

農薬評価書

ミルベメクチン

2009年4月

食品安全委員会

目次

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

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

<審議の経緯>

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

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

小林裕子

成瀬一郎***

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

要 約

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

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（みかん、なす、茶及びいちご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

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

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

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ミルベメクチン (M.A₃ と M.A₄ の混合物)

英名：milbemectin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

M.A₃

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

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

M.A₄

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

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

CAS

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

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

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

4. 分子式

M.A₃ : C₃₁H₄₄O₇

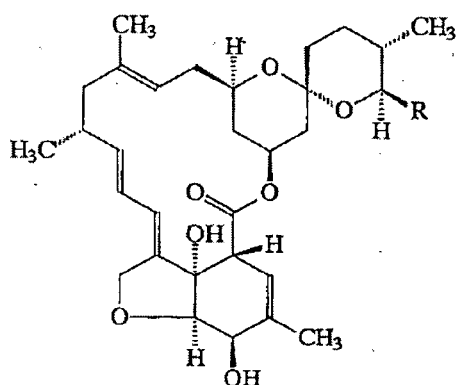
M.A₄ : C₃₂H₄₆O₇

5. 分子量

M.A₃ : 528.68

M.A₄ : 542.71

6. 構造式



M.A₃:R=CH₃

M.A₄:R=C₂H₅

7. 開発の経緯

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

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

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

表 1 各種運命試験に用いた標識体一覧

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

1. 動物体内運命試験

(1) ラット[1]

①吸収

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

血中放射能濃度推移は表 2 に示されている。

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

表 2 血中放射能濃度推移 (µg/mL)

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

②分布

a. 単回投与

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

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

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

表 3 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

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

¹ ¹⁴C-M.A₃ の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

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

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

b. 反復投与

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

反復投与における主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

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

表 4 反復投与における主要組織の残留放射能濃度（µg/g）

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

③代謝物同定・定量

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

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]及び雄ラットを用いた高用量単回経口投与試験（血液及び肝臓中の放射能の性質を調べるために別途実施）で得られた尿、糞、胆汁、血液及び肝臓を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血液及び肝臓中代謝物は表5に示されている。

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

表5 尿、糞、胆汁、血液及び肝臓中代謝物

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

②排泄

a. 尿及び糞中排泄（単回投与）

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

単回投与における尿及び糞中排泄率は表6に示されている。

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

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

² ¹⁴C-M.A₃の高用量群では、尿及び糞試料の採取のみ行われた。

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

表 6 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	13.4	70.6	7.8	68.6	7.3	73.8	4.2	68.9
投与後 168 時間	14.5	84.2	8.8	89.5	7.8	91.4	4.7	93.7
投与量	25 mg/kg 体重 (混合投与)							
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	16.0	58.8	11.3	48.6	7.5	60.4	5.1	43.8
投与後 168 時間	17.3	81.5	13.3	84.7	8.4	90.8	6.5	92.0
投与量	250 mg/kg 体重 (単独投与)				25 mg/kg 体重 (単独投与)			
標識体	[5- ³ H]M.A ₃				¹⁴ C-M.A ₄			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.1	69.7	1.8	80.3	11.4	73.8	5.9	50.2
投与後 168 時間	3.0	95.9	2.6	96.2	12.3	86.3	6.7	91.7

b. 尿及び糞中排泄 (反復投与)

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

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

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (雄 2 匹) に、¹⁴C-M.A₄ を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

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

(2) ラット[2]

①吸収

a. 血中濃度推移

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

血漿中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

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

表 7 血漿中放射能濃度推移 (μg/mL)

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

注) ND : 検出せず。

b. 吸収率

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

②分布

a. 単回投与

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

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

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

器官が認められた。(参照 3)

表 8 単回投与における主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

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

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

		雌	胃(164)、腸管(57.8)、肝臓(48.1)、腸管内容物(43.4)、胃内容物(41.0)、副腎(25.4)、脾臓(22.7)、大腿骨骨髓(18.9)、腸間膜リンパ節(17.5)、生殖器部位脂肪(14.4)、腎臓(13.7)、肺(10.2)、心臓(10.1)、卵巣(9.75)、下垂体(9.30)、甲状腺+胸腺+上皮小体(8.97)、脾臓(7.71)、骨格筋筋肉(4.87)、皮膚(4.42)、子宮(4.38)、膀胱(3.86)、大腿骨(3.43)、血漿(2.98)、血液(2.51)	肝臓(0.310)、生殖器部位脂肪(0.238)、皮膚(0.197)、腎臓(0.188)、脾臓(0.086)、大腿骨骨髓(0.072)、副腎(0.068)、腸間膜リンパ節(0.067)、脾臓(0.065)、卵巣(0.059)、心臓(0.057)、膀胱(0.052)、肺(0.048)、血液(0.047)、その他(0.040未満)
--	--	---	--	--

※低用量群の雄は投与3時間後、低用量群の雌及び高用量群の雌雄は投与2時間後

b. 反復投与

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

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

③代謝物同定・定量

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

尿、糞及び胆汁における代謝物は表9に示されている。

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

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

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

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

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

表9 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

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

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

④排泄

a. 尿及び糞中排泄 (単回投与)

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

単回投与における尿及び糞中排泄率は表10に示されている。

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

表10 単回投与における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

注) 投与後168時間の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

b. 尿及び糞中排泄（反復投与）

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

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

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

表 11 反復投与における尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

注) 最終投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ を低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

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

表 12 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

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

注) 尿試料にはケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

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

また、乳剤に調製した ^{14}C -M.A₃ を 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または ^{14}C -M.A₄ を 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とするよう希釈して葉及び果実に塗布し、処理 1 及び 3 日後に葉及び果実試料を採取した。

各 ^3H 標識 M.A₄ を塗布した葉の残留放射能は、3 日後で総処理放射能 (TAR) の 33.6~70.0% であり、15 日後では 22.5~54.8% TAR に減少した。M.A₄ 本体は処理 1 日後で 90% TAR 以上が分解し、15 日後には 1% TAR 程度しか残存していなかった。 ^3H 標識 M.A₄ は分解によりトリチウム水等の揮散物質となって消失した。葉の表面の ^3H 標識 M.A₄ の半減期は 1 日以内であったが、葉に取り込まれた M.A₄ は葉の表面の M.A₄ に比べて安定で、処理 1 日後に 1.1~3.1% TAR、15 日後に 0.3~1.2% TAR が残存し、葉中 M.A₄ の半減期は 10~20 日であった。M.A₄ の代謝曲線は 2 相性であり、処理直後の速やかな消失の原因は葉面での光分解が関与していると考えられた。

未処理葉及び未処理果実と処理直後の処理葉の放射能濃度比は、処理 15~90 日後のいずれの時点においても、最高で M.A₃ の場合 500 分の 1 以下、M.A₄ で 200 分の 1 以下、未処理果実ではいずれも 1,000 分の 1 以下であり、処理葉からの放射能の移行性はほとんどなかった。

また、M.A₃ 及び M.A₄ の $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体と $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体を比較すると、いずれの経過日数においても $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体の全放射濃度が低く、これは $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体が $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体より速やかに系外に消失するためと考えられた。

果実表面に処理した ^3H 標識の M.A₃ 及び M.A₄ の果皮中の放射能は、処理 15 日後以降、ほとんどが果皮中に取り込まれており、表面洗浄液からはわずかに 2% TAR が検出された。90 日後には果皮中の残留放射能濃度は $5\text{-}^3\text{H}$ 標識体と $30\text{-}^3\text{H}$ 標識体の間に消失速度の差は認められず、4 分の 1 から 5 分の 1 に減少した。M.A₃ 及び M.A₄ の代謝は、葉の場合と同様に処理直後は急速に進行し、15 日後の移行はゆるやかに進行する 2 相性を示した。果肉中の残留放射能濃度は処理放射能の 250 分の 1 以下であり、M.A₃ 及び M.A₄ そのものはいずれも検出限界の 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下で可食部への移行性はなかった。

^{14}C -M.A₄ を塗布した葉では、処理 1 日後に 61.1% TAR が洗浄液に、19.9% TAR が抽出液に、4.7% TAR が残渣中に分布し、14.3% TAR が $^{14}\text{CO}_2$ として消失した。3 日後には 42.1% TAR が洗浄液に、25.7% TAR が抽出液に、7.0% TAR が残渣中に分布し、25.2% TAR が $^{14}\text{CO}_2$ として消失した。また、葉の表面の M.A₄ は、処理 1 日後に 14.5% TAR、3 日後に 3.0% TAR 残存した。葉に取り込まれた M.A₄ は、1 日後 4.0% TAR、3 日後 1.3% TAR となった。

代謝物として M.A₄-②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪及び⑫が同定されたが、5% TAR を超すものはなく、多数の微量代謝物が検出された。

^{14}C -M.A₄ を処理した葉及び果実から処理 1 日後から 15 日後にかけて 20~30% TAR の酸性物質が分離された。環状ラク톤のエステル開裂や加水分解物から酸性物質が生成したものと推定された。これらは多数の微量成分を含み、

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

(2) なす

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

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

(3) 茶

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

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

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

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

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

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

(4) いちご

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

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

各試料の残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実、茎葉部及び洗浄果実で総残留放射能 (TRR) の 43.5~88.8% 検出された。代謝物として M.A₄-⑩のみが認められ、茎葉部試料から 2.1~4.1%TRR、4 倍処理区の洗浄果実から 0.9%TRR 検出された。(参照 6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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

- i) [^3H]M.A₄ を沖積土・砂壤土(滋賀:野洲土壌)、火山灰土・埴壤土(栃木:宇都宮土壌、静岡:静岡土壌)、沖積土・埴壤土(福岡:福岡土壌)、鉾質土・埴壤土(広島:広島土壌)及び火山灰土・軽埴土(茨城:牛久土壌)に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で、野洲土壌及び宇都宮土壌は 180 日間、福岡土壌、広島土壌、静岡土壌及び牛久土壌は 30 日間インキュベート。
- ii) [^3H]M.A₃ を野洲土壌及び宇都宮土壌に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベート。
- iii) [^3H]M.A₃ と $^{14}\text{C}\text{-M.A}_4$ の 3 対 7 の混合物を、野洲土壌及び宇都宮土壌に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベート。
- iv) [^3H]M.A₄ を滅菌宇都宮土壌(120°C で 1 時間オートクレーブ)に乾土あたり 0.5 mg/kg 添加し、25°C の暗条件下で 60 日間インキュベート。

好氣的条件下において、M.A₃ 及び M.A₄ はいずれの土壌でも土性にかかわらず速やかに分解し、その推定半減期は 10~15 日であった。野洲土壌及び宇都

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

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

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

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

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

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

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

(3) 土壌溶脱試験

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

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

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

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

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

(4) 土壌吸着試験

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

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

4. 光分解試験

(1) 光分解性 (M.A₃、M.A₄ 及びミルベメクチン)

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

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

酸素を遮断した区では、太陽光による分解は抑えられた。

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

(2) 光分解物の検索

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

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

(3) 光分解性 (光分解物)

M.A₄ の光分解物である M.A₄-②、③、⑧または⑩のアセトニトリル溶液をシャーレに 1 μg/cm² 塗布し、溶媒を留去後、太陽光を照射し、M.A₄ 分解物の光分解試験が実施された。

分解物 M.A₄-②、③、⑧及び⑩の光分解推定半減期は 0.2~2.4 時間であり、速やかに分解した。(参照 9)

5. 水中運命試験

(1) 加水分解試験① (¹⁴C-M.A₃ 及び ¹⁴C-M.A₄)

