

農薬評価書
レピメクチン

2009年3月
食品安全委員会

目次

○ 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	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	10
(3) 代謝物同定・定量	17
(4) 排泄	21
2. 植物体内運命試験	24
(1) 茶	24
(2) みかん	25
(3) だいこん	26
(4) はつかだいこん（土壌から植物体への移行試験）	28
3. 土壌中運命試験	29
(1) 好氣的土壌中運命試験	29
(2) 土壌吸着試験	29
4. 水中運命試験	30
(1) 加水分解試験①（標識体）	30
(2) 加水分解試験②（非標識体）	30
(3) 水中光分解試験①（標識体）	31
(4) 水中光分解試験②（非標識体）	31
5. 土壌残留試験	31
6. 作物残留試験	32
7. 乳汁移行試験	32
8. 一般薬理試験	33

9. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験 (原体)	34
(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)	34
(3) 急性毒性試験 (L. A3 及び L. A4)	36
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
11. 亜急性毒性試験	36
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	40
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	42
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	43
13. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 発生毒性試験 (ラット)	45
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
14. 遺伝毒性試験	46
III. 食品健康影響評価	49
・別紙 1 : 代謝物/分解物及び原体混在物略称	52
・別紙 2 : 検査値等略称	56
・別紙 3 : 作物残留試験成績	57
・別紙 4 : 推定摂取量	59
・参照	60

<審議の経緯>

- 2007年 2月 23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
基準設定依頼（新規：かんきつ、いちご、なす等）
- 2007年 3月 5日 厚生労働省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0305003号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照49）
- 2007年 5月 16日 第11回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照50）
- 2008年 6月 19日 追加資料受理（参照51）
- 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52）
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会（参照53）
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 より3月13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 3月 25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 3月 26日 第279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>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年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>

（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
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

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

* : 2007年4月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
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
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「レピメクチン」[L.A3 (CAS No. 171249-10-8) 及び L.A4 (CAS No. 171249-05-1) の混合物] 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（茶、みかん、だいこん及びはつかだいこん）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びマウス）、慢性毒性（イヌ及びラット）、発がん性（ラット及びマウス）、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った。

試験結果から、レピメクチン投与による影響は主に血液、腎臓、肝臓及び切歯（マウス）に認められた。神経毒性、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 1.37 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 5.52 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が 2.51 mg/kg 体重/日であり、これは用量設定の違いによるものと考えられることから、イヌにおける無毒性量は 2.51 mg/kg 体重/日であると判断した。

したがって、より小さい値である、ラットの 2 年間発がん性試験における無毒性量 2.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが妥当であると考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 2.02 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 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：レピメクチン (L.A3 と L.A4 の混合物)

英名：lepimectin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

L.A3

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,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-2-オキソ-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-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-5',6',11,13,22-pentamethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

L.A4

和名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-エチル-21,24-ジヒドロキシ-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキソ-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-12-イル(*Z*)-2-メトキシイミノ-2-フェニルアセタート

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,12*R*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-ethyl-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.0^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-tetrahydropyran-12-yl (*Z*)-2-methoxyimino-2-phenylacetate

CAS

L.A3 (No. 171249-10-8)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]-25-メチルミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-13-[(*Z*)-[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]-25-methylmilbemycin B

L.A4 (No. 171249-05-1)

和名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-デメチル-28-デオキシ-6,28-エポキシ-25-
エチル-13-[(*Z*)-[(メトキシイミノ)フェニルアセチル]オキシ]
ミルベマイシン B

英名：(6*R*,13*R*,25*R*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-6,28-epoxy-25-
ethyl-13-[(*Z*)-[(methoxyimino)phenylacetyl]oxy]milbemycin B

