ場 D: <0.002 / <0.002
					ほ場 E: 0.0079	ほ場 E: 0.0059 / <0.002
					ほ場 F: 0.0044	ほ場 F: 0.0024 / <0.002
セロリ (米国) 1988年	2	22.4 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	10	1, 3, 5, <u>7</u> , 14	ほ場 A: <0.010	ほ場 A: <0.005 / <0.005 (#) <sup>注2</sup>
		44.8 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>			ほ場 B: 0.0175	ほ場 B: 0.0125 / 0.005 (#)
レタス (米国) 1993年、 2000年	1	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	<u>3</u>	<u>7</u>	<0.004	<0.002 / <0.002
	11	22.4 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	10	<u>5</u>	ほ場 A: 0.026	ほ場 A: 0.021 / <0.005 (#)
			7	5, <u>7</u>	ほ場 B: 0.010	ほ場 B: 0.005 / <0.005 (#)
			8	<u>7</u>	ほ場 C: <0.010	ほ場 C: <0.005 / <0.005 (#)
			8	<u>7</u>	ほ場 D: <0.010	ほ場 D: <0.005 / <0.005 (#)
			8	<u>7</u>	ほ場 E: <0.010	ほ場 E: <0.005 / <0.005 (#)
			9	<u>7</u>	ほ場 F: <0.010	ほ場 F: <0.005 / <0.005 (#)
			9	<u>7</u>	ほ場 G: 0.020	ほ場 G: 0.015 / <0.005 (#)
			8	<u>7</u>	ほ場 H:	ほ場 H: <0.005 / <0.005 (#)
			8	<u>7</u>	<0.010	ほ場 I: <0.005 / <0.005 (#)
			9	<u>7</u>	ほ場 J: 0.010	ほ場 J: 0.005 / <0.005 (#)
			6	<u>7</u>	ほ場 K: <0.010	ほ場 K: <0.005 / <0.005 (#)
	11	10	<u>5</u>	ほ場 A: 0.022	ほ場 A: 0.017 / <0.005 (#)	
7		5, <u>7</u>	ほ場 B: <0.010	ほ場 B: <0.005 / <0.005 (#)		
8		<u>7</u>	ほ場 C: <0.010	ほ場 C: <0.005 / <0.005 (#)		
8		<u>7</u>	ほ場 D: <0.010	ほ場 D: <0.005 / <0.005 (#)		
8		<u>7</u>	ほ場 E: <0.010	ほ場 E: <0.005 / <0.005 (#)		
9		<u>7</u>	ほ場 F: <0.010	ほ場 F: <0.005 / <0.005 (#)		
9		<u>7</u>	ほ場 G: 0.025	ほ場 G: 0.020 / <0.005 (#)		
8		<u>7</u>	ほ場 H:	ほ場 H: <0.005 / <0.005 (#)		

作物名 (実施国) 報告年	試験 ほ場数	使用量・ 使用方法	回 数 (回)	PHI(日)	最大残留量 <sup>注1</sup> (mg/kg)	各化合物の残留量(mg/kg) <sup>注2</sup> 【アベルメクチン B1a+代謝物 8,9-Zア ベルメクチン B1a / アベルメクチン B1b+代 謝物 8,9-Zアベルメクチン B1b】
			8 9 6	<u>7</u> <u>7</u> <u>7</u>	<0.010 ほ場 I: <0.010 ほ場 J: 0.019 ほ場 K: <0.010	ほ場 I: <0.005 / <0.005 (#) ほ場 J: 0.014 / <0.005 (#) ほ場 K: <0.005 / <0.005 (#)
リーフレタ ス (米国) 1998年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	6 6 5 5 6 6	<u>7</u> , 14	ほ場 A: 0.018 ほ場 B: 0.011 ほ場 C: 0.065 ほ場 D: 0.024 ほ場 E: 0.021 ほ場 F: 0.028	ほ場 A: 0.016 / <0.002 (#) ほ場 B: 0.009 / <0.002 (#) ほ場 C: 0.060 / 0.005 (#) ほ場 D: 0.022 / <0.002 (#) ほ場 E: 0.019 / <0.002 (#) ほ場 F: 0.026 / <0.002 (#)
ほうれんそ う (米国) 1998年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	6 6 6 6 5 7	<u>7</u> , 14	ほ場 A: 0.027 ほ場 B: 0.099 ほ場 C: 0.028 ほ場 D: 0.052 ほ場 E: 0.024 ほ場 F: 0.048	ほ場 A: 0.024 / 0.003 (#) ほ場 B: 0.091 / 0.008 (#) ほ場 C: 0.026 / <0.002 (#) ほ場 D: 0.046 / 0.006 (#) ほ場 E: 0.022 / <0.002 (#) ほ場 F: 0.045 / 0.003 (#)
いちご (EU) 1997~ 2005年	16	18~24 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 3 3 4 4	<u>3</u> <u>3</u> 1, 2, <u>3</u> 1, 3, 7, 9 <u>3</u> , 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 1, <u>3</u> , 7, 10 1, <u>3</u> , 7, 10 <u>3</u> <u>3</u>	ほ場 A: 0.076 ほ場 B: 0.024 ほ場 C: 0.047 ほ場 D: 0.018 ほ場 E: 0.0059 ほ場 F: 0.0056 ほ場 G: 0.0086 ほ場 H: 0.0051 ほ場 I: 0.0078 ほ場 J: 0.0046 ほ場 K: 0.0092 ほ場 L: 0.0115 ほ場 M: 0.038 ほ場 N: 0.046 ほ場 O: 0.010 ほ場 P: 0.008	ほ場 A: 0.073 / 0.003 ほ場 B: 0.022 / <0.002 ほ場 C: 0.045 / <0.002 ほ場 D: 0.016 / <0.002 ほ場 E: 0.0039 / <0.002 ほ場 F: 0.0036 / <0.002 ほ場 G: 0.0066 / <0.002 ほ場 H: 0.0031 / <0.002 ほ場 I: 0.0058 / <0.002 ほ場 J: 0.0026 / <0.002 ほ場 K: 0.0072 / <0.002 ほ場 L: 0.0095 / <0.002 ほ場 M: 0.036 / <0.002 ほ場 N: 0.044 / <0.002 ほ場 O: 0.008 / <0.002 ほ場 P: 0.006 / <0.002