¹⁴C-M.A₃ または ¹⁴C-M.A₄ を、pH 9.0 のリン酸塩緩衝液にそれぞれ約 400 μg/L となるように添加し、25±1°C の暗条件下で 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A₃ 及び M.A₄ の減少は緩やかで、処理後 31 日の放射エネルギーはそれぞれ 94.5 及び 95.9% TAR であった。M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は、それぞれ 385 及び 365 日であった。

分解物として M.A₃ (同 M.A₄) -④が認められたが、生成量は微量であり定量はできなかった。(参照 10、11)

(2) 加水分解試験② (M.A₃ 及び M.A₄)

M.A₃ または M.A₄ を pH 4.0 及び 7.0 (ともにリン酸塩緩衝液) ならびに pH 9.0 (ホウ酸塩緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 12 μg/L となるように添加し、50±1°C で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A₃ 及び M.A₄ は、pH 4.0 及び 7.0 の緩衝液において 83~95% TAR、pH 9.0 の緩衝液では 60~69% TAR となり、減少が認められた。(参照 12、13)

(3) 加水分解試験③ (M.A₃ 及び M.A₄)

M.A₃ あるいは M.A₄ を pH 1.2 (塩酸緩衝液)、pH 4.0 (クエン酸塩緩衝液)、pH 7.0 (リン酸塩緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸塩緩衝液) の滅菌緩衝液にそれぞれ 400 μg/L となるように添加し、pH 1.2 では 37°C の暗条件下で 30 日間、pH 4.0、7.0 及び 9.0 では 25 及び 40°C で 60 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M.A₃ 及び M.A₄ の推定半減期は、pH 4.0 及び 7.0 で 1 年以上と安定であったが、pH 9.0 では、25°C で 270~340 日、40°C で 43~45 日であった。また、pH 1.2 での推定半減期は 35~40 日であった。(参照 14、15)

(4) 水中光分解試験① (¹⁴C-M.A₃ 及び ¹⁴C-M.A₄)

¹⁴C-M.A₃ または ¹⁴C-M.A₄ のメタノール溶液を、蒸留水 (pH 7.44)、自然水 (河川水、滋賀、pH 7.19) に加えて約 400 μg/L の溶液を調製し、25±2°C

でキセノンランプ（光強度：99～102 W/m²、測定波長：300～700 nm）を 3 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水において M.A₃ 及び M.A₄ の分解は速やかで、照射 3 日後の放射量は蒸留水及び自然水で、M.A₃ が 15.0 及び 27.6%TAR、M.A₄ が 16.9 及び 24.0%TAR であった。光分解物として M.A₃（同 M.A₄）-⑩が照射 3 日後に 4.0～8.0%TAR 認められた。他に、M.A₃（同 M.A₄）-②、③及び⑤を同定したが、生成量は微量であった。照射 3 日後には ¹⁴CO₂ が 0.3～1.8%TAR 検出された。

推定半減期は M.A₃ で 22.9～35.5 時間、M.A₄ で 26.5～31.9 時間であった。太陽光（北緯 35°、春）照射に換算した推定半減期は、M.A₃ で 28.6～44.4 時間、M.A₄ で 33.1～39.9 時間であった。また、主分解物 M.A₃（同 M.A₄）-⑩の推定半減期も 26.6～45.0 時間と短かった。（参照 16、17）

（5）水中光分解試験②（M.A₃ 及び M.A₄）

M.A₃ または M.A₄ を滅菌した蒸留水（pH 6.75）及び自然水（河川水、滋賀、pH 7.03）に約 400 µg/L となるように加えた後、25.2℃でキセノンランプ（光強度：100 W/m²、測定波長：300～700 nm）を 7 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

両供試水において M.A₃ 及び M.A₄ の分解は速やかで、照射 7 日後の残存率は極めて小さかった（0.6%TAR 以下）。推定半減期は、蒸留水及び自然水いずれも M.A₃ で 16.8～19.2 時間（0.7～0.8 日）、M.A₄ で 14.4 時間（0.6 日）であった。（参照 18、19）

6. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、ミルベメクチン（M.A₃ 及び M.A₄）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 13 に示されている。（参照 20）

表 13 土壌残留試験成績

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

※容器内試験で純品、圃場試験で乳剤を使用

7. 作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチン (M.A₃及び M.A₄) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ミルベメクチン (M.A₃+M.A₄) の最高値は、しそ (葉) の最終散布 1 日後における 1.46 mg/kg であった。(参照 21~23)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ミルベメクチンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からミルベメクチンが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中から摂取されるミルベメクチンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	18.7	14.3	16.0	18.7

8. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 24)

表 15 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	ddY マウス	雄 12	0、1、10、100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし
		雄 10		10	100	100 mg/kg 体重で麻酔 持続時間延長
				10	100	100 mg/kg 体重で軽度 の抑制
				10	100	100 mg/kg 体重で軽度 の抑制
				100	—	ほとんど影響なし

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	
呼吸循環器系	呼吸数、 血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0、100 (十二指腸) ^a	100	—	ほとんど影響なし
平滑筋	摘出回腸	日本 白色種 ウサギ	雄 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で、摘出ウ サギ回腸自発運動に対 して軽度の抑制
消化器系	腸管内輸送能	ddY マウス	雄 10	0、1、10、100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし
骨格筋	神経一筋	SD ラット	雄 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL 投与群で、 軽度の収縮力抑制
血液	血液凝固	SD ラット	雄 10	0、1、10、100 (経口) ^a	100	—	ほとんど影響なし

注) 溶媒として^aは1%Tween80を、^bは10%DMSOを用いた。
—：最小作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

ミルベメクチン原体のマウス、ラット及びビヌを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 25~29)

表 16 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	324	313	鎮静、歩行異常及び歩行困難
	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	762	456	呼吸不整、うずくまり、ふらつき歩 行、歩行不能もしくは正向反射消 失、体温低下及び流涙、体重減少ま たは増加抑制
	ビーグル犬 雌雄各 2 匹	確実中毒量		嘔吐、流涎、鎮静、振戦、体重減少、 摂餌量減少、肺暗赤色化及び水腫、 胃粘膜の赤色化及び偽膜様物付着
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		閉眼及び遅くて深い呼吸、口鼻及び眼周囲の赤褐色の汚れ、異常姿勢、自発運動低下、陰部及び口鼻周囲の濡れ、よろめき歩行、眼球色の暗調化、流涙、陰部周囲の被毛の汚れ及び眼周囲の脱毛、体重減少または増加抑制、途中死亡動物で鼻吻部・陰部周囲の被毛の汚れ、喉頭・気管内白色内容物、眼脂または流涙
		1.90	2.80	

(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）

ミルベメクチンの代謝物及び原体混在物の ddY マウス（雌雄各 6～10 匹）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 30）

表 17 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
M.A ₃ -②	>5,000	>5,000	行動不活発、復位の姿勢及び立毛
M.A ₄ -②	>5,000	>5,000	自発行動の抑制、復位の姿勢、失禁及び下痢
M.A ₃ -④	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M.A ₄ -④	3,880	3,550	行動不活発、ふらつき及び脱力
M.A ₃ -⑧	>2,000	≥2,000	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A ₄ -⑧	204	176	自発行動抑制、腹這い、呼吸数減少及び異常鼻音
M.A ₃ -⑩	490	520	自発行動抑制、ふらつき歩行、脱力及び呼吸数減少
M.A ₄ -⑩	1,570	1,520	行動停止、脱力、腹這い及び呼吸数減少
A	>5,000	>5,000	軽度の行動不活発、腹這い及び呼吸数減少
B	>5,000	>5,000	行動不活発、呼吸数減少及び脱力症状

(3) 急性毒性試験（M.A₃及びM.A₄）

M.A₃及びM.A₄のマウス及びラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 31～32）

表 18 急性毒性試験結果概要 (M.A₃ 及び M.A₄)

投与経路	動物種	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	M.A ₃	3,100	1,650	鎮静、伏臥位、流涙、尿失禁、呼吸微弱、体温降下及び体重増加抑制
		M.A ₄	340	390	鎮静、呼吸微弱及び体温降下
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	M.A ₃	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
		M.A ₄	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(4) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

本試験での死亡率は表 19 に示されている。500 mg/kg 体重投与群の雌で死亡率が 100% となった。

表 19 急性神経毒性試験 (ラット) における死亡率

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

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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

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

表 20 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ミルベメクチン原体にウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 34、35）

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

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、375、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

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

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

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・リンパ球百分率減少、好中球百分率増加 ・AST、ALT、T.Bil、TP、カルシウム減少 ・ALP、カリウム、リン増加 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼の汚れ、過敏、歩行のふらつき及び上下切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・網状赤血球数増加 ・A/G 比、カルシウム減少 ・ALP、カリウム増加 ・子宮比重量減少 ・脾造血活性亢進 ・胸腺退縮
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht 減少 ・WBC、好中球実数、PLT 増加 ・副腎比重量⁴増加 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髓造血活性亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム減少 ・肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大 ・骨髓造血活性亢進
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH、MCV 減少 ・Fib 増加 ・T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCHC 減少 ・RBC 増加 ・T.Chol 増加
375 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

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

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

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯の伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・Ht、MCV 減少 ・副腎比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、MCH 減少 ・腎比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

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

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

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、よろめき歩行、頭部の震え、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、よろめき歩行、頭部の震え、流涎、眼漏 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料嘔吐、流涎 	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料嘔吐
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、375 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

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

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）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

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

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、750 ppm 投与群については、投与当初は 1,500 ppm とされていたが、雌で切歯の伸長が認められ摂餌が困難となったため、7 週から雌雄とも 750 ppm とされた。

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

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

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

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少 ・AST 減少、T.Chol 増加 ・肝、腎比重量増加 ・毛嚢拡張 ・慢性腎症（中等度）増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛 ・切歯伸長（1,500 ppm 投与時） ・体重増加抑制 ・摂餌量増加 ・MCH、MCV 減少、RBC 増加 ・AST、ALT 減少、T.Chol 増加 ・腎、副腎、子宮比重量増加 ・毛嚢拡張
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 30 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

対照群と各投与群間の死亡率に有意差は認められなかった。

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

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：18.9 mg/kg 体重/日、雌：19.6 mg/kg

体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 44)

表 31 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯伸長 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯伸長 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・削瘦、小型化 ・肝、腎、副腎比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 800 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.3	13.4	53.3
		雌	3.7	14.8	60.5
	F ₁ 世代	雄	4.2	17.4	65.6
		雌	4.7	18.8	75.7

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

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

本試験において、親動物では 800 ppm 投与群の F₁ 世代の雄で摂餌量減少、P 及び F₁ 世代の雌で体重増加抑制等が、児動物では 800 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 200 ppm (P 雄 : 13.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 14.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 17.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 18.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 45)

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	800 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	200 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・体重増加抑制		・産児数減少 ・体重増加抑制 ・生存率低下	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

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

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

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

(3) 発生毒性試験（ウサギ）①

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

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

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

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

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

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

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

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

1 4. 遺伝毒性試験

ミルベメクチンの細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA 修復試験、マウスリンパ腫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の肺由来培養細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表 34 に示されているとおりすべて陰性であり、ミルベメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 49~53)

表 34 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

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

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 [M.A₃ (同 M.A₄) -②、④、⑧及び⑩]、原体混在物 (A、B、C、D 及び E)、M.A₃ 及び M.A₄ の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験が実施された。

試験結果は、表 35 に示されているとおりにすべて陰性であった。(参照 54～59)

