

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

6) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料No.F-06)

試験機関 :

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : アバメクチン 1.8% 乳剤

[組成] アバメクチン原体 ; 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 98.2%

試験動物 : Hartley 系モルモット、開始時体重 ; 雄 416~500g、雌 336~369g
感作群 ; 雌雄各 10 匹、非感作群 ; 雌雄各 5 匹

観察期間 : 48 時間

方 法 : Buehler 法

[用量設定根拠]

感 作 : 検体の 100% 液 0.4mL をガーゼパッチ (2.5cm×2.5cm) に塗布し、動物の剃毛した左肩甲部に 1 回 6 時間、2 日間隔で計 9 回閉塞貼付した。

誘 発 : 最終感作の 2 週間後に、検体の 100% 液 0.4mL を、感作時と同様に、剃毛した右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。非感作群の動物も同様に検体を閉塞貼付した。

試験項目 : 感作および誘発暴露の閉塞貼付除去 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。
体重測定は感作開始前日および誘発前日に行った。

結 果 : 観察した皮膚感作率は、表 1 の通りであった。

検体の感作群、非感作群では、いずれの観察時においても皮膚反応は全く認められず、平均評点は 0 であった。

一方、陽性対照群の平均評点は、感作群が 1.8、非感作群が 0.2 であり、モルモットは感作性物質に対する感受性があることが確認された。

体重には特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下でモルモットに対して皮膚感作性がないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1

	群		供試 動物数	感作動物数											平均 評点	
	感作	誘発		24 時間後の評点 ¹⁾					計	48 時間後の評点 ¹⁾						計
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3		
陰性対照	—	100%検体	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
検 体	100%検体	100%検体	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陽性対照 ²⁾	—	0.75% DNCB ⁴⁾	10	7	3	0	0	0	10	5	5	0	0	0	10	0.2
	1% DNCB ³⁾	0.75% DNCB ⁴⁾	10	0	0	3	7	0	10	0	2	8	0	0	10	1.8

¹⁾ 0 : 肉眼的変化なし、0.5 : 非常に軽度の紅斑、1 : 軽度の紅斑

2 : 中等度の紅斑、3 : 強度の紅斑と浮腫

²⁾ 試験実施施設で 2004 年 2 月に実施した陽性対照試験の結果を示す。

³⁾ 1-chloro-2,4-dinitrobenzene の 80%エタノール(w/v)混合液

⁴⁾ 1-chloro-2,4-dinitrobenzene のアセトン(w/v)混合液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-01 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>アベルメクチン B1a[a]の吸収、分布、消失および排泄</p> <p>を標識し、ポリエチレングリコール 200/エタノール = 3/2 (v/v) に溶かし、強制経口もしくは静脈内に 0.5mg/kg (無影響量) および 5mg/kg を単回投与</p>	<p>血中動態</p> <p>0.5mg/kg 投与群では、T_{max} は 4 時間後 (雄)、8 時間後 (雌)。$t_{1/2}$ は雌で 19 時間、雌で 24 時間であった。</p> <p>5mg/kg 投与群では、T_{max} は 8 時間後 (雌雌)。$t_{1/2}$ は雌で 26 時間、雌で 35 時間であった。</p> <p>排泄</p> <p>0.5mg/kg 投与後、大部分が糞に排泄された。5mg/kg も 0.5mg/kg と同様な傾向であった。胆汁排泄 (胆管カニューレションラット) は、48 時間以内に 4.39% (雄) および 2.94% (雌) であった。</p> <p>胆汁を経由しない消化管中への排泄</p> <p>吸収されたアベルメクチン B1a[a]の胆汁を経由しない、腸管内への排泄および糞中排泄が確認された。</p> <p>組織中放射能</p> <p>0.5mg/kg 投与後の肝臓における $t_{1/2}$ は 12 (雄) 21 時間 (雌) であった。組織臓器の $t_{1/2}$ は 12~17 時間 (雄) および 13~33 時間であった (雌)。</p> <p>5mg/kg 投与後の肝臓における $t_{1/2}$ は 13 (雄) 21 時間 (雌) であった。なお、残留放射能濃度は、投与後 168 時間には投与量の約 1 および 2% となった。</p> <p>吸収率</p> <p>見かけの吸収率は (胆管カニューレションラット)、雄雌で 11.71 および 22.96% であった。</p>		m-10
M-02 (GLP)	動物代謝	ラット	<p>アベルメクチン B1a[a]の反復投与後の吸収、分布、消失および排泄</p> <p>を標識し、0.5mg/kg を投与期間中、反復して強制経口投与した。</p>	<p>吸収および排泄</p> <p>血中濃度は、投与開始 3 日後にプラトーに達した。14 日間連続投与終了 1 日後に血中の残留濃度は急速に低下し、19 時間以内に最高濃度の半分となった。排泄は安定し、投与終了 7 日後には、ほぼ完全に排泄された。</p> <p>組織残留</p> <p>肝臓の $t_{1/2}$ は 30 時間で、全組織の $t_{1/2}$ は 1~3 日間であった。</p> <p>代謝物</p> <p>尿は の代謝物画分に、糞抽出液は の代謝画分に分かれた。糞中の画分は であった ()。</p>		m-19