4. 分子式

L.A3 : C₄₀H₅₁O₁₀

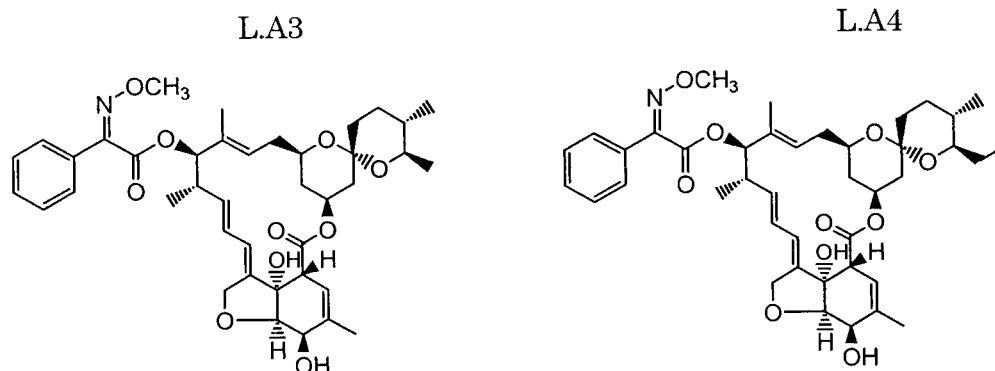
L.A4 : C₄₁H₅₃O₁₀

5. 分子量

L.A3 : 705.83

L.A4 : 719.86

6. 構造式



存在比は L.A3 ≤ 20%、L.A4 ≥ 80%

7. 開発の経緯

レピメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、三共株式会社(現三共アグロ株式会社)が農業害虫を対象として1991年に開始した、ミルベマイシン誘導体に関する研究の中で開発された。上記のとおり、L.A3 (≤20%) と L.A4 (≥80%) の混合物である(2成分の合計は原体中90%以上)。ミルベマイシン誘導体の研究はミルベメクチンを出発原料としているが、ミルベメクチンが昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用すること及び本剤の中毒作用がミルベメクチンと類似することから、本剤も同じ作用機構を有すると推察された。

2006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(新規:かんきつ、いちご、なす等)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験（II. 1~4）は、L.A3 と L.A4 のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[ben- ^{14}C]L.A3 及び [ben- ^{14}C]L.A4）及び L.A4 のマクロライド部分（3、4、7、8、11、12、13、14、23、24、25、31 位の炭素）を ^{14}C で標識したもの（[mac- ^{14}C]L.A4）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はレピメクチンに換算した。代謝物/分解物及び原体混在物略称、検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

各種試験における試験区分は、表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における各試験区分

試験区分	投与標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与回数/経路
[A]	[ben- ^{14}C]L.A4	1	単回経口
[B]	[ben- ^{14}C]L.A4	10	単回経口
[C]	[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	単回経口
[D]	[ben- ^{14}C]L.A3	5	単回経口
[E]	[mac- ^{14}C]L.A4	1	単回経口
[F]	[mac- ^{14}C]L.A4	10	単回経口
[G]	[ben- ^{14}C]L.A4	1	14 日間反復経口
[H]	[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	14 日間反復経口
[I]	[ben- ^{14}C]L.A4	1	胆管カニューレ/単回経口
[J]	[ben- ^{14}C]L.A4	10	胆管カニューレ/単回経口
[K]	[ben- ^{14}C]L.A3	0.5	胆管カニューレ/単回経口
[L]	[ben- ^{14}C]L.A3	5	胆管カニューレ/単回経口
[M]	[ben- ^{14}C]L.A4	1	単回静脈内

(1) 吸収

① 血中濃度推移（単回経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用い、試験区分[A]~[D]に準じて、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。

血液及び血漿中で放射能濃度の推移は同じ傾向を示し、標識位置、投与量、性別にかかわらず投与 4 時間後までに最高濃度（ C_{\max} ）に達した。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）

は血液中と血漿中でほぼ同じ値を示した。(参照2)

表2 血中放射能濃度推移 (単回経口投与)

標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A4							
投与量		1 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	投与 1 時間後	0.088	0.163	0.070	0.115	0.392	0.801	0.269	0.509
	投与 2 時間後	0.109	0.198	0.096	0.149	0.882	1.56	0.497	0.849
	投与 4 時間後	0.132	0.246	0.072	0.124	1.22	2.17	1.19	1.99
	投与 168 時間後	0.007	0.012	0.001	0.002	0.089	0.144	0.038	0.056
T _{max} (時間)		4	4	2	2	4	4	4	4
C _{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
T _{1/2} (時間)		26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
標識体		[ben- ¹⁴ C]L.A3							
投与量		0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)	投与 1 時間後	0.026	0.048	0.029	0.048	0.229	0.398	0.275	0.453
	投与 2 時間後	0.042	0.072	0.052	0.093	0.672	1.18	0.660	1.13
	投与 4 時間後	0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
	投与 168 時間後	0.008	0.011	0.005	0.005	0.118	0.206	0.072	0.100
T _{max} (時間)		4	4	4	4	4	4	4	4
C _{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
T _{1/2} (時間)		24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9