表 35 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物等)

試験	被験物質	対象	処理濃度	結果
DNA 修復試験	代謝物及び 原体混在物	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200～5,000 µg/テ ¹ イスク (+/-S9)	陰性
	M.A ₃ 及び M.A ₄		100～5,000 µg/テ ¹ イスク (+/-S9)	
復帰突然 変異試験	代謝物及び 原体混在物	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8～5,000 µg/フ ¹ レト (+/-S9)	陰性
	M.A ₃		39～5,000 µg/フ ¹ レト (+/-S9)	
	M.A ₄		78～5,000 µg/フ ¹ レト (+/-S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) ラットの切歯の伸長に及ぼす影響試験

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

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

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

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

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

以上の結果から、ミルベメクチンの混餌投与によるラット切歯の異常な伸長は、原因は不明であるものの、ラット特有の切歯の研磨行動ができなくなった

ことによるものと考えられた。また、この変化は休薬により回復するものと考えられた。(参照 60)

(2) 神経作用機序検討試験

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

イエバエのGABAレセプター遺伝子及び抑制性グルタミン酸レセプター遺伝子を、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、ミルベメクチン処理後にこれらのレセプターの塩素イオンチャンネル開口によって生じる卵母細胞膜の塩素イオン透過性の上昇を測定した。

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

ミルベメクチンの脊椎動物神経内における作用点については、文献からGABAレセプターまたは塩素イオンチャンネルを有するグリシンレセプターが示唆されているが、神経毒性の発生にどの程度関与しているのかは明らかでない。ミルベメクチンの一般薬理試験及び各種毒性試験において、神経毒性が示唆される症状がみられた用量では体重減少または体重増加抑制が認められており、特に単回投与試験では体重が増加に転じた時点と症状が回復した時点がよく一致していた。各種毒性試験において認められた症状については、機序的に塩素イオンチャンネルへの影響は否定できないが、全身状態の悪化を反映するもので、塩素イオンチャンネルへの影響を介した特異的な神経作用に起因するものではない可能性が高いと推察された。(参照72)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ミルベメクチン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験は2つ実施され、ミルベメクチンの単回経口投与では、血漿中放射濃度の T_{max} は2~3時間であった。 $T_{1/2}$ は1つの試験では投与量にかかわらず7~8時間であったが、もう一方の試験では、2.5 mg/kg 体重投与群（低用量群）で11~13時間、25 mg/kg 体重投与群（高用量群）で27~32時間であった。雌雄差はみられなかった。投与放射能の排泄は速やかで、投与後24時間で約80%TAR以上が糞尿中に排泄され、主要排泄経路は糞中であった。組織中残留放射能は、 T_{max} 付近で消化管、肝臓、脂肪等に比較的高濃度に認められたが減衰は速やかで、組織残留性は認められなかった。主要代謝経路は、水酸化、エポキシ化、脱水素等の酸化反応であると推定された。さらに水酸化を受けたものは、グルクロン酸抱合体となり、胆汁中排泄されると考えられた。

みかん、なす、茶及びいちごを用いた植物体内運命試験が実施された。葉に塗布処理したみかん及び茶では $M.A_3$ 及び $M.A_4$ は速やかに消失し、代謝物として $M.A_3$ (同 $M.A_4$) -②、③、④、⑧、⑨、⑩、⑪、⑫が確認された。 $M.A_4$ の散布処理を行ったいちごでは、残留放射能として $M.A_4$ が大部分を占め、代謝物として $M.A_4$ -⑩のみが確認された。土壌混和処理したなすでは、吸収、移行性は少なく、高極性の代謝物のみがわずかに根部、葉茎部に移行した。

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、ミルベメクチンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。残留値の最高値は、しそ（葉）の最終散布1日後における1.46 mg/kgであった。

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

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

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表36に示されている。

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：25.0 雌：27.8	雄：49.1 雌：55.7	雌雄：T.Chol 増加等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	雄：59.4 雌：72.4	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合毒性試験	雄：6.81 雌：8.77	雄：32.6 雌：44.4	雌雄：腎比重量増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物、児動物 P 雄：13.4 P 雌：14.8 F ₁ 雄：17.4 F ₁ 雌：18.8	親動物、児動物 P 雄：53.3 P 雌：60.5 F ₁ 雄：65.6 F ₁ 雌：75.7	親動物 雄：摂餌量減少 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：20 胎児：60	母動物：60 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：113 雌：138	雄：226 雌：286	雄：体重増加抑制等 雌：Hb、MCH 減少等
	2 年間 発がん性試験	雄：18.9 雌：19.6	雄：193 雌：231	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	母動物：－ 胎児：1,000	母動物：160 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	母動物：50 胎児：500	母動物：500 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：3 雌：3	雄：10 雌：10	雌雄：飼料嘔吐等
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：10 雌：3	雄：30 雌：10	雄：よろめき歩行等 雌：体重増加抑制

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

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で

除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
②	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-24-ヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,21-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-24-ヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,21-ジオン
③	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>RS</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>RS</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-18,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
④	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2,18-ジオン
⑤	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-5',6',11,13,22-ペンタメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-13-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',11,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-13-ヒドロキシメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',11,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-5',6',13,22-テトラメチル-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-11-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑥	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5'-ヒドロキシメチル-6',11,13,22-テトラメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5'-ヒドロキシメチル-12,21,24-トリヒドロキシ-11,13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',11,13-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-22-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',6',13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11-ヒドロキシメチル-4',12,21,24-テトラヒドロキシ-5',13,22-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ [15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
⑦	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11,22-ジ ^o (ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-5',6',13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-11,22-ジ ^o (ヒドロキシメチル)-5',13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑧	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',22-ジ ^o (ヒドロキシメチル)-12,21,24-トリヒドロキシ-6',11,13-トリメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-5',22-ジ ^o (ヒドロキシメチル)-11,13-デメチル-6'-エチル-12,21,24-トリヒドロキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑨	(14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-21,24-ジヒドロキシ-10,11-エポキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,16,22-トリエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑩	(14 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-10,11,16,17-ジエポキシ-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(14 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-10,11,16,17-ジエポキシ-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑪	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑫	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14-エン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン

記号	化学名
	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-21,24-ジヒドロキシ-6'-エチル-5',11,13,22-テトラメチル-10,11,16,17,22,23-トリエポキシ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-14,22-ジエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑫	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,21 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i>)-7-ホルミル-5',6',11,13,22-ペンタメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ[16.4.1 ^{4,8} .0 ^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,21 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,19 <i>S</i> ,20 <i>R</i>)-6'-エチル-7-ホルミル-5',11,13,21-テトラメチル-18,19,20-トリヒドロキシ-3,7-ジオキサトリシクロ[16.4.1 ^{4,8} .0 ^{1,18}]トリコサ-10,14,16,21-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
M.A ₄ ⁻ ⑬	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,18 <i>S</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-12,18,21,24-テトラヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
⑭	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-21,24-ジヒドロキシ-5',6',11,13,22-ペンタメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
	(10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>E</i> ,22 <i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,20 <i>R</i> ,21 <i>R</i> ,24 <i>S</i>)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1 ^{4,8} .0 ^{20,24}]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン
A	(原体混在物)
B	(原体混在物)
C	(原体混在物)
D	(原体混在物)
E	(原体混在物)

注) ⑫~⑭について、上段：M.A₃⁻、下段：M.A₄⁻

<別紙 2 : 検査値等略称>

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

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14-15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21-22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
あずき (乾燥子実) 1993年度	2	15 ^{EC}	2	14-15	<0.02	<0.015	<0.02	<0.015	<0.04	<0.03
				21	<0.02	<0.015	<0.02	<0.015	<0.04	<0.03
いんげんまめ (乾燥子実) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
かんしょ (塊根) 2004年度	2	18.9-20 ^{EC}	2	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
やまのいも (塊茎) 1998年度	2	50 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
				14	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
				21	<0.01	<0.0075	<0.01	<0.0075	<0.02	<0.015
食用ぎく (花卉全体) 1999年度	2	20-30 ^{WP}	1	1	0.32	0.185	0.65	0.315	0.97	0.50
				3	0.24	0.115	0.49	0.188	0.73	0.303
				7	0.06	0.04	0.12	0.06	0.18	0.10
みつば (茎葉) 2003年度	2	7.5 ^{EC}	2	3	0.128	0.114	0.349	0.294	0.48	0.405
				7	0.038	0.026	0.093	0.0685	0.13	0.09
				14	0.029	0.0155	0.083	0.0405	0.11	0.055
トマト (果実) 1999年度	2	23-25 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	0.02	0.015*	0.03*	0.025*
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.0125*	0.04*	0.0225*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
ミニトマト (果実) 2004年度	2	13.3-16.7 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	0.02	0.0125*	0.03*	0.0225*
				3	<0.01	<0.01	0.02	0.0125*	0.03*	0.0225*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
なす (果実) 1988年度	2	20 ^{EC}	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
なす (果実) 1998年度	2	原液十分量 噴射 ^{enro}	1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
きゅうり (果実) 1992年度	2	25 ^{EC}	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
すいか (果実) 1989年度	2	10-25 ^{EC}	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
メロン (果実) 1990年度	2	25-30 ^{EC}	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				2	7-8	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04
さやいんげん (さや) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	1	0.02	0.015*	0.06	0.0275*	0.08	0.0425*
				3	0.01	0.01*	0.03	0.0175*	0.04	0.0275*
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.02*	0.02*
えだまめ (さや) 2000年度	2	20 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	0.02	0.015	0.03*	0.025*
				3	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.02*	0.02*
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
モロヘイヤ (茎葉) 1995年度	2	20 ^{EC}	1	1	0.11	0.08	0.27	0.20	0.38	0.28
				3	0.05	0.0275	0.09	0.0625	0.14	0.09
				5	0.02	0.0125*	0.03	0.02*	0.05	0.0325*
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
エンサイ (茎葉) 2004年度	2	10 ^{EC}	1	1	0.12	0.08	0.31	0.195	0.43	0.275
				3	0.09	0.045	0.23	0.135	0.32	0.18
				7	0.04	0.025*	0.11	0.065	0.15	0.09
ふだんそう (茎葉) 2003年度	2	13.3 ^{EC}	2	1	0.03	0.03	0.06	0.06	0.09	0.09
				3	0.02	0.015*	0.04	0.025*	0.06	0.04*
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.01*	0.03*	0.02*
はすいも (葉柄) 2004年度	2	30 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
みょうが (花穂) 2003年度	2	35 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
しそ (葉) 1997年度	2	7.5 ^{EC}	1	1	0.45	0.268	1.01	0.58	1.46	0.848
				3	0.21	0.11	0.54	0.255	0.75	0.365
				7	0.13	0.055	0.29	0.115	0.42	0.17
しそ (葉) 2003年度	2	10 ^{EC}	3	1	0.15	0.09	0.31	0.185	0.46	0.275
				3	0.07	0.04	0.13	0.075	0.20	0.115
				7	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.05*	0.04*
温州みかん (果肉) 1988年度	2	40-80 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
温州みかん (果肉) 2000年度	2	70 ^{WP}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
温州みかん (果皮) 1998年度	2	40-80 ^{EC}	1	7	0.02	0.02*	0.07	0.035*	0.09	0.055*
			14	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.05*	0.04*	
温州みかん (果皮) 2000年度	2	70 ^{WP}	2	7	0.03	0.0225*	0.10	0.04*	0.13	0.0625*
			7	0.08	0.07	0.16	0.125	0.24	0.195	
夏みかん (果肉) 1988年度	2	40-50 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			13-14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
夏みかん (果皮) 1988年度	2	40-50 ^{EC}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
夏みかん (果実) 1988年度	2	40-50 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			13-14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
ゆず (果実) 1996年度	2	40-50 ^{EC}	1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
りんご (果実) 1988年度	2	60 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
なし (果実) 1989年度	2	20-40 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
なし (果実) 1989年度	2	20-40 ^{EC}	2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	
なし (果実) 1999年度	2	30-85.7 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
もも (果肉) 1991年度	2	50 ^{EC}	2	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
もも (果皮) 1991年度	2	50 ^{EC}	2	2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
もも (果皮) 1991年度	2	50 ^{EC}	2	1	0.05	0.0275*	0.14	0.0675*	0.19	0.095*
				14	0.04	0.0225*	0.09	0.0475*	0.13	0.07*
				7	0.07	0.04*	0.20	0.095*	0.27	0.135*