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-03 (GLP)	動物代謝	ラット	代謝物同定および代謝経路の検討 を標識した。資料 No. M-01 の尿、糞、胆汁、脂肪、筋肉を用いた。	尿： の代謝物画分からなり、同定されたものは、 であった。 糞： の代謝物画分からなり、主な残留物は であった。なお、同定された主な代謝物は、 であった。 胆汁： 同定された主な代謝物は、 であった。 脂肪および筋肉： 主な残留物は であった。なお、同定された主な代謝物は、 であった。 代謝は主として、 を経由して進行した。		m-25
M-04 (GLP)	動物代謝	ラット	アベルメクチン B1b[a] の吸収、分析、消失および排泄 を標識した。0.5mg/kg または 5mg/kg を経口投与した	血中動態 C _{max} は投与後 4~8 時間に認められ、t _{1/2} は 0.5mg 投与で 9~13 時間、5mg/kg で 14~21 時間であった。 排泄 大部分が糞介して排泄された。排泄量は、93% (雌)、91% (雄) であった。 組織中放射能 0.5mg/kg では、最高濃度は脂肪組織資料に認められ、0.09mg (雄)、0.16mg (雌) であった。他組織、臓器では 0.04mg/kg 未満であった。5mg/kg でも脂肪組織中に最高濃度が認められ、1.4mg/kg (雄)、1.6mg/kg (雌) であった。 代謝物パターン 尿で 、糞で の代謝物分画が認められた。主要代謝産物は、 に対応すると考えられ、 とほぼ同じ代謝経路と考えられた。		m-31

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済み

資料 No.	試験の種類	供試助植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-05 (GLP)	植物代謝	トマト	<p>トマトにおける代謝試験 (温室試験)</p> <p>標識アベルメクチン Bla[a] を 1.8% 乳剤に製剤し散布</p> <p>試験 1 (通常処理) 26.4g a.i./ha (平均) を 7 日間隔 5 回散布</p> <p>試験 2 (過剰処理) 280.8 g a.i./ha (平均) を 14 日間隔 3 回散布</p>	<p>吸収、移行および分布</p> <p><u>試験 1</u></p> <p>を含む画分 が主要画分であり、最終処理 1 時間後、3 日後、28 日後で、それぞれ、および であった。果実では、総残留放射能は、上記と同様にそれぞれ、0.205、0.098 および 0.127ppm であり、また、 が主要画分であった。表面残留量は、最終処理 1 時間後では、94.5% であったが、28 日後には 76.6% まで減少した。</p> <p><u>試験 2</u></p> <p>を含む画分 が主要画分であった。結果は、3、14、28 日後で、 および であった。果実での総残留放射能は、同様の条件で、1.667ppm、0.880 および 0.572ppm であった。また、 が主要画分であり、表面残留放射能は 82~94% であった。</p> <p>代謝物の同定</p> <p><u>試験 1</u></p> <p>果実：主要代謝画分は、 を含む画分 であった。 とは、処理 7 日後で % および % であった。その他は であった。</p> <p>葉：主要代謝画分 で、総残留量の % 以上であった。 以外の主要画分は果実と同様であった。</p> <p><u>試験 2</u></p> <p>果実： が主要画分で、総残留放射能の % を占めた。</p> <p>葉：代謝物パターンは</p>		m-37
M-06 (GLP)	植物代謝	セルリー	<p>セルリーにおける代謝試験</p> <p>アベルメクチン Bla () を用い 1.8 g/L および 18.0 g/L の乳剤を作成。75 倍希釈後、1 回/週で 4 週連続散布および 1 回/週で 10 週連続茎葉散布。投薬量は 11g a.i./ha、112g a.i./ha</p> <p>アベルメクチン Bla[a] () を標識した混合物を用い乳剤を作成し 75 倍希釈後、1 回/週で 4 週連続散布および 1 回/週で 10 週連続茎葉散布。投薬量は約 17g a.i./ha</p>	<p>吸収移行分布</p> <p>アベルメクチン Bla[a] が処理放射能に対して % 未満、 アベルメクチン Bla[a] が % 未満であった。</p> <p>代謝</p> <p>の存在が確認され、 が検出された。標識化合物を 4 回処理した未成熟作物では、 の割合が ~ % (葉)、茎で ~ % であったが、7 日経過後では、 の割合が % を超えた。</p>		m-48