注) 放射能濃度は、それぞれ L.A3 または L.A4 換算濃度 ($\mu\text{g/g}$)

②吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた投与 20~28 時間 (血漿中 T_{1/2}) 後の体内残留率及び投与後 24 時間の尿及び胆汁排泄率の合計より、吸収率が算出された。L.A4 の吸収率は、雄で 33.2~39.3%、雌で 32.8~43.7%、L.A3 の吸収率は、雄で 51.6~53.1%、雌で 40.1~56.3%であった。

(2) 分布

①単回経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 3～5 匹）を用い、試験区分[A]～[F]に準じて、分布試験が実施された。

単回経口投与における主要組織中の残留放射能濃度は、表 3 に示されている。標識位置、投与量及び性別にかかわらず、 T_{max} 付近では副腎、肝臓及び消化管で放射能濃度が高かったが、速やかに減少した。投与 168 時間後には皮下脂肪及び腹腔内脂肪中の放射能濃度が高かった。（参照 2）

表 3 主要組織中の残留放射能濃度(単回経口投与)

投与量	標識体	性別	T_{max} 付近 ^{D)}	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	消化管内容物(0.143～17.6)、副腎(3.11)、肝臓(1.75)、小腸(1.50)、胃(1.47)、脳下垂体(1.24)、腹腔内脂肪(1.17)、腎臓(1.15)、盲腸(1.08)、心臓(1.06)、甲状腺(0.990)、脾臓(0.920)、肺(0.902)、大腸(0.883)、皮下脂肪(0.832)、筋肉(0.470)、骨(0.443)、胸腺(0.365)、血漿(0.264)	腹腔内脂肪(1.20)、皮下脂肪(1.19)、消化管内容物(0.020～0.212)、副腎(0.166)、小腸(0.068)、肝臓(0.064)、甲状腺(0.058)、盲腸(0.053)、腎臓(0.047)、大腸(0.042)、胃(0.035)、心臓(0.034)、肺(0.034)、脾臓(0.033)、胸腺(0.032)、骨(0.032)、筋肉(0.024)、精囊(0.023)、血漿(0.011)
		雌	消化管内容物(0.026～58.0)、胃(1.71)、肝臓(1.57)、小腸(1.52)、副腎(1.44)、心臓(0.529)、腎臓(0.526)、甲状腺(0.518)、脾臓(0.518)、肺(0.484)、脳下垂体(0.365)、腹腔内脂肪(0.251)、卵巣(0.195)、皮下脂肪(0.185)、盲腸(0.176)、血漿(0.152)	皮下脂肪(0.493)、腹腔内脂肪(0.488)、消化管内容物(0.007～0.152)、卵巣(0.079)、副腎(0.061)、小腸(0.054)、大腸(0.039)、子宮(0.039)、肝臓(0.023)、腎臓(0.019)、骨(0.017)、盲腸(0.016)、甲状腺(0.014)、脾臓(0.013)、心臓(0.012)、胃(0.011)、肺(0.010)、筋肉(0.009)、血漿(0.003)
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	雄	/	皮下脂肪(1.44)、腹腔内脂肪(1.40)、消化管内容物(0.019～0.260)、副腎(0.185)、甲状腺(0.099)、肝臓(0.095)、精囊(0.087)、大腸(0.086)、腎臓(0.070)、小腸(0.065)、脳下垂体(0.062)、脾臓(0.055)、心臓(0.052)、肺(0.049)、胃(0.049)、盲腸(0.048)、胸腺(0.046)、骨(0.036)、筋肉(0.034)、血漿(0.016)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
		雌		腹腔内脂肪(0.724)、皮下脂肪(0.697)、消化管内容物(0.003～0.147)、副腎(0.109)、卵巢(0.071)、小腸(0.062)、甲状腺(0.051)、大腸(0.042)、胃(0.040)、盲腸(0.039)、子宮(0.037)、腎臟(0.035)、肝臟(0.034)、骨(0.025)、脾臟(0.024)、心臟(0.021)、肺(0.020)、筋肉(0.017)、血漿(0.006)
0.5 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	消化管内容物(2.96～6.89)、小腸(1.45)、副腎(1.24)、肝臟(0.961)、甲状腺(0.860)、骨(0.852)、血漿(0.627)	腹腔内脂肪(0.823)、皮下脂肪(0.678)、消化管内容物(0.015～0.261)、副腎(0.131)、甲状腺(0.078)、肝臟(0.076)、脾臟(0.067)、腎臟(0.057)、盲腸(0.056)、大腸(0.053)、心臟(0.044)、小腸(0.042)、腦下垂体(0.042)、胃(0.040)、肺(0.038)、胸腺(0.030)、骨(0.028)、筋肉(0.027)、精囊(0.027)、血漿(0.013)
		雌	消化管内容物(0.530～5.57)、副腎(1.65)、骨(1.40)、甲状腺(1.02)、肝臟(0.991)、腹腔内脂肪(0.854)、小腸(0.786)、胃(0.747)、腎臟(0.672)、心臟(0.576)、皮下脂肪(0.542)、血漿(0.534)	腹腔内脂肪(0.407)、皮下脂肪(0.390)、消化管内容物(0.026～0.185)、副腎(0.070)、肝臟(0.041)、甲状腺(0.039)、卵巢(0.038)、腎臟(0.031)、盲腸(0.029)、小腸(0.029)、大腸(0.027)、心臟(0.024)、腦下垂体(0.023)、胃(0.023)、脾臟(0.022)、骨(0.019)、肺(0.019)、子宮(0.018)、胸腺(0.015)、筋肉(0.014)、血漿(0.006)