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					M.A ₃		M.A ₄		M.A ₃ +M.A ₄	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ネクタリン (果実) 2004年度	2	30-50 ^{EC}	2	1	0.02	0.02	0.05	0.045	0.07	0.065
				7	0.01	0.01*	0.03	0.025	0.04	0.035*
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
おうとう (果実)	2	50-70 ^{EC}	1	7	0.02	0.0125*	0.06	0.0275*	0.08	0.04*
				14	0.02	0.0125*	0.05	0.025*	0.07	0.0375*
			2	7	0.03	0.02*	0.10	0.05	0.13	0.07*
				14	0.02	0.0125*	0.07	0.0325*	0.09	0.045*
いちご (果実) 1989年度	2	10-12 ^{EC}	2	146-156	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				160-169	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
いちご (果実) 1996年度	2	15 ^{WP}	1	1	0.01	0.01*	0.02	0.0125*	0.03	0.0225*
				3	<0.01	<0.01	0.02	0.0125*	0.03*	0.0225*
			2	1	0.02	0.0125*	0.03	0.0175*	0.05	0.03*
				3	0.01	0.01*	0.03	0.015*	0.04	0.025*
ぶどう (果実) 1996年度	2	40 ^{WP}	1	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	0.02*	0.02*
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			2	7	0.02	0.01*	0.03	0.015*	0.05	0.025*
				14	0.01	0.01*	0.02	0.015*	0.03	0.025*
ぶどう (果実) 1999年度	2	30 ^{WP}	2	3	0.009	0.007	0.021	0.0168	0.029	0.0238
				7	0.006	0.0055	0.016	0.013	0.022	0.0185
				14	0.008	0.00625	0.018	0.0142	0.025	0.0205
茶 (荒茶) 1988年度	2	40 ^{EC}	1	7	0.12	0.0825	0.36	0.23	0.48	0.312
				14	0.06	0.035*	0.17	0.0825*	0.22	0.118*
			2	7	0.19	0.118	0.52	0.318	0.71	0.435
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
茶 (浸出液) 1988年度	2	40 ^{EC}	1	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

注) ・散布にはEC:乳剤、WP:水和剤、earo:エアゾルを使用した。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量(μ g/人/日)
大豆	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
小豆類	0.03	1.4	0.04	0.5	0.02	0.1	0.00	2.7	0.08
かんしょ	0.01	15.7	0.16	17.7	0.18	13.8	0.14	16.8	0.17
やまいも	0.015	2.6	0.04	0.5	0.01	1.6	0.02	4.3	0.06
その他の きく科野菜	0.5	0.4	0.20	0.1	0.05	0.5	0.25	0.7	0.35
みつば	0.405	0.2	0.08	0.1	0.04	0.1	0.04	0.2	0.08
トマト	0.025	24.3	0.61	16.9	0.42	24.5	0.61	18.9	0.47
ナス	0.04	4	0.16	0.9	0.04	3.3	0.13	5.7	0.23
きゅうり	0.04	16.3	0.65	8.2	0.33	10.1	0.40	16.6	0.66
スイカ	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン類	0.04	0.4	0.02	0.3	0.01	0.1	0.00	0.3	0.01
未成熟インゲン	0.0425	1.9	0.08	1.2	0.05	1.8	0.08	1.8	0.08
えだまめ	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他の野菜	0.848	12.6	10.68	9.7	8.23	9.6	8.14	12.2	10.35
みかん	0.0625	41.6	2.60	35.4	2.21	45.8	2.86	42.6	2.66
なつみかん	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
なつみかんの皮	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
なつみかんの 果実全体	0.04	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他のかんきつ	0.02	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.6	0.01
りんご	0.04	35.3	1.41	36.2	1.45	30	1.20	35.6	1.42
日本なし	0.04	5.1	0.20	4.4	0.18	5.3	0.21	5.1	0.20
もも	0.135	0.5	0.07	0.7	0.09	4	0.54	0.1	0.01
ネクタリン	0.065	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
おうとう	0.07	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
イチゴ	0.03	0.3	0.01	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00
ブドウ	0.025	5.8	0.15	4.4	0.11	1.6	0.04	3.8	0.10
茶	0.118	3	0.35	1.4	0.17	3.5	0.41	4.3	0.51
合計			18.67		14.29		16.04		18.67

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(別紙3参照)。

- ・ff: 平成10~12年の国民栄養調査(参照69~71)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたミルベメクチンの推定摂取量(μg/人/日)

<参照>

- 1 農薬抄録ミルベメクチン（殺虫剤）（平成 17 年 9 月 22 日改訂）：三共アグロ株式会社、2005 年、一部公表予定
- 2 ラット体内における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 3 ラット体内における代謝試験（ ^{14}C -M.A₄）：コーヴァンス ラボラトリーズ、2000 年、未公表
- 4 みかん及びなすにおける代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 5 茶における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表
- 6 いちごにおける代謝試験：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
- 7 土壌における代謝試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 8 土壌吸着性試験：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表
- 9 光分解試験：三共（株）農薬研究所、1989 年、未公表
- 10 M.A₃の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 11 M.A₄の加水分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 12 M.A₃の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表
- 13 M.A₄の加水分解性予備試験：（財）化学品検査協会、1989 年、未公表
- 14 M.A₃の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表
- 15 M.A₄の加水分解性試験（GLP 対応）：（株）化学分析コンサルタント、2003 年、未公表
- 16 M.A₃の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 17 M.A₄の水中光分解運命試験（GLP 対応）：三共アグロ（株）農業科学研究所、2004 年、未公表
- 18 M.A₃の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表
- 19 M.A₄の水中光分解試験（GLP 対応）：三共（株）農業科学研究所、2001 年、未公表
- 20 ミルベメクチンの土壌残留試験成績：三共（株）農薬研究所、2005 年、未公表
- 21 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅰ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 22 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅱ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 23 ミルベメクチンの作物残留試験成績Ⅲ：三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 24 ミルベメクチンにおける薬理試験：（株）科学技術研究所、1988 年、未公表
- 25 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1986 年、未公表
- 26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表
- 27 イヌにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1987 年、未公表
- 28 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：三共（株）安全性研究所、1988 年、未公表
- 29 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 30 マウスにおける急性経口毒性試験：三共（株）農薬研究所、1990 年、未公表
- 31 M.A₃のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表
- 32 M.A₄のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）アニマルリサーチ、1989 年、未公表
- 33 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表

- 34 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
- 35 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
- 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : ハンティンドン リサーチ センター、1990 年、未公表
- 37 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、2001 年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1986 年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1987 年、未公表
- 40 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
- 41 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
- 42 イヌを用いたカプセル投与による 2 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 43 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1989 年、未公表
- 44 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 45 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
- 46 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1988 年、未公表
- 47 ウサギにおける催奇形性試験 [I] (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1988 年、未公表
- 48 ウサギにおける催奇形性試験 [II] (GLP 対応) : 三共 (株) 安全性研究所、1989 年、未公表
- 49 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
- 50 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
- 51 マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
- 52 チャイニーズ ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1986 年、未公表
- 53 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : コーヴァンス ラボラトリーズ、1998 年、未公表
- 54 細菌を用いた復帰突然変異性試験 : 三共 (株) 農薬研究所、1989 年、未公表
- 55 M.A₃ の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表

- 56 M.A₄の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 57 細菌を用いた DNA 修復試験 : 三共 (株) 農薬研究所、1989 年、未公表
- 58 M.A₃の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 59 M.A₄の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、1989 年、未公表
- 60 ミルベメクチンのラットの切歯の伸長に及ぼす影響 : 三共 (株) 農薬研究所、1988 年、未公表
- 61 コメント回答資料ミルベメクチン : 三共アグロ株式会社、2005 年、未公表
- 62 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-171108-milbemectin.pdf>)
- 63 第 119 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai119/index.html>)
- 64 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、厚生労働省告示第 499 号)
- 65 第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai1/index.html)
- 66 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-milbemectin-180718.pdf>)
- 67 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 68 農薬要覧 : 日本植物防疫協会、2004 年
- 69 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 70 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 71 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 72 安全性評価資料コメント回答書 ミルベメクチン : 三共アグロ株式会社、2008 年、未公表
- 73 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai23/index.html)
- 74 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html)

ミルベメクチン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：ミルベメクチン [Milbemectin (ISO)]

(ミルベメクチン A₃ (M. A₃) とミルベメクチン A₄ (M. A₄) の混合物。ただし、存在比は M. A₃ (22~32%)、M. A₄ (60~70%) である。)

2. 用途：殺虫剤

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。ダニ、昆虫及び線虫の神経筋接合部位の塩素イオンチャンネルに作用し、殺虫活性を示すものと考えられている。

3. 化学名：

M. A₃ :

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 13*R*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-dihydroxy-5', 6', 11, 13, 22-pentamethyl-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one (IUPAC)

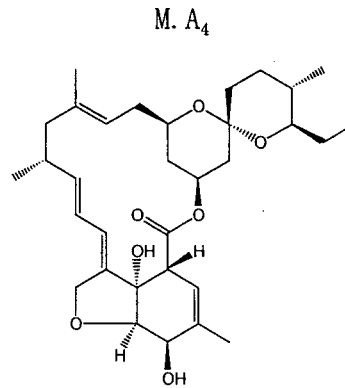
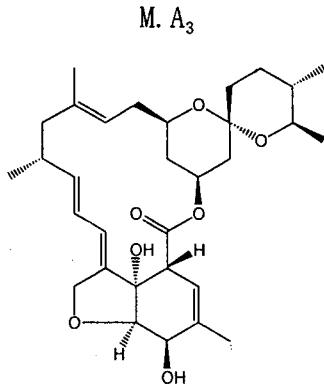
M. A₄ :

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*R*, 6' *R*, 8*R*, 13*R*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6'-ethyl-21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tetramethyl-3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-2-one (IUPAC)

M. A₃ M. A₄ :

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

4. 構造式及び物性



分子式 C₃₁H₄₄O₇
 分子量 528.68
 水溶解度 0.88ppm (20°C)
 分配係数 log₁₀Pow ≥ 4.94 (23±1°C)

分子式 C₃₂H₄₆O₇
 分子量 542.71
 水溶解度 7.2ppm (20°C)
 分配係数 log₁₀Pow ≥ 5.06 (23±1°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

作物名、適用病害虫名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 1%ミルベメクチン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	ミルベメクチンを 含む農薬の 総使用回数
茶	カンザワハダニ チャノホリダニ チャノカサビダニ チャノホソガ	1000 倍	200~400 L/10a	摘採 14 日前まで	1 回	散布	1 回