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-07 (GLP)	植物代謝	棉	綿における代謝試験 アベルメクチン B1a [a] (を標識) 圃場 1: アベルメクチン B1a[a]の乳剤を作成し、20g a.i./ha の処理量となるよう散布。 圃場 2: 圃場 1 と同様に、22.4g a.i./ha と 224g a.i./ha に散布	吸収および移行 圃場 1 の試験では、放射能は直線的に減少し、8 日後には処理放射能の 19.3%となった。親化合物の半減期は 12 時間であった。 代謝 が認められ、であった。		m-57
M-08	植物代謝	かんきつ	かんきつにおける代謝試験 標識アベルメクチン B1a[a] (8ppm または 80ppm) 0.5mL をブラシにより果実塗布	残留放射能の取り込みおよび分布 残留放射能は処理直後の総残留量の 33.3% から 49.8%であった。残留は果皮表面にとどまった。 アベルメクチン B1a[a]は植物表面で速やかに分解し、分解物は であった。オレンジ果皮の過酷抽出の結果、 が確認された。		m-64
M-09	土壌代謝	好氣的 湛水土壌	本剤は、水田において使用する予定がないため、試験を省略した。			m-71
M-10 (GLP)	土壌代謝	ローム土 壌	好気および嫌氣的土壌中 運命試験 好気条件では 1L のフラスコに 200g の土壌を加え行なった。好気/嫌氣的条件下では、27 日間インキュベーションした後、水を加え窒素ガスで換気した。投薬量は 標識アベルメクチン B1a アセトン溶液を土壌 200g に 0.22mg a.i./kg 添加した。	親化合物の好氣的条件のDT ₅₀ は 59.6 日で、半減期は 18.0 日であった。 親化合物の嫌氣的条件の半減期は 276 日 (外挿値) であった。アベルメクチン B1a[a]は好気条件では速やかに分解し、 して なった。最終的には、 % は した。 嫌氣的条件下では、アベルメクチン B1a [a]は緩慢に分解し、主要代謝産物は であり、代謝経路の最終物は であった。		m-72