10 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	消化管内容物(15.6～162)、副腎(26.1)、肝臟(17.1)、盲腸(15.1)、甲状腺(9.53)、腎臟(9.16)、胃(9.05)、心臟(8.82)、小腸(8.45)、腹腔内脂肪(7.35)、脾臟(7.32)、肺(6.62)、腦下垂体(6.53)、皮下脂肪(6.47)、大腸(6.04)、骨(3.47)、筋肉(3.40)、胸腺(2.76)、血漿(2.37)	皮下脂肪(12.6)、腹腔内脂肪(12.3)、消化管内容物(0.247～2.11)、副腎(1.90)、甲状腺(0.827)、小腸(0.813)、肝臟(0.735)、腎臟(0.611)、盲腸(0.535)、大腸(0.495)、脾臟(0.489)、胃(0.467)、精囊(0.455)、胸腺(0.435)、骨(0.410)、心臟(0.399)、肺(0.360)、筋肉(0.255)、血漿(0.132)
		雌	消化管内容物(0.816～1910)、肝臟(13.9)、副腎(11.1)、小腸(10.4)、胃(9.25)、甲状腺(6.23)、心臟(4.44)、腎臟(4.29)、肺(4.24)、脾臟(3.97)、腦下垂体(3.95)、腹腔内脂肪(2.11)、卵巢(1.74)、皮下脂肪(1.59)、盲腸(1.36)、骨(1.28)、血漿(1.26)	腹腔内脂肪(8.05)、皮下脂肪(7.48)、消化管内容物(0.274～2.26)、副腎(0.934)、卵巢(0.934)、甲状腺(0.821)、子宮(0.473)、盲腸(0.424)、肝臟(0.351)、腎臟(0.290)、小腸(0.283)、大腸(0.266)、骨(0.225)、胃(0.210)、脾臟(0.203)、心臟(0.197)、胸腺(0.160)、肺(0.153)、筋肉(0.116)、血漿(0.063)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	投与 168 時間後
	[mac- ¹⁴ C] L.A4	雄		腹腔内脂肪(14.1)、皮下脂肪(13.9)、消化管内容物(0.144~2.91)、副腎(2.13)、甲状腺(1.25)、肝臓(1.00)、腎臓(0.770)、脳下垂体(0.761)、胃(0.731)、小腸(0.601)、大腸(0.561)、脾臓(0.560)、心臓(0.510)、盲腸(0.501)、精囊(0.497)、肺(0.481)、胸腺(0.397)、筋肉(0.396)、骨(0.362)、精巣(0.166)、血漿(0.142)
		雌		腹腔内脂肪(9.62)、皮下脂肪(9.56)、消化管内容物(0.368~2.16)、副腎(1.73)、卵巣(1.45)、盲腸(0.822)、甲状腺(0.736)、肝臓(0.545)、腎臓(0.491)、胃(0.471)、子宮(0.470)、小腸(0.399)、脾臓(0.374)、骨(0.372)、大腸(0.361)、心臓(0.309)、胸腺(0.307)、肺(0.288)、筋肉(0.214)、脳下垂体(0.133)、血漿(0.094)
5 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	消化管内容物(0.701~50.2)、副腎(17.7)、甲状腺(11.8)、肝臓(11.7)、腹腔内脂肪(7.66)、腎臓(7.44)、心臓(6.80)、皮下脂肪(6.56)、小腸(5.47)、肺(5.43)、脾臓(5.20)、胃(5.19)、脳下垂体(5.19)、盲腸(4.56)、大腸(3.96)、筋肉(3.04)、骨(2.88)、胸腺(2.62)、精囊(2.23)、血漿(1.52)	腹腔内脂肪(10.6)、皮下脂肪(9.58)、消化管内容物(0.529~3.40)、副腎(1.85)、甲状腺(1.14)、肝臓(0.987)、小腸(0.758)、腎臓(0.701)、大腸(0.684)、盲腸(0.648)、胃(0.601)、脳下垂体(0.573)、心臓(0.562)、脾臓(0.529)、精囊(0.491)、肺(0.471)、骨(0.408)、胸腺(0.390)、筋肉(0.322)、血漿(0.155)
		雌	消化管内容物(0.264~39.9)、副腎(18.3)、肝臓(12.2)、甲状腺(9.52)、腹腔内脂肪(7.74)、心臓(7.09)、腎臓(7.08)、皮下脂肪(6.88)、小腸(6.24)、脳下垂体(5.57)、肺(5.36)、胃(5.25)、脾臓(5.20)、盲腸(5.17)、卵巣(4.47)、大腸(3.71)、筋肉(3.42)、骨(3.25)、胸腺(2.82)、子宮(1.90)、血漿(1.15)	腹腔内脂肪(10.3)、皮下脂肪(9.26)、消化管内容物(1.37~3.80)、副腎(1.77)、甲状腺(1.15)、卵巣(0.947)、肝臓(0.919)、大腸(0.663)、腎臓(0.626)、胃(0.584)、小腸(0.536)、心臓(0.517)、脳下垂体(0.498)、脾臓(0.481)、骨(0.461)、盲腸(0.460)、子宮(0.419)、肺(0.408)、胸腺(0.333)、筋肉(0.310)、血漿(0.118)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3またはL.A4換算濃度(μg/g)、斜線:測定せず