② 1%ミルベメクチン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	ミルベメクチンを 含む農薬の 総使用回数
りんご	リンゴハダニ ナミハダニ キンモンホガ リンゴサビダニ ユキヤキアブラムシ	1000倍	200～ 700L/10a	収穫前日まで	1回	散布	1回
もも 初刈り	ハダニ類 モサビダニ			収穫7日前まで			
なし	ハダニ類	1000～ 1500倍		収穫前日まで			
	ニセサビダニ						
おうとう	ハダニ類						
やまのいも やまのいも (むかご)	かザリハダニ	1000倍	100～ 500L/10a	収穫7日前まで			
あずき	ハダニ類	1000～ 2000倍	100～ 150L/10a	収穫14日前まで	2回 以内		
だいず		1000倍		収穫7日前まで			
いんげんまめ		1500倍					
えだまめ		1000倍		収穫前日まで			
さやえんどう		1500倍					
さやいんげん							
いちご (親株床)			1000～ 1500倍			仮植前まで	
なす	ハダニ類 マメホガリハエ コジラミ類 チャノホリダニ	1500倍	100～ 300L/10a	収穫前日まで		2回以内	
トマト	ハダニ類 トマトサビダニ コジラミ類						
きゅうり	ハダニ類	1000～ 1500倍					
	コジラミ類	1500倍					
	トマトハダニ						
すいか	ハダニ類			収穫7日前まで			
メロン	ハダニ類 トマトハダニ コジラミ類	1000倍					
しそ	サビダニ チャノホリダニ ハダニ類	2000倍		収穫前日まで			
モロヘイヤ	ハダニ類	1500倍	300L/10a		1回	1回	
エンサイ		2000倍	100～ 300L/10a				

② 1%ミルベメクチン乳剤 (続き)

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	シバメクチンを 含む農薬の 総使用回数	
ふだんそう	ハダニ類	1500倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	2回 以内	散布	2回以内	
はすいも (葉柄)		1000倍						収穫3日前まで ただし、伏せ込み 栽培は伏せ込み 前まで
みつば		2000倍		収穫前日まで	1回		1回	
しそ科葉菜類 (えごま(葉)、 しそを除く)								収穫3日前まで
しそ(花穂) さんしょう(葉)				1000倍	1500倍		2回以内	
パセリ								ハダニ類 ハモグリバエ類 トマトヒゲダニ コジラミ類
かんしょ		みょうが (花穂)		1000倍	100~400 L/10a		2回 以内	
ミニトマト	ハダニ類		1000倍			100~400 L/10a		2回 以内
みょうが (花穂)		ハダニ類		1000倍	100~400 L/10a		2回 以内	
みょうが (茎葉)	2000倍		100~300 L/10a			収穫前日まで		1回
コリアンダー (葉)		1000倍		100~300 L/10a	収穫前日まで		1回	
アスパラガス	2000倍		200~700 L/10a			収穫3日前まで		2回 以内
セルリー		1000倍		200~700 L/10a	収穫7日前まで		2回 以内	
パパイヤ	2000倍		100~300 L/10a			収穫前日まで		2回 以内
食用なでしこ		1000倍		100~300 L/10a	収穫前日まで		2回 以内	
さといも (葉柄)	ハダニ類 ハモグリバエ類		1500倍			100~300 L/10a		2回 以内
きく(葉)		ハダニ類		2000倍	100~300 L/10a		2回 以内	
えごま(葉) 食用金魚草 食用ほおずき	ハダニ類 コジラミ類		1000倍			100~300 L/10a		2回 以内
ピーマン		コジラミ類		2000倍	100~300 L/10a		2回 以内	
ししとう	コジラミ類		2000倍			100~300 L/10a		1回

③ 2%ミルベメクチン水和剤（その1）

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ チャノホリダニ ミカンキジラミ	2000 倍	500～700 L/10a	収穫 7 日前まで	2 回 以内	散布	2 回以内
	ミカンサビダニ	2000～ 3000 倍					
りんご	リンゴハダニ	2000 倍	400～700 L/10a	収穫前日まで	1 回		1 回
なし	ハダニ類		200～700 L/10a	収穫 7 日前まで	2 回 以内		2 回以内
ぶどう							
すいか							
メロン きゅうり なす							
いちご			シクラメンホリダニ				
食用ぎく	ナミハダニ		100～300 L/10a	収穫前日まで	1 回		1 回
			発生初期	2 回 以内	2 回以内		

③ 2%ミルベメクチン水和剤（その2）

作物名	適用場所	適用 病害虫名	使用量	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
みかん	温室、 ガラス室等 密閉でき る場所	ミカンハダニ	200g/10a	20L/10a	収穫 7 日 前まで	2 回 以内	常温煙霧	2 回以内
大粒種 ぶどう		ハダニ類	150g/10a	15L/10a				

④ 0.001%ミルベメクチンエアゾル

作物名	適用病害虫名	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	ミルベメクチンを含 む農薬の 総使用回数
なす	ハダニ類	収穫前日まで	2 回 以内	噴霧液が均一に付着 するように約 30cm 離 れた所から数回断続 して噴射する。	2 回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ミルベメクチン (M. A₃ 及び M. A₄ の含量)

② 分析法の概要

試料を水・メタノール混液(30 : 70 v/v)で抽出後、ヘキサンに転溶する。濃縮物を、トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で、蛍光物質に誘導したのち、HPLC(蛍光検出器)で定量する。

定量限界:0.004~0.40ppm

(2) 作物残留試験結果

① 温州みかん

温州みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(400、800L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン : <0.04、<0.04 ppm

温州みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(400、800L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン : 0.09、<0.04 ppm

温州みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(400、800L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン : <0.04、<0.04 ppm

温州みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(400、800L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン : 0.12、<0.04 ppm

温州みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の100倍希釈液を計2回常温煙霧（35L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

温州みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の100倍希釈液を計2回常温煙霧（35L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.16、0.24 ppm

②夏みかん

夏みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（400、500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

夏みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（400、500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

夏みかん（果実全体）^{注3)}を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（400、500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

夏みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（400、500L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

夏みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（400、500L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下

のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

夏みかん（果実全体^{注3)}を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(400、500L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

③ゆず

ゆず（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(400、500L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

ゆず（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(400、500L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

④すいか

すいか（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(100、250L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

すいか（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(100、250L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

⑤メロン

メロン（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(250、300L/10a)したところ、散布後1~8日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

メロン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（250、300L/10a）したところ、散布後1～8日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

⑥もも

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.18、<0.04 ppm

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.26、<0.04 ppm

⑦ネクタリン

ネクタリン（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（300、500L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.03、 0.04 ppm

⑧りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(600L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

りんご（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(600L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

りんご（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(375、694L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.03、 <0.02 ppm

⑨なし

日本なし（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(200、400L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

日本なし（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200、400L/10a)したところ、散布後7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

日本なし（果実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(300、857L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.02、 <0.02 ppm

⑩パパイヤ

パパイヤ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

⑪いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（120、100L/10a）したところ、散布後146～169日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布（150L/10a）したところ、散布後1～3日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、0.03 ppm

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後1～3日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、0.05 ppm

⑫おうとう

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（500、700L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.08、0.03 ppm

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500、700L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.12、0.04 ppm

⑬ぶどう

ぶどう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.02、0.02 ppm

ぶどう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（400L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.02、0.04 ppm

大粒種ぶどう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、2%水和剤の100倍希釈液を計2回常温煙霧（15L/10a）したところ、散布後7～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.023、0.022 ppm

⑭ トマト

トマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（230、250L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.04、0.02 ppm

⑮ ミニトマト

ミニトマト（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,500倍希釈液を計2回散布（200、250L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.02、0.03 ppm

⑯ なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（200L/10a）したところ、散布後1～3日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： <0.04、<0.04 ppm

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を

計 2 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 1~3 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

なす (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.001%エアゾル原液を 1 回十分量噴射したところ、施用後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

なす (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.001%エアゾル原液を計 2 回十分量噴射したところ、施用後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

⑰ピーマン

ピーマン (果実) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1%乳剤の 1,000 倍希釈液を計 2 回散布 (200L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.01、0.050 ppm

⑱ししとう

ししとう (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、1%乳剤の 1,500 倍希釈液を 1 回散布 (350L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.04 ppm

ししとう (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、1%乳剤の 2,000 倍希釈液を 1 回散布 (350L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.04 ppm

ししとう (果実) を用いた作物残留試験 (1 例) において、1%乳剤の 1,500 倍希釈液を 1 回散布 (350L/10a) したところ、散布後 1~7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.06 ppm

ししとう（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を1回散布（350L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.04 ppm

⑱きゅうり

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布（250L/10a）したところ、散布後1～3日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

きゅうり（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（250L/10a）したところ、散布後1～3日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

⑳えだまめ

えだまめ（さや）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.03、0.03 ppm

㉑さやいんげん

さやいんげん（さや）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.02、0.08 ppm

㉒さやえんどう

さやえんどう（さや）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（250L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：0.022、0.082 ppm

⑳ アスパラガス

アスパラガス（若茎）を用いた作物残留試験(1例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(300L/10a)したところ、散布後1~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.1 ppm

アスパラガス（若茎）を用いた作物残留試験(1例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(300L/10a)したところ、散布後1~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.1 ppm

㉑ セルリー

セルリー（茎葉）を用いた作物残留試験(1例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布(300L/10a)したところ、散布後3~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.08 ppm

セルリー（茎葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布(300L/10a)したところ、散布後3~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.2 ppm

㉒ モロヘイヤ

モロヘイヤ（茎葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,500倍希釈液を1回散布(300L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.38、0.31 ppm

㉓ エンサイ

エンサイ（茎葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.42、0.14 ppm

⑳ふだんそう

ふだんそう（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,500倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.09、0.09 ppm

㉑はすいも（葉柄）

はすいも（葉柄）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

㉒みつば

みつば（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後3～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.37、0.46 ppm

㉓みょうが

みょうが（花穂）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（350L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

㉔しそ

しそ（葉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を1回散布（150L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.41、1.44 ppm

しそ（葉）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.10、 0.46 ppm

③②パセリ

パセリ（茎葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を1回散布(200、250L/10a)したところ、散布後3~14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.22、 0.16ppm

③③コリアンダー

コリアンダー（茎葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.10、 0.64 ppm

③④さといも

さといも（葉柄）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.20、 <0.20 ppm

③⑤えごま

えごま（葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.46、 0.40 ppm

③⑥食用ぎく

食用ぎく（花器全体）を用いた作物残留試験(2例)において、2%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(200、300L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.96、 0.44 ppm

③⑦きく（葉）

きく（葉）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,500倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりで

あった。

ミルベメクチン： 0.37、 0.58 ppm

⑳食用ほおずき

食用ほおずき（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

㉑食用金魚草

食用金魚草（花器全体）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.63、 0.54 ppm

㉒食用なでしこ

食用なでしこ（花器全体）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の2,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： 0.79、 0.75 ppm

㉓かんしょ

かんしょ（塊根）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（189.4、200L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.010、 <0.010 ppm

㉔やまのいも

やまのいも（塊茎）を用いた作物残留試験（2例）において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布（500L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン： <0.02、 <0.02 ppm

やまのいも（むかご）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

⑬あずき

あずき（乾燥子実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

⑭だいず

だいず（乾燥子実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後7~22日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

⑮いんげんまめ

いんげんまめ（乾燥子実）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン：<0.02、<0.02 ppm

⑯茶

茶（荒茶）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(400L/10a)したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：0.05、0.21 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を1回散布(400L/10a)したところ、散布後14日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