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会にて評価済み

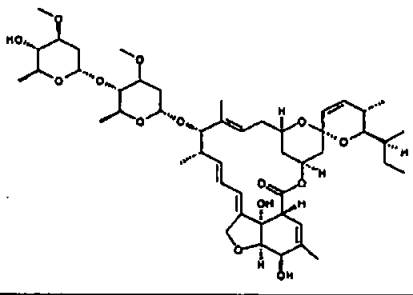
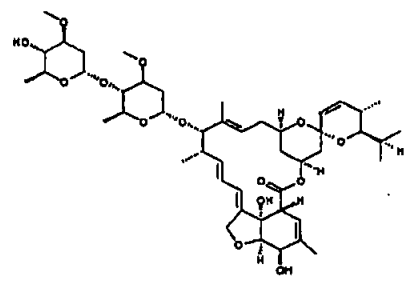
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-11 (GLP)	加水分解運命試験	滅菌緩衝液	標識アベルメクチン B1a [a] を添加し、最終濃度 0.11µg/ml であった。 予備試験は 50°C、pH4、5、7 および 9 で実施し、試験開始 0、1、2、3、4、および 7 日後に試料採取した。 本試験では、pH9 で 25、50、60°C で行なった。試料採取は試験開始 0~32 日の範囲で行なった。	予備試験では、pH9 を除き、安定であった。pH9、7 日間のインキュベーションでアベルメクチン B1a[a] は 95.2% から 58.9% に分解した。 本試験では、pH9、25°C の DT50 は 212.6 日であった。少なくとも種の代謝産物が確認され、 が主要代謝物と考えられた。		m-81
M-12 (GLP)	水中光分解運命試験	滅菌緩衝液	標識アベルメクチン B1a[a] を約 0.1µg/mL と約 pH7 の無菌リン酸緩衝液に添加した。光照射、0、0.04、0.125、0.29、0.54、2、4、6、12、18、24、37.5 日後に試料採取を行なった。キセノンアークランプの照射強度は 38.8W/m ² (300~400nm)。尚、290nm 以下の波長をカット。	試験条件下の半減期は、照射後 24 時間 (東京春換算 5.0 日) であった。の が認められたが、試験期間中 % 以上の分画はなかった。暗所対照区では、親化合物のわずかな分解が認められた。		m-85
M-13 (GLP)	水中光分解運命試験	滅菌自然水	標識アベルメクチン B1a[a] を 14 日後までの試料には、0.53µg/mL、23 および 41.5 日後では、0.55µg/mL 添加。供試液の pH は 7.37。試料採取は、照射開始 0、1、3、6、24 時間および 6、14、23、41.5 日後に実施。キセノンランプの照射強度は 14 日後までは、21.7 W/m ² (300~400nm)、23 および 41.5 日後では 20.96 W/m ² (300~400nm) であった。	親化合物は、41.5 日後に 17.3% に減少した。東京の春季太陽光下では半減期は 39.8 日と考えられた。		m-89
M-14 (GLP)	土壌吸脱着	供試土壌：壤質砂土 (ドイツ・スイス)、砂壤土 (スイス)、壤土/シルト質壤土 (スイス)、シルト質壤土 (スイス) を用いた。 試験溶液： 標識アベルメクチン B1a[a] を 0.01M CaCl ₂ を用い調整し、被検物質を 0.1、0.05、0.025、0.01、0.005µg/ml 添加した。試験温度は 20°C とした。	吸脱着平衡定数 K = 87.2、77.3、76.8、178.1、334.1 (吸着) 有機炭素吸着定数 (K _{oc}) = 5701、7893、6004、6875、6682 (吸着)			m-92
M-15 (GLP)	土壌吸脱着	供試土壌：火山灰土壌 (群馬) 供試溶液： 標識アベルメクチン B1a[a] を 0.01M CaCl ₂ を用い、予備試験結果をもとに (0.004、0.02、0.05、0.2、0.5µg/mL の間で 5 濃度) として調製。	吸脱着平衡定数 K = 36.51 (吸着)、92.74 (脱着) 有機炭素吸着定数 (K _{oc}) = 1674.7 (吸着)、4253.9 (脱着)			m-95
M-16 (PC-10)	生物濃縮性	供試魚：ブルーギル 標識アベルメクチン B1a を暴露し、10 日後までに吸収は平衡に達した。	生物濃縮係数 BCF = 52 (全魚体中)			m-97

アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

<アバメクチンの代謝物等一覧表>

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	由来
[a]	親化合物 (主要成分) NOA 422601	アベルメクチン B1a		
[a']	親化合物 (マイナー成分) NOA 421704	アベルメクチン B1b		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

1) ラットにおける代謝試験 (アベルメクチン B1a の吸収、分布、消失及び排泄)

(資料 No.M-01)

試験機関 :

報告書作成年 : 2001 年

[GLP 対応]

供試検体 : 標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
* : 標識位置		

供試標識化合物の選定 :

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : Han1bm:WIST 系ラット (SPF) および Ico:WI(IOPSAF/Han) 系ラット (G1 群)