1) T_{max}: [ben-¹⁴C]L.A4投与群雌のみ投与2時間後、他は投与4時間後

②反復経口投与

Fischer ラット(一群雌雄各3匹)を用い、試験区分[G]及び[H]に準じて、分布試験が実施された。

ラット体内の最終投与1、7及び21日後における主要組織中の残留放射能濃度は表4に示されている。標識位置、投与量、性別にかかわらず、14日間の反復投与により皮下脂肪及び腹腔内脂肪中放射能濃度が高くなったが、投与を中止することで

速やかに減少した。(参照3)

表4 主要組織中の残留放射能濃度(反復経口投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	1日後(24時間後)	7日後(168時間後)	21日後
1 mg/kg体重/日	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(20.9)、皮下脂肪(18.8)、消化管内容物(0.074~13.6)、副腎(3.96)、甲状腺(2.71)、肝臓(1.88)、盲腸(1.72)、腎臓(1.42)、胃(1.27)、脾臓(1.22)、心臓(1.09)、大腸(1.05)、骨(1.02)、肺(1.01)、小腸(0.949)、胸腺(0.947)、脳下垂体(0.900)、精囊(0.781)、筋肉(0.675)、血漿(0.302)	腹腔内脂肪(14.9)、皮下脂肪(11.6)、消化管内容物(0.177~2.62)、副腎(1.73)、甲状腺(1.04)、肝臓(0.806)、腎臓(0.656)、小腸(0.593)、胃(0.564)、脾臓(0.508)、心臓(0.470)、骨(0.460)、脳下垂体(0.449)、大腸(0.438)、胸腺(0.428)、肺(0.410)、精囊(0.362)、盲腸(0.339)、筋肉(0.288)、血漿(0.156)	腹腔内脂肪(5.50)、皮下脂肪(5.02)、消化管内容物(0.009~0.837)、副腎(0.530)、甲状腺(0.445)、肝臓(0.310)、腎臓(0.219)、脾臓(0.202)、骨(0.192)、小腸(0.184)、胸腺(0.182)、心臓(0.167)、肺(0.153)、胃(0.141)、脳下垂体(0.135)、大腸(0.129)、精囊(0.126)、盲腸(0.098)、筋肉(0.097)、血漿(0.049)
		雌	腹腔内脂肪(13.6)、皮下脂肪(10.9)、消化管内容物(1.07~9.41)、副腎(2.23)、甲状腺(1.62)、肝臓(1.25)、卵巣(1.00)、小腸(0.929)、腎臓(0.877)、盲腸(0.818)、骨(0.807)、胃(0.776)、大腸(0.738)、心臓(0.723)、脾臓(0.708)、胸腺(0.595)、肺(0.575)、脳下垂体(0.534)、筋肉(0.385)、子宮(0.343)、血漿(0.180)	腹腔内脂肪(7.07)、皮下脂肪(5.06)、消化管内容物(0.141~1.72)、副腎(0.560)、卵巣(0.450)、甲状腺(0.440)、脳下垂体(0.380)、肝臓(0.300)、盲腸(0.283)、胃(0.269)、骨(0.238)、大腸(0.209)、腎臓(0.197)、小腸(0.197)、心臓(0.178)、脾臓(0.177)、肺(0.144)、胸腺(0.133)、子宮(0.120)、筋肉(0.094)、血漿(0.042)	腹腔内脂肪(1.85)、皮下脂肪(1.47)、消化管内容物(0.025~0.315)、盲腸(0.137)、副腎(0.133)、卵巣(0.120)、甲状腺(0.097)、肝臓(0.080)、腎臓(0.053)、骨(0.051)、小腸(0.048)、脾臓(0.047)、心臓(0.042)、肺(0.042)、胃(0.040)、脳下垂体(0.040)、子宮(0.039)、大腸(0.039)、胸腺(0.035)、筋肉(0.023)、血漿(0.008)