米国における規制対象物質は、アベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Zアベルメクチン B1a(代謝物[b])及び8, 9-Zアベルメクチン B1bの4化合物であり、EUにおける規制対象物質はアベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Zアベルメクチン B1a(代謝物[b])の3化合物である。

注1)・最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

・表中、最大使用条件下の作物残留試験条件にアンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残

留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注 2) (#)を付した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内でない試験条件を斜体で示している。

EC：乳剤

## ＜別紙5：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
ねぎ	0.017	9.4	0.16	3.7	0.06	6.8	0.12	10.7	0.18
トマト	0.049	32.1	1.57	19	0.93	32	1.57	36.6	1.79
ピーマン	0.104	4.8	0.50	2.2	0.23	7.6	0.79	4.9	0.51
ナス	0.044	12	0.53	2.1	0.09	10	0.44	17.1	0.75
きゅうり(含 ガーキン)	0.039	20.7	0.81	9.6	0.37	14.2	0.55	25.6	1.00
すいか	0.007	7.6	0.05	5.5	0.04	14.4	0.10	11.3	0.08
なつみかんの 果実全体	0.029	1.3	0.04	0.7	0.02	4.8	0.14	2.1	0.06
その他のか んきつ類果 実	0.012	5.9	0.07	2.7	0.03	2.5	0.03	9.5	0.11
茶	0.477	6.6	3.15	1	0.48	3.7	1.76	9.4	4.48
みかんの皮	0.41	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
合計			6.92		2.30		5.54		9.01

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のアベルメクチン B1a 及び B1 並びに代謝物[b]の含量値の平均値の最大値を用いた。(参照 別紙 3)

- ・ ff: 平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照 105)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・ 摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたアベルメクチン B1a 及び B1b 代謝物[b](含量)の推定摂取量( $\mu$ g/人/日)
- ・ メロン及びみかん(果肉)のデータは全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。
- ・ その他のかんきつ類果実については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

< 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
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. かんきつにおける代謝試験：Merck（米国）、1984年、未公表
12. <sup>14</sup>C 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
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) : シンジェンタジャパン株式会社、2010年、一部公表
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. JECFA: "Abamectin": Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-8. (1996)
86. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (1), 2000
87. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for ABAMECTIN, 2007 (未公表)
88. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (2), 1999
89. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成24年2月9日付け府食第132号)
90. 食品、添加物の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成25年3月12日付け平成25年厚生労働省告示第45号)

91. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8,9-Z Avermectin B1 in/on the Raw Agricultural Commodity, Grapes, and in Grape Processing Fractions, from Abamectin 0.15 EC Applied with Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1996.
92. Celery Residue Data in Support of a Registration Petition for the Use of Abamectin 0.15 EC as a Miticide on Celery in the USA. Merck and Co., Inc. (U.S.A.), 1988.
93. Abamectin—Magnitude of the Residues In or On Representative Commodities of Crop Group 4: Leafy Vegetables. Novartis Crop Protection Inc. (U.S.A.), 2000.
94. Details of Residue Trials Conducted in the U.S. to Support Establishing Residue Tolerances for Abamectin and its Delta 8, 9-Isomer In/On the Raw Agricultural Commodity, Head Lettuce. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1993.
95. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 In/On the Raw Agricultural Commodities Leaf Lettuce and Spinach Abamectin 0.15 EC Applied with a Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Novartis Crop Protection, Inc. (U.S.A.), 1998.
96. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030501). ADME Bioanalysis (France), 2000.
97. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030502). ADME Bioanalysis (France), 2000.
98. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030401). ADME Bioanalysis (France), 2000.
99. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5066). ADME Bioanalysis (France), 2004.
100. Assay of Total Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 Observed in Strawberry. ADME Bioanalysis (France), 1997.
101. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5085). ADME Bioanalysis (France), 2005.
102. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Southern France (Report No. 03-5086). ADME Bioanalysis (France), 2005.
103. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1112/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
104. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1113/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
105. Abamectin: Evaluation of data for acceptable daily intake for humans, maximum residue levels, and supervised trials median residue levels. JMPR, 2000.

106. U.S. EPA: Abamectin. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on the Bulb Onion Subgroup 3-07A, Chives, and Dry Beans. 2011
107. EFSA 2008: Conclusion of EFSA prepared by PRAPeR on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106.
108. 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14号）