B1、D1、F1-F4 群 : 雄 約 7 週齢 雌 : 11 週齢、体重約 200g

G1、G2 群 : 雄 約 9 週齢・体重約 250g、雌 約 12 週齢・体重約 210g

試験群 ; 以下の試験群に、低用量 (0.5mg/kg) または高用量 (5mg/kg) を経口投与した。

群	動物数	投与量	経路	試験内容
B1	雌雄各 4 匹	0.5mg/kg	経口	尿糞排泄、血中動態(0-48 時間)、組織内分布(投与後 7 日)
D1	雌雄各 4 匹	5mg/kg		尿糞呼気排泄、血中動態(0-48 時間)、組織内分布(投与後 7 日)
F1	雄 12 匹	0.5mg/kg	経口	組織内分布 (投与後 6, 24, 48, 72 時間)
F2	雌 12 匹			
F3	雄 12 匹	5mg/kg	経口	組織内分布 (投与後 8, 24, 48, 72 時間)
F4	雌 12 匹			
G1	雄 6 匹	0.5mg/kg	経口	尿糞排泄 (投与後 48 時間まで)、消化管及びカーカス採取、胆管カニューレ装着ラットでの胆汁排泄 (投与後 48 時間まで)
G2	雌 6 匹			
L1	雄 4 匹	0.5mg/kg	静脈	尿糞排泄、全身及び消化管ラジオリミノグラフィー (投与後 6 及び 24 時間)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与量の設定根拠：

投与： 標識アベルメクチン B1a を、ポリエチレングリコール 200/エタノール=3/2 (v/v) に溶かし、強制経口もしくは静脈内に所定用量を単回投与した。

試料採取： 標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し以下のとおり試料を採取した。

群	採取試料	採取時期、摘出臓器															
B1	尿	0~6, 6~12, 12~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144 及び 144~168 時間															
D1	糞	0~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144 及び 144~168 時間															
	血液	0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72(D1 群のみ)時間															
	呼気	0~24, 24~48 時間 (D1 群のみ)															
	組織臓器	投与後 7 日：副腎、肺、胸腺、骨、骨格筋、甲状腺、脳、卵巣、子宮、腹腔脂肪、脾臓、全血、心臓、血漿、カーカス、腎臓、脾臓、肝臓、精巣															
F1 F2 F3 F4	組織臓器	B1 及び D1 群の血中動態に基づき、t1~4 の各時点組織及び臓器を摘出した。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>t1</th> <th>t2</th> <th>t3</th> <th>t4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>群 F1、F2</td> <td>6 時間</td> <td>24 時間</td> <td>48 時間</td> <td>72 時間</td> </tr> <tr> <td>群 F3、F4</td> <td>8 時間</td> <td>24 時間</td> <td>48 時間</td> <td>72 時間</td> </tr> </tbody> </table> 副腎、肺、精巣、骨、リンパ節(F3, F4 群のみ)、胸腺、脳、骨格筋、甲状腺、脂肪(腹腔)、卵巣、子宮、心臓、脾臓、全血、腎臓、血漿、肝臓、脾臓		t1	t2	t3	t4	群 F1、F2	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	群 F3、F4	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
	t1	t2	t3	t4													
群 F1、F2	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間													
群 F3、F4	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間													
G1、 G2	尿	0~24, 24~48 時間															
	糞	0~24, 24~48 時間															
	胆汁	0~1, 1~2, 2~4, 4~8, 8~24, 24~32, 32~48 時間															
	消化管及びカーカス	投与後 2 日：内容物を含む消化管及びカーカス、血液															
L1	尿	0~6, 6~24 時間															
	糞	0~6, 6~24 時間															
	消化管内容物、組織及び臓器	投与後 6 及び 24 時間： 1) 全身包埋し、凍結ブロックとして、全身切片を作成した。以下の組織、臓器及び消化管領域中の放射能を測定した (各時 1 匹)。 骨、ハーダー腺、脾臓、骨髄、腎臓、唾液腺、脳、肝臓、精巣、脂肪(腹腔)、肺、胸腺、脂肪(皮下)、骨格筋、全血、心臓、脾臓、胃(内容物及び胃壁)、盲腸(内容物)、小腸(内容物)、大腸(内容物) 2) 消化管を摘出し、ブロックとして凍結した。凍結ブロックから切片を作成し、以下の部分の内容物及び管壁中の放射能を測定した (各時 1 匹)。 胃、脾臓、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、盲腸、大腸(結腸、直腸)															