0.5 mg/kg 体重/日	[ben- ¹⁴ C] L.A3	雄	腹腔内脂肪(16.1)、皮下脂肪(10.4)、消化管内容物(0.239～6.91)、副腎(3.04)、肝臓(1.77)、甲状腺(1.65)、腎臓(1.24)、大腸(1.18)、盲腸(1.09)、心臓(1.06)、脾臓(0.993)、胃(0.989)、小腸(0.944)、肺(0.906)、骨(0.860)、胸腺(0.759)、脳下垂体(0.730)、精囊(0.716)、筋肉(0.620)、血漿(0.285)	腹腔内脂肪(8.24)、皮下脂肪(5.42)、消化管内容物(0.035～2.05)、副腎(1.18)、肝臓(0.748)、甲状腺(0.721)、腎臓(0.508)、胃(0.466)、心臓(0.426)、小腸(0.422)、脾臓(0.414)、肺(0.385)、骨(0.361)、脳下垂体(0.358)、大腸(0.347)、胸腺(0.329)、筋肉(0.250)、盲腸(0.242)、精囊(0.203)、血漿(0.115)	腹腔内脂肪(1.35)、皮下脂肪(0.908)、消化管内容物(0.010～0.395)、副腎(0.218)、甲状腺(0.187)、肝臓(0.120)、大腸(0.112)、腎臓(0.093)、胃(0.091)、心臓(0.081)、脾臓(0.080)、小腸(0.080)、骨(0.079)、胸腺(0.071)、肺(0.067)、脳下垂体(0.057)、筋肉(0.052)、盲腸(0.050)、精囊(0.044)、血漿(0.019)
		雌	腹腔内脂肪(14.5)、皮下脂肪(11.5)、消化管内容物(0.321～7.13)、副腎(2.86)、肝臓(1.58)、卵巣(1.43)、甲状腺(1.20)、小腸(1.11)、腎臓(1.04)、大腸(1.03)、心臓(0.971)、脳下垂体(0.941)、脾臓(0.896)、盲腸(0.858)、胃(0.842)、肺(0.764)、骨(0.759)、子宮(0.657)、胸腺(0.623)、筋肉(0.565)、血漿(0.210)	腹腔内脂肪(5.19)、皮下脂肪(3.97)、消化管内容物(0.088～1.80)、副腎(0.823)、甲状腺(0.490)、肝臓(0.459)、小腸(0.351)、大腸(0.334)、腎臓(0.315)、卵巣(0.297)、心臓(0.280)、脳下垂体(0.279)、骨(0.277)、脾臓(0.269)、胃(0.246)、肺(0.222)、盲腸(0.218)、胸腺(0.193)、子宮(0.155)、筋肉(0.155)、血漿(0.062)	腹腔内脂肪(0.730)、皮下脂肪(0.478)、消化管内容物(0.044～0.189)、副腎(0.097)、肝臓(0.066)、大腸(0.063)、甲状腺(0.062)、盲腸(0.054)、卵巣(0.047)、小腸(0.046)、腎臓(0.041)、骨(0.038)、胃(0.038)、脾臓(0.036)、心臓(0.035)、脳下垂体(0.031)、肺(0.030)、胸腺(0.025)、筋肉(0.024)、子宮(0.016)、血漿(0.007)