ミルベメクチン：<0.04、<0.04 ppm

茶（荒茶）を用いた作物残留試験(2例)において、1%乳剤の1,000倍希釈液を計2

回散布 (400L/10a) したところ、散布後 7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： 0.69、 0.26 ppm

茶 (浸出液) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1% 乳剤の 1,000 倍希釈液を計 2 回散布 (400L/10a) したところ、散布後 7 日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。^{注2)}

ミルベメクチン： <0.04、 <0.04 ppm

なお、これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

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期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：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関する意見具申」)

注 2) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注 3) 夏みかんの果実全体の値は、果肉及び果皮の平均値から算出している。

7. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年11月8日付け厚生労働省発食安第1108002号及び同法24条第2項の規定に基づき平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718033号により食品安全委員会あて意見を求めたミルベメクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル経口投与
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間
安全係数：100
ADI : 0.03 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRによる毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいて、いちごに基準が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ミルベメクチン (M.A₃及びM.A₄の和とする。)

みかん、なす等を用いた植物体内運命試験の結果、多数の代謝物が確認されているが、いずれも微量であるため、規制対象物質には代謝物は含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてミルベメクチン（親化合物のみ）と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおり。

別紙2中で「基準値現行」の欄において0.02 ppmの基準値を設定している農産物等は、本来、食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である0.01 ppmで規制するところ、**分析法の状況を考慮し**、0.01 ppmまでの分析が困難と考えられたことから0.02 ppmの残留基準を設定したものである。今回、本剤については0.01 ppmま

での分析が可能となったことから、0.02 ppmの基準を削除し、一律基準（0.01 ppm）で規制することとした。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のミルベメクチンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	4.9
幼小児（1～6歳）	12.3
妊婦	3.9
高齢者（65歳以上）	4.8

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

（4）本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

ミルベメクチン 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ミルベメクチン (M. A3及びM. A4の和)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
温州みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.04(1回, 7日) (#)
温州みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	1回	7, 14日	圃場A: 0.09(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.04(1回, 7日) (#)
温州みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
温州みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 800L/10a	2回	7日	圃場A: 0.12(#) 圃場B:<0.04(#)
温州みかん (果肉)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 35L/10a	2回	7日	圃場A:<0.02(#) 圃場B:<0.02(#)
温州みかん (果皮)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 35L/10a	2回	7日	圃場A: 0.16(#) 圃場B: 0.24(#)
夏みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	1回	7, 13日 7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.04(1回, 7日) (#)
夏みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	1回	7, 13日 7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.04(1回, 7日) (#)
夏みかん (果実全体)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	1回	7, 13日 7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.04(1回, 7日) (#)
夏みかん (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
夏みかん (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
夏みかん (果実全体)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
ゆず (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.02(1回, 7日) (#) 圃場B:<0.02(1回, 7日) (#)
ゆず (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	7, 14日	圃場A:<0.02(2回, 7日) (#) 圃場B:<0.02(2回, 7日) (#)
すいか (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 100, 250L/10a	1回	7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
すいか (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 100, 250L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
メロン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 250, 300L/10a	1回	1, 8日 1, 7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
メロン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 250, 300L/10a	2回	1, 8日 1, 7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
もも (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
もも (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	1回	7, 14日	圃場A: 0.18 圃場B:<0.04
もも (果肉)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
もも (果皮)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7日	圃場A: 0.26(#) 圃場B:<0.04(#)
ネクタリン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300, 500L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.03(#) 圃場B: 0.04(#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ミルベメクチン (M. A3及びM. A4の和)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
りんご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 600L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04(1回, 7日)
					7, 13日	圃場B:<0.04(1回, 7日)
りんご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 600L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
りんご (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 375, 694L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.03(2回, 1日)(#) 圃場B:<0.02(2回, 1日)(#)
なし (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200, 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
なし (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200, 400L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04(#) 圃場B:<0.04(#)
なし (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300, 857L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.02(2回, 1日)(#) 圃場B:<0.02(2回, 1日)(#)
パパイヤ (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
いちご (果実)	2	1%水和剤	1000倍散布 100, 120L/10a	2回	160, 169日	圃場A:<0.04
					146, 156日	圃場B:<0.04
いちご (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 150L/10a	1回	1, 3日	圃場A:<0.02 圃場B: 0.03
いちご (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3日	圃場A:<0.02 圃場B: 0.05
おうとう (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 500, 700L/10a	1回	7, 14日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.03
おうとう (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 500, 700L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.12(2回, 7日)(#) 圃場B: 0.04(2回, 7日)(#)
ぶどう (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A:<0.02 圃場B: 0.02
ぶどう (果実)	2	2%水和剤	2000倍散布 400L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.04
ぶどう (果実)	2	2%水和剤	100倍常温煙霧 15L/10a	2回	7, 14日	圃場A: 0.023(2回, 14日) 圃場B: 0.022(2回, 14日)
トマト (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 230, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.04(2回, 1日)(#) 圃場B: 0.02(2回, 3日)(#)
ミニトマト (果実)	2	1%乳剤	1500倍散布 200, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.03
なす (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	1回	1, 3日	圃場A:<0.04(1回, 1日)(#) 圃場B:<0.04(1回, 1日)(#)
なす (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3日	圃場A:<0.04(2回, 1日)(#) 圃場B:<0.04(2回, 1日)(#)
なす (果実)	2	0.001%エアゾル	原液 十分量噴射	1回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
なす (果実)	2	0.001%エアゾル	原液 十分量噴射	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
ピーマン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B: 0.050
ししとう (果実)	1	1%乳剤	1500倍散布 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.04(1回, 1日)(#)
ししとう (果実)	1	1%乳剤	2000倍散布 - 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.04(1回, 1日)(#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ミルベメクチン (M. A3及びM. A4の和)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ししとう (果実)	1	1%乳剤	1500倍散布 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場B: 0.06(1回, 1日) (#)
ししとう (果実)	1	1%乳剤	2000倍散布 350L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場B: 0.04(1回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 250L/10a	1回	1, 3日	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04
きゅうり (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3日	圃場A: <0.04 圃場B: <0.04
えだまめ (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.03 圃場B: 0.03
さやいんげん (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.02(2回, 1日) (#) 圃場B: 0.08(2回, 1日) (#)
さやえんどう (さや)	2	1%乳剤	1000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.022(2回, 1日) (#) 圃場B: 0.082(2回, 1日) (#)
アスパラガス (若茎)	1	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A: <0.1
アスパラガス (若茎)	1	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A: <0.1
セルリー (茎葉)	1	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: <0.08
セルリー (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場B: <0.02 圃場C: <0.2
モロヘイヤ (茎葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 300L/10a	1回	1, 3, 5, 7日	圃場A: 0.38 圃場B: 0.31
エンサイ (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.42 圃場B: 0.14
ふだんそう (茎葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.09 圃場B: 0.09
はすいも (葉柄)	2	1%乳剤	1000倍散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.02 圃場B: <0.02
みつば (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 0.37 圃場B: 0.46
みょうが (花穂)	2	1%乳剤	1000倍散布 350L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.02 圃場B: <0.02
しそ (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.41 圃場B: 1.44
しそ (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.10(3回, 1日) (#) 圃場B: 0.46(3回, 1日) (#)
パセリ (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200, 250L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 0.22 圃場B: 0.16
コリアンダー (茎葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.10 圃場B: 0.64
さといも (葉柄)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.20 圃場B: <0.20
えごま (葉)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.46 圃場B: 0.40
食用ぎく (花器全体)	2	2%水和剤	2000倍散布 200, 300L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.96 圃場B: 0.44

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ミルベメクチン (M. A3及びM. A4の和)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きく (葉)	2	1%乳剤	1500倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.37 圃場B: 0.58
食用ほおずき (果実)	2	1%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
食用金魚草 (花器全体)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.63 圃場B: 0.54
食用なでしこ (花器全体)	2	1%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.79 圃場B: 0.75
かんしょ (塊根)	2	1%乳剤	1000倍散布 189.4, 200L/10a	2回	1, 7, 14日	圃場A:<0.010 圃場B:<0.010
やまのいも (塊茎)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
やまのいも (むかご)	2	1%乳剤	1000倍散布 500L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
あずき (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 150L/10a	2回	15, 21日 14, 21日	圃場A:<0.04 (2回, 15日) 圃場B:<0.04
だいず (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日 7, 15, 22日	圃場A:<0.02 圃場B:<0.02
いんげんまめ (乾燥子実)	2	1%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A:<0.02 (2回, 7日) (#) 圃場B:<0.02 (2回, 7日) (#)
茶 (荒茶)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	1回	14日	圃場A: 0.05 圃場B: 0.21
茶 (浸出液)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	1回	14日	圃場A:<0.04 圃場B:<0.04
茶 (荒茶)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	2回	7日	圃場A: 0.69 (#) 圃場B: 0.26 (#)
茶 (浸出液)	2	1%乳剤	1000倍散布 400L/10a	2回	7日	圃場A:<0.04 (#) 圃場B:<0.04 (#)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆	0.1	0.02	申			<0.02,<0.02
小豆類	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04(あずき) <0.02(#),<0.02(#)(い んげんまめ)
えんどう		0.2				
そら豆		0.2				
らつかせい		0.2				
その他の豆類		0.2				
ばれいしよ		0.1				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1				
かんしよ	0.05	0.1	○			<0.010,<0.010
やまいも(長いもをいう。)	0.1	0.1	○			<0.02,<0.02
こんにやくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉		5				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		5				
西洋わさび		0.02				
クレソン		5				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		5				
ケール		5				
こまつな		5				
きょうな		5				
チンゲンサイ		5				
カリフラワー		5				
ブロッコリー		5				
その他のあぶらな科野菜		5				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		5				
チコリ		5				
エンダイブ		5				
しゅんぎく		5				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		5				
その他のきく科野菜	2	5	○・申			0.96,0.44(食用ぎく) 0.37,0.58(きく(葉))
たまねぎ		0.02				
ねぎ		5				
にんにく		0.02				
にら		5				
アスパラガス	0.3	5	○			<0.1/<0.1
わけぎ		5				
その他のゆり科野菜		5				