放射能の分析：液体試料（投与液、尿、血漿、胆汁、ケージ洗浄液）は液体シンチレーションカウンタ（LSC）で直接放射能を分析した。糞、カーカス、骨、肺、血液はサンプルオキシダイザーで燃焼し、LSC で放射能を分析した。組織試料は、組織溶解剤で溶解し LSC で放射能を分析した。切片試料は、放射能パターンをバイオイメージングアナライザーを用いて測定した。

結果

血中動態： 血中動態パラメータを表 1 および図に示す。低用量の血中最高濃度 (Cmax) は、投与後 4~8 時間に認められた。Cmax 到達後、血中放射能は雄雌で各々 15 及び 24 時間以内に半減した。高用量の Cmax は、雌雄とも投与後 8 時間に認められ、その後血中放射能は急速に消失した。AUC に性差はなかった。Cmax 及び AUC は用量に比例して増加した。

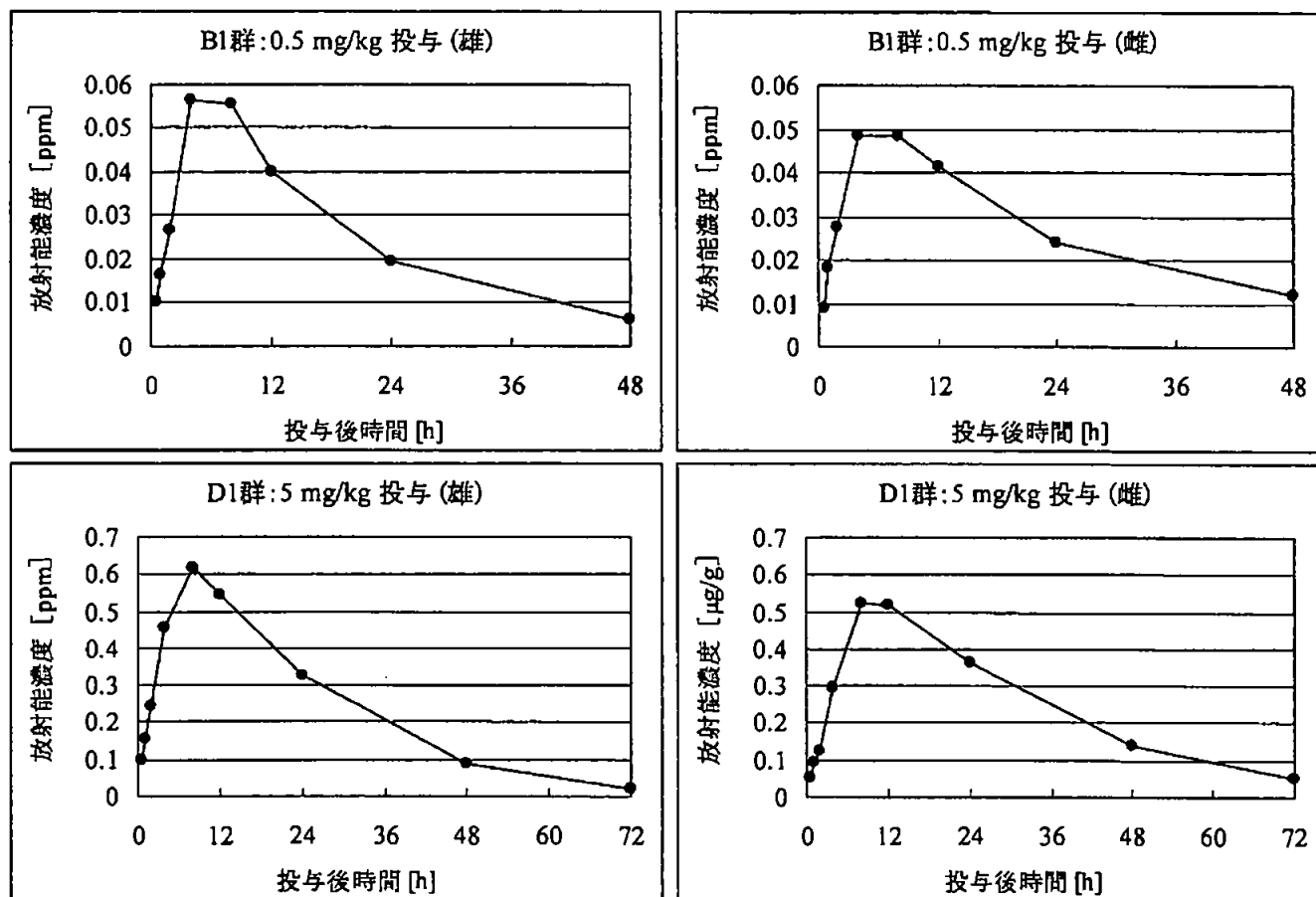
表 1. 血中動態パラメータ

群		B1		D1	
性別		雄	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg] (実測値)		0.5 (0.49)	0.5 (0.53)	5 (5.2)	5 (5.4)
血中濃度 [mg/kg] (アベルメクチン B1a 相当)	0.5hr	0.0102	0.0088	0.0961	0.0523
	1hr	0.0166	0.0182	0.1576	0.0927
	2hr	0.0266	0.0277	0.2421	0.1220
	4hr	0.0565	0.0485	0.4559	0.2952
	8hr	0.0556	0.0486	0.6161	0.5221
	12hr	0.0399	0.0415	0.5436	0.5193
	24hr	0.0196	0.0242	0.3279	0.3641
	48hr	0.0064	0.0118	0.0875	0.1425
	72hr	n.d.	n.d.	0.0231	0.0527
Cmax [mg/kg]		0.0565	0.0486	0.6161	0.5221
t _{cmx} [h]		4	8	8	8
t _{cmx/2} [h]		19	24	26	35
AUC		1.2	1.3	17.0	18.0

n.d. 測定せず

表中の数値は、4 動物の平均値