注) 残留放射能濃度はそれぞれ、L.A3 または L.A4 換算濃度 (µg/g)

③静脈内投与

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、試験区分[M]に準じて、分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

雌雄ラットいずれも消化管及び消化管内容物から放射能が検出された。したがって、投与された L.A4 は消化管を経由して糞中に排泄されたものと考えられた。雌雄とも尾に高い放射能残留がみられたことを除けば体内分布に関して経口投与との違いはほとんどみられなかった。また、排泄及び体内分布とも性差はみられなかった。(参照 4)

表5 主要組織の残留放射能濃度(単回静脈内投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	標識体	性別	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	[ben- ¹⁴ C] L.A4	雄	腹腔内脂肪(2.94)、尾(2.83)、皮下脂肪(2.52)、消化管内容物(0.015~0.794)、副腎(0.436)、甲状腺(0.217)、盲腸(0.188)、肝臓(0.181)、胃(0.149)、腎臓(0.137)、大腸(0.120)、脳下垂体(0.119)、脾臓(0.106)、小腸(0.105)、心臓(0.104)、肺(0.082)、胸腺(0.076)、骨(0.066)、筋肉(0.060)、精囊(0.059)、血漿(0.029)
		雌	腹腔内脂肪(2.74)、尾(2.49)、皮下脂肪(1.79)、消化管内容物(0.159~0.792)、副腎(0.336)、卵巣(0.222)、肝臓(0.152)、甲状腺(0.134)、腎臓(0.120)、大腸(0.117)、小腸及び盲腸(0.110)、脾臓(0.093)、脳下垂体(0.091)、心臓(0.087)、胃(0.085)、肺(0.069)、骨(0.065)、胸腺(0.061)、子宮(0.059)、筋肉(0.051)、血漿(0.018)

注) 残留放射能濃度は L.A4 換算濃度

④90 日間混餌投与

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) にレピメクチン (L.A4 を 84.3%、L.A3 を 11.4%含む) を 90 日間混餌 (0、20 及び 170 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与し、体内分布試験が実施された。90 日間の投与終了後、検体を含まない飼料で 8 週間飼育した (休薬期間)。

表 6 ラット体内分布試験 (90 日間混餌) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	170 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.14	9.62
	雌	1.26	10.8

投与期間を含め試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各組織中のレピメクチン濃度は表 7 に示されている。

いずれの投与群ともレピメクチン濃度は脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、血液の順となっていた。血液中濃度は投与 4 週間後には飽和状態 (一定濃度) に達したが、脂肪中濃度は雌雄ともに明確な飽和状態を確認できなかった。投与を中止することで各組織中レピメクチン濃度は速やかに減少した。(参照 5)

表 7 各組織中のレピメクチン濃度(90 日間混餌投与、 $\mu\text{g/g}$)

投与量	試験期間	4 週 (28 日)	13 週(90 日)	休薬期間後 ¹⁾	
20 ppm	雄	血液	0.10	0.11	<0.02
		脂肪	8.34	10.8	1.73
		肝臓		1.27	0.25
		腎臓		0.73	0.12