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ	0.7	5	○			0.22(\$),0.16
セロリ	0.5	5	○			<0.08/<0.02,<0.2
みつば	1	5	○			0.37,0.46
その他のせり科野菜		5				
トマト	0.2	0.2	○			0.04(#),0.02(#)(トマト) 0.02,0.03(ミニトマト)
ピーマン	0.2	0.02	申			<0.01,0.050
なす	0.2	0.2	○			<0.04(#),<0.04(#)/ <0.04(#),<0.04(#)/ <0.02,<0.02/ <0.02,<0.02
その他のなす科野菜	0.2	0.2	○			0.04(#)/0.06(#)/ 0.04(#)/0.04(#)(ししと う)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04/ <0.04,<0.04
かぼちや(スカッシュを含む。)		0.2				
しろり		0.2				
すいか	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04/ <0.04,<0.04
メロン類果実	0.2	0.2	○			<0.04,<0.04, <0.04,<0.04
まくわり		0.2				
その他のうり科野菜		0.2				
ほうれんそう		5				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう	0.3	0.02	申			0.022(#),0.082(#)
未成熟いんげん	0.3	0.02	申			<0.02(#),0.08(#)(\$)
えだまめ	0.2	0.02	申			0.03,0.03
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜	3	5	○・申			0.38,0.31(モロヘイヤ) 0.42,0.14(エンサイ) 0.09,0.09(ふだんそう) <0.02,<0.02(はすいも (葉柄)) <0.20,<0.20(さといも (葉柄)), 0.46,0.40(えごま(葉)) 0.63,0.54(食用金魚 草) 0.79,0.75(食用なでし こ) <0.04,<0.04(やまのい も(むかご)) (しそ(葉))1.44(\$を参 照)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
みかん	0.2	0.2	○			<0.04(#), <0.04(#)/ <0.04(#), <0.04(#)/ <0.02(#), <0.02(#)
なつみかんの果実全体	0.2	0.2	○			<0.04(#), <0.04(#)/ <0.04(#), <0.04(#)
レモン	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全 体を参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全 体を参照)
グレープフルーツ	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全 体を参照)
ライム	0.2	0.2	○			(なつみかんの果実全 体を参照)
その他のかんきつ類果実	0.2	0.5	○			<0.02(#), <0.02(#), <0.02(#), <0.02(#)(ゆ ず) (なつみかんの果実全 体を参照)
りんご	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04/ <0.04(#), <0.04(#)/ 0.03(#), <0.02(#)
日本なし	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04/ <0.04(#), <0.04(#)/ <0.02(#), <0.02(#)
西洋なし	0.2	0.2	○			(日本なしを参照)
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも	0.2	0.2	○			<0.04, <0.04/ <0.04(#), <0.04(#)(果 肉) 0.18, <0.04/ 0.26(#), <0.04(#)(果皮)
ネクタリン	0.2	0.2	○			0.03(#), 0.04(#)
あんず(アプレコトを含む。)		0.5				
すもも(プルーンを含む。)		0.5				
うめ		0.5				
おうとう(チェリーを含む。)	0.3	0.5	○			0.08, 0.03/ 0.12(#), 0.04(#)
いちご	0.2	0.5	○		0.2 オーストラリア	<0.04, <0.04/ <0.02, 0.03/ <0.02, 0.05
ラズベリー		0.5				
ブラックベリー		0.5				
ブルーベリー		0.5				
クランベリー		0.5				
ハックルベリー		0.5				
その他のベリー類果実		0.5				
ぶどう	0.2	0.5	○			<0.02, 0.02/ 0.02, 0.04/ 0.023, 0.022
かき		0.2				

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし	0.1	0.2	○			<0.02,<0.02
その他の果実		0.5				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.02				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ	0.7	2	○			0.05,0.21(\$)/ 0.69(#),0.26(#)(荒茶) <0.04,<0.04/ <0.04(#),<0.04(#)(浸 出液)
その他のスパイス	0.7	5	○			0.09(#),<0.04(#)/ 0.12(#),<0.04(#)/ 0.16(#),0.24(#)(\$) (みかんの果皮) <0.02,<0.02(みょうが) 0.41,1.44/0.10(#) 0.46(#)(しそ(葉)), 0.10,0.64(コリアン ダー), 2.4,2.5(さんしょう(葉)) ※さんしょう(葉)の残 留値の2倍にて緊急登 録(農林水産省からの 理由書による要請)
その他のハーブ	5	5	○・緊			

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

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

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

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

(参考)

これまでの経緯

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

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

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

(○：部会長)

答申（案）

ミルベメクチン

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

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

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

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

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

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

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

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

動物用医薬品評価書

d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)の食品健康影響評価について

2006年6月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. d-クロプロステノールについて	3
2. 製剤について	3
3. ダルマジンの安全性に係る知見等について	4
(1) ヒトに対する安全性について	4
(2) 残留性について	6
(3) 対象動物における安全性試験	7
4. その他の知見について	7
5. 食品健康影響評価について	8
6. 参考文献	9

〈審議の経緯〉

平成18年 2月20日	厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 2月23日	第132回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 2月24日	第47回動物用医薬品専門調査会
平成18年 3月29日	第50回動物用医薬品専門調査会
平成18年 4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
平成18年 5月11日	第142回食品安全委員会
平成18年 5月11日	
— 6月9日	国民からの意見情報の募集
平成18年 6月21日	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に報告
平成18年 6月22日	第148回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣、厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 10. 1～

座長	三森	国敏	
座長代理	井上	松久	
	青木	宙	津田 修治
	明石	博臣	寺本 昭二
	江馬	眞	長尾 美奈子
	大野	泰雄	中村 政幸
	小川	久美子	林 眞
	渋谷	淳	藤田 正一
	嶋田	甚五郎	吉田 緑
	鈴木	勝士	

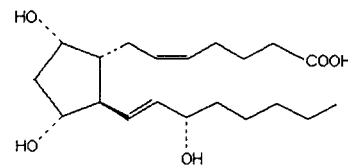
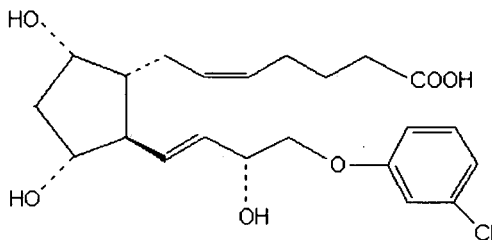
d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)の食品健康影響評価について

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき、農林水産大臣から、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)について、同法第24条1項第1号の規定に基づき厚生労働大臣からd-クロプロステノールについて、意見を求められた。(平成18年2月17日、関係書類を接受)

本製剤の有効成分はd-クロプロステノールであり、牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発の目的で用いられる。

1. d-クロプロステノールについて^{(1),(2),(3)}

d-クロプロステノール(d-cloprostenol)



PGF2 α

分子式	: C ₂₂ H ₂₉ ClO ₆
分子量	: 424.92
常温における性状	: 白色～微黄色の粘調性油またはワックス
融点	: 約44.2～44.7°C
溶解度	: アセトン及びジクロロメタンに可溶

プロスタグランジンは子宮収縮性物質として発見され、その後生体内の組織に広く存在し様々な生理作用を有することが明らかにされている。このうちプロスタグランジンF2 α (PGF2 α)はウシでは子宮内膜上皮細胞等で産生され、卵巣で黄体退行因子として作用する。ブタにおいても同様の効果が認められており、これらの動物においては生理的な黄体退行因子と考えられている。クロプロステノールはPGF2 α の合成類縁体で、通常ラセミ体として合成される。ラセミ体のうち、子宮収縮や黄体退行作用のPGF2 α 様の生理活性を有するのはd-体のみである。PGF2 α 、あるいはクロプロステノールは、後述するようにいずれも投与後速やかに排泄されることから、畜産において黄体を退行させ発情を同期化する目的や子宮収縮作用による分娩誘発の目的で汎用されている。

クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は、すでに国内でラセミ体を用いた製剤が承認され、使用されている。国外では、EU、米国等において広く使用されている。

2. 製剤について⁽⁴⁾

ダルマジンはd-クロプロステノールを主剤とする注射剤で、同一製剤がすでに主としてEUで承認され、牛、豚及び馬を対象に使用されている。用法・用量は牛で2mL、豚で1mL、馬で1mLを筋肉内に注射するとされており、休薬期間は牛、豚で24時間、牛乳で12時間である。防腐剤を含有するが、ヒト用の注射剤にも0.1w/v%程度添加されて使用されてきており、動物体内におけ

る代謝、排泄も速やかであることから、ヒト用医薬品と同レベルの防腐剤の動物用製剤への含有が食品を介してヒトに与える影響は無視できるものと考えられる。

なお、国内における使用対象は牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療、豚の分娩誘発であり、用法・用量は牛で 2mL、豚で 1mL を筋肉内に注射するとされており、休薬期間は牛 3 日、豚 1 日、牛乳 12 時間とされている。

3. ダルマジンの安全性に係る知見等について

(1)ヒトに対する安全性について^{(5),(6)}

変異原性については次のような *in vitro* 及び *in vivo* 試験の知見が得られている。

in vitro 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	313~5000 µg/plate(±S9)	陰性 ¹
染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	23.2~4990 µg/mL (-S9; 2hr+22hr)	陰性 ²
		23.2~4990 µg/mL (+S9; 3hr+21hr)	陽性 ³ (2320µg/mL)

1 plate incorporation、pre-incubation のそれぞれを実施。Pre-incubation の最高濃度で生育阻害が認められた。

2 4990µg/mL では細胞毒性が認められた。

3 4990µg/mL では細胞毒性が認められた。

in vivo 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄	10, 20, 40mg/kg 体重/日 単回腹腔内	陰性 ¹

1 投与群では多染性赤血球に対する成熟赤血球比率の上昇が認められた

上記のように、*in vitro* の試験においては、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で S9 存在条件下の高用量時で陽性と判定される所見が認められたが、骨髄に対して毒性の認められる用量まで試験されたげっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。このため、d-クロプロステノールが生体にとって問題となるような遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

また、次の毒性試験の知見が報告されている。

【ラットを用いた亜急性毒性試験】

4 週齢の SD 系ラット(雌雄各 3 匹/群)を用いた筋肉内(0、6、40、300、2000 µg/kg/日)投与における 21 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、2000µg 投与群の雌雄で呼吸数の増加、眼瞼下垂、軟便が認められた。

体重変化では、300µg 以上投与群の雄において低値が認められ、摂餌量では 300µg 以上投与群の雌、2000µg 投与群の雄で低下が認められた。

眼科的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では、300µg 以上投与群の雌雄で血小板の減少、雄で活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雌で赤血球数、Hb の減少が認められ、2000µg 投与群の雄でプロトロンビン時間の延長、雌で MCV の増加が認められた。

血液生化学的検査では、40µg 以上投与群の雄及び 2000µg 投与群の雌で塩素の高値が認められた。300µg 以上投与群の雄でナトリウム、2000µg 投与群の雄でグロブリン、BUN の増加が

認められた。また、300 μ g 投与群の雄 1 匹、2000 μ g 投与群の 2 匹で ALT、AST の高値が認められた。

尿検査では、40 μ g 以上の投与群の雄、300 μ g 投与群の雌において pH の低値が認められた。

臓器重量では、300 μ g 以上投与群の雄で甲状腺の相対重量の増加、雌で増加傾向が認められた。

剖検では、2000 μ g 投与群の雄の 1 例で甲状腺の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、40 μ g 以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められた。また 300 μ g 以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の萎縮、雄腎臓で両側性の好塩基性尿細管、2000 μ g 投与群の雄の 1 例で肝臓の多巣性及び単細胞壊死が認められた。

また、4 週齢の SD 系ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた強制経口(0、4、20、100、500 μ g/kg/日)投与における 91 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

体重変化、摂餌量では 500 μ g 投与群の雄で低い傾向が認められた。

眼科的検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、20 μ g 投与群の雄及び 100 μ g 投与群の雌で AST、ALT、 γ -GTP の高値傾向、100 μ g 以上投与群の雄及び 500 μ g 投与群の雌では高値が認められた¹。また、100 μ g 以上投与群の雄でコリンエステラーゼの高値、500 μ g 投与群の雌雄で LDH の高値、雄で AP、総たん白質、Tcho の高値が認められた。

尿検査では、500 μ g 投与群の雄において比重の高値が認められた。

臓器重量では、500 μ g 投与群の雌で腎臓の相対重量の高値が認められた。

剖検では、500 μ g 投与群の雌で肝臓、腎臓(片側)、卵巣の大型化がそれぞれ 1 例で認められた。

病理組織学的検査では、20 μ g 以上投与群の雄、500 μ g 投与群の雌で肝臓の巣状壊死の発生率増加、20 μ g 以上投与群の雌で黄体細胞の空胞化が認められた。剖検で卵巣の大型化が認められた個体では黄体数の増加が認められた。