図 血中放射能濃度の推移



排泄： 経口及び静脈内投与後の排泄速度及び排泄経路を表 2-1 および表 2-2 に要約する。排泄速度および経路は、用量、投与経路および性により違いはなかった。

低用量投与群 (B1 群) の投与後 168 時間までの尿中排泄放射能量は、投与量の 1.18% (雄) および 0.55% (雌) であり、投与量の大部分が糞に排泄された。排泄速度は、雄と比較して雌でわずかに遅かった (投与後 48 時間以内に排泄; 雄: 投与量の 81%、雌: 投与量の 69%)。雌の排泄遅延は、組織中放射能の消失が遅いためと考えられた。投与後 168 時間の組織およびカーカス中の放射能は、合計で投与量の 1.26% (雄) 及および 1.79% (雌) であった。

高用量投与群の排泄速度および経路は低用量群と同様であった。高用量投与群の 48 時以内に呼気中放射能は、投与放射能の 0.01% であった。

胆管カニューレションラット (G1 および G2 群) の胆汁排泄は、投与後 48 時間以内に、投与量の 4.39% (雄) および 2.94% (雌) が胆汁排泄された。尿中排泄率は、低用量投与群 (B1 群) と同様であった。尿および胆汁への排泄率は低いこと、および本剤の高い吸収率から、胆汁を経由しない消化管への排泄が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

胆汁を経由しない消化管中への排泄：0.5 mg/kg 静脈内投与（L1 群）の投与後 6 及び 24 時間に消化管を摘出して、ラジオルミノグラフィにより消化管の各部位の放射能濃度を測定した。組織中残留放射能濃度を表 3 に示す。小腸、盲腸及び大腸の内容物においてかなりの放射能濃度が検出された。静脈内投与後 6 時間に、胃内容物では低濃度の放射能（0.0016mg/kg）が検出されたが、胃の濃度は、0.379 mg/kg であった。小腸、盲腸、大腸までの消化管での放射能濃度は、1.820～3.033 mg/kg であった。静脈内投与後 24 時間では、消化管中の濃度は 0.230～4.373 mg/kg であった。静脈内投与後の腸管内容物の放射能の存在および特に上記の高濃度から、吸収されたアベルメクチン B1a の胆汁を経由しない腸管内への排泄および糞中排泄が確認された。