最も低い用量で認められた影響は 13 週間投与の雌の黄体細胞の空胞化と雄の肝臓の巣状壊死で、NOAEL は 4 μ g/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 1 世代繁殖毒性試験】

SD 系ラット(雌雄各 25 匹/群)を用いた強制経口 (0、2、10、50 μ g/kg 体重/日)投与による 1 世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与は、交配前 8 週から雄は交配成立まで、雌は分娩後 21 日の F₁ 児離乳まで行った。

親動物においては、50 μ g 投与群の雌で妊娠 20 日から全ほ育期間にわたって摂餌量が低下した。25 例中 7 例で早産が認められ、妊娠期間の短縮と出産率の低下が認められた。性周期、交尾率、受胎率には投与の影響はみられなかった。

児動物においては、50 μ g 投与群で早産の影響と考えられるほ育 0 日の生存児数減少、ほ育 4 日生存率の低下、ほ育期間中の体重増加量低下、開眼の遅延が認められた。その他には児動物の臨床観察や感覚反射機能検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は親動物の雄で 50 μ g/kg 体重/日、雌で 10 μ g/kg 体重/日、児動物で 10 μ g/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた催奇形性試験】

SD 系ラットを用いた強制経口(0、6、30、150 μ g/kg 体重/日²)投与による催奇形性試験において

¹ 雌の γ -GTP については 500 μ g 投与群の高値傾向のみ。

² 交配の結果用量順に 23、25、25、21 匹の妊娠が確認されたためこれらを用いて試験が実施された。

認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 17 日の間行い、妊娠 20 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、150 μ g 投与群の約半数(11/21)で早産あるいは初期流産が認められた。早産は 30 μ g でも 1 例(1/25)認められた。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

流産及び早産と関連して 150 μ g 投与群で胎児の死亡率の増加が認められた。生存胎児の性比³や体重に投与の影響は認められなかった。また、150 μ g 投与群で骨化遅延が観察されたが、胎児の外表、内臓および骨格観察において奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 6 μ g/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 30 μ g/kg 体重/日であった。また、催奇形性は認められなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】

日本白色種ウサギ(10~12 匹/群)を用いた強制経口(0, 0.1, 0.5, 2.5 μ g/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行い、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、2.5 μ g 投与群の 8 匹に膣出血が認められ、そのうちの 7 匹が流産した。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

胎児の死亡率、性比および体重に被験物質投与の影響は認められず、外表、内臓および骨格観察においても奇形の発現率に影響は認められなかった。2.5 μ g/kg 体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇がみられた。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 0.5 μ g/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.5 μ g/kg 体重/日であった。また、催奇形性は認められなかった。

(2)残留性について^{(7),(8),(9),(10)}

【ラットにおける分布、排泄試験】

ラットに ¹²⁵I でヨウ素化した d-クロプロステノールを大腿部に筋肉内投与し、4320 分後まで全血、血漿及び肝臓、腎臓、甲状腺、子宮、卵巣、投与部位及び投与と反対側の大腿筋を採取し、放射活性を測定した。血漿中濃度は投与直後(5 分後)に最大値を示し、その後減少して 12 時間後には検出されなくなった。各臓器への分布は速やかで筋肉や腎臓では投与直後(5 分後)、肝臓、卵巣、子宮では 20 分後に C_{max} に達した。その後の消失は速やかで、肝臓における T_{1/2} は 5.7 時間であった。

【乳牛における分布、排泄試験】

製剤 2mL⁴を体重約 520kg の乳牛に筋肉注射し、360 分後まで採血して RIA 法で血漿中濃度の推移が検討された。T_{max} は約 90 分、その時の C_{max} は約 1338pg/mL であり、T_{1/2} は 97 分であった。

常用量(2mL⁵)あるいは 2 倍量(4mL⁶)の製剤をホルスタイン種の雌成牛の大腿部に筋肉内注射し、投与 1 時間、1 日、2 日後に各 3 頭から血漿、背部筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位筋肉及びその周囲の筋肉を採取し RIA 法で d-クロプロステノールの分布を確認した。1 時間後の被験物質濃度は注射部位において最も高く、次いで注射部位周辺筋肉であった。その他の部位はいずれも 1ppb 未満程度が検出されたのみであった。常用量、2 倍量とも投与 1 日後には全試料が検出限界以下⁷となった。

同様の条件で別途行われた試験においても分布、消長ともほぼ同様の結果が認められたが、

³ 対照群との比較では有意差が認められたが、これは対照群の性比が低いことに起因するもので、通常の変動の範囲内であった。

⁴ d-クロプロステノール 150 μ g/頭

⁵ d-クロプロステノール 150 μ g/頭

⁶ d-クロプロステノール 300 μ g/頭

⁷ 検出限界 0.1ppb

2 倍量投与群の 1 頭の注射部位で 1 日後の採取で 0.4ppb が検出された。2 日後には全て検出限界以下となったが、さらに確認のため、試験試料の採取を 3 日後に設定した残留確認試験が実施された。その結果、3 日後の注射部位及び周辺の筋肉のいずれからも d-クロプロステノールは検出されなかった。

乳汁における消長を確認するために、ホルスタイン種の泌乳牛に常用量あるいは 2 倍量の製剤を臀部筋肉内に注射し、投与 12 時間後から 12 時間毎に 72 時間までの乳汁を採取し、RIA 法で d-クロプロステノールの分泌を確認した。常用量、2 倍量ともに 12 あるいは 24 時間後の試料のいずれからも d-クロプロステノールは検出されなかった。同様の条件で別途行われた試験においても同様に乳汁から d-クロプロステノールは検出されなかった。

また、排泄経路は糞から 4 割前後、尿から 5 割強であり、乳汁からの排泄は 1% に満たないと報告されている。

【雌豚における分布、排泄試験】

製剤 1mL⁸ を体重約 100kg の雌豚に筋肉注射し、480 分後まで採血して RIA 法で血漿中濃度の推移が検討された。T_{max} は 10-120 分とばらつきが認められたが平均では約 37 分で、その時の C_{max} は 2216-2266pg/mL であり、T_{1/2} は 192 分であった。

常用量(1mL⁹)あるいは 2 倍量(2mL¹⁰)の製剤を雌成豚の大腿部に筋肉内注射し、投与 1 時間、1 日、2 日後に各 3 頭から血漿、背部筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位筋肉及びその周囲の筋肉を採取し RIA 法で d-クロプロステノールの分布を確認した。1 時間後の被験物質濃度は注射部位において最も高く、注射部位周辺筋肉にも認められたが、その他の部位はいずれも 1ppb 未満程度が検出されたのみであった。常用量、2 倍量とも投与 1 日後には全試料が検出限界以下¹¹となった。同様の条件で別途行われた試験においても分布、消長ともほぼ同様の結果が認められ、投与 1 日後には常用量、2 倍量とも全試料が検出限界以下となった。

これらより、対象動物においては、休薬期間後にはいずれの部位からも d-クロプロステノールは ppb レベルでも検出不可能となり、事実上消失することが確認された。

(3)対象動物における安全性試験⁽¹¹⁾

【泌乳牛における安全性試験】

泌乳牛(ホルスタイン種系非妊娠雌; 3 頭/群)を用いた 3 日間の筋肉内投与(0、2、20 mL/頭)による安全性試験においては、投与群で投与 2 日から全ての個体で発情徴候が認められた他には、一般状態、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査のいずれにも投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

【豚における安全性試験】

雌豚(3 頭/群)を用いた 3 日間の筋肉内投与(0、1、10 mL/頭)による安全性試験においては、投与群で投与開始前から発情徴候を示した 1 頭を除き全ての個体で投与後 5 日までに発情徴候が認められた他には、一般状態、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査のいずれにも投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

4. その他の知見について^{(12),(13),(14),(15)}

プロスタグランジンはアラキドン酸等から動物の組織で合成される生理活性物質で、様々な種類及び生理的活性を有する一群の化合物であり、A~J の各群に分けられ、さらに側鎖の二重結合の数で 1~3 に分類されている。PGF₂α はプロスタグランジンの一種で、血圧上昇、血管収

⁸ d-クロプロステノール 75µg/頭

⁹ d-クロプロステノール 75µg/頭

¹⁰ d-クロプロステノール 150µg/頭

¹¹ 検出限界 0.1ppb

縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行、気管支収縮作用等を有することが知られており、ヒト用の医薬品としても利用されている。d-クロプロステノールはクロプロステノールのラセミ体のうちの一つで PGF₂α の合成類縁体である。

国内では PGF₂α、クロプロステノールのラセミ体がすでに動物用医薬品として使用されており、海外では d-クロプロステノールもすでに使用されている。通常のウシ、ブタ等の食肉中には検出限界である 0.1ppb 以上のレベルの内因性 PGF₂α が存在しているとされており、薬理作用からこの系統の薬剤の用途は必然的に限定される。さらに排泄が極めて早いことが確認されていることから、クロプロステノールについて EMEA では ADI を設定しつつも MRL の設定は不要であるとしている。FDA では ADI、MRL とともに設定していない。JECFA における評価は実施されていない。

5. 食品健康影響評価について

上記の通り、ダルマジンの主剤である d-クロプロステノールは、各種の遺伝毒性試験から生体において遺伝毒性発がん性を示す可能性は低く、催奇形性試験の結果から、催奇形性はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はプロスタグランジン作用によるものと考えられ、また、臨床用量を投与した対象動物の試験においても、いわゆるプロスタグランジン作用以外の異常な副作用は認められていない。

さらに、薬剤の性質から使用機会が限定されており、また、動物体内における代謝・排泄が早く、投与 1 日後には ppb オーダーでほとんど検出不可能となる。これらのことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じて d-クロプロステノールを継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

これらのことを考慮すると、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)は、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

6. 参考文献

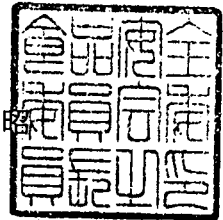
- 1) ダルマジン輸入承認書添付資料:物理的・化学的試験(未公表)
- 2) 新編畜産大辞典; 養賢堂(1996)
- 3) ダルマジン輸入承認書添付資料:開発の経緯及び外国における使用状況(未公表)
- 4) ダルマジン輸入承認申請書(未公表)
- 5) ダルマジン輸入承認書添付資料:吸入毒性等の特殊毒性に関する試験資料(未公表)
- 6) ダルマジン輸入承認書添付資料:亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料(未公表)
- 7) ダルマジン輸入承認書添付資料:吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料(未公表)
- 8) ダルマジン輸入承認書添付資料:残留性に関する試験資料(未公表)
- 9) Peter R. Reeves (1978); Distribution, elimination, and residue studies in the cow with synthetic prostaglandin estrumate
J. Agric. Food Chem. 26, No.1, 152-155
- 10) Geoffrey RB et, al(1980); Clearance of the synthetic prostaglandin cloprostenol ("Estrumate") from the milk of cows
J. Agric. Food Chem. 28, No.1, 142-144
- 11) ダルマジン輸入承認書添付資料:安全性に関する試験資料(未公表)
- 12) cloprostenol and R-cloprostenol SUMMARY REPORT(1); EMEA(1997)
- 13) cloprostenol and R-cloprostenol SUMMARY REPORT(1); EMEA(2004)
- 14) FDA ANADA 200-310
- 15) 21CFR § 522.460 Cloprostenol sodium



府食第531号
平成18年6月22日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年2月17日付け厚生労働省発食安第0217001号をもって貴省から当委員会に対して求められたd-クロプロステノールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