表 2-1 経口投与後の排泄及び回収率（投与放射能に対する割合；%TAR）

投与経路		経口					
		B1		D1		G1	G2
群		雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別							
投与量 (mg/kg)		0.5	0.5	5	5	0.5	0.5
尿	0～24 時間	0.67	0.24	0.77	0.44	0.37	0.15
	24～48 時間	0.30	0.13	0.50	0.30	0.51	0.16
	48～168 時間	0.21	0.19	0.30	0.24	n.d.	n.d.
	小計	1.18	0.55	1.57	0.99	0.88	0.31
糞	0～24 時間	49.82	37.13	27.01	17.20	42.27	6.87
	24～48 時間	29.84	31.04	45.71	29.46	23.68	19.53
	48～72 時間	9.12	13.36	16.93	29.44	n.a.	n.a.
	72～96 時間	2.64	6.36	3.46	13.80	n.a.	n.a.
	96～168 時間	1.34	6.00	1.41	5.23	n.a.	n.a.
	小計	92.75	93.88	94.52	95.14	65.95	26.40
胆汁	0～24 時間	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.17	0.16
	8～24 時間	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.85	0.85
	24～32 時間	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.00	0.58
	32～48 時間	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.37	1.34
	小計	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	4.39	2.94
呼気	0～24 時間	n.a.	n.a.	<0.01	<0.01	n.a.	n.a.
	24～48 時間	n.a.	n.a.	<0.01	<0.01	n.a.	n.a.
	小計	n.a.	n.a.	<0.01	<0.01	n.a.	n.a.
ケージ洗浄液		0.19	0.17	0.31	0.23	0.13	0.39
排泄量計		94.12	94.60	94.60	96.36	71.36	30.04
組織		0.12	0.17	0.13	0.17	n.a.	n.a.
消化管		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20.27	46.69
カーカス		1.14	1.63	1.35	1.64	6.31	19.32
組織残留量計		1.26	1.79	1.48	1.81	26.59	66.01
総回収率		95.38	96.39	97.88	98.17	97.95	96.05
見かけの吸収率*		—	—	—	—	11.71	22.96

見かけの吸収率*：尿、胆汁、呼気、ケージ洗浄液、組織およびカーカスの合計（申請者による算出）

n.a. 該当せず n.d. 測定せず

表中の数値は、4 動物の平均値（B1、D1 群）、あるいは 6 動物の平均値（G1、G2 群）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2-2 静脈内投与 24 時間後までの排泄率 (投与放射能に対する割合 ; %TAR)

投与経路	静脈内
群	L1
性別	雄
投与量 (mg/kg)	0.5
尿 (0~24 時間)	0.73
糞 (0~24 時間)	33.67
合計	34.40

表中の数値は、4 動物の平均値 (L1 群)

組織中放射能：組織中放射能濃度は、脂肪以外の全組織で血中最高濃度到達時期に最高残留放射能が認められた (投与後 6、8 時間後)。脂肪の残留放射能濃度は、投与後 24 時間に最大値に達した。組織中残留放射能濃度および消失半減期 ($t_{1/2}$) を表 3-1~2 に示す。

低用量投与では、副腎、肝臓、膵臓および脂肪で残留放射能濃度が血中濃度と比較して高かった。組織の最高残留濃度は雌雄で類似した。組織中の消失半減期 ($t_{1/2}$) は、雄雌で各々 12~17 及び 13~33 時間であった。一般に、雌では組織中放射能の半減期が、雄と比較して約 2 倍長かった。投与後 7 日目の組織中放射能は、最も高い残留濃度が脂肪で認められたが、その他の組織中の残留濃度は 0.013ppm 未満であった。

高用量投与の残留放射能濃度は、用量に比例して低用量の約 10 倍高かった。高用量の代謝プロフィールは、低用量と同様であった。最大値到達後、残留放射能は、低用量と同様の半減期で急速に消失した。高用量においても、雌の組織中放射能半減期が、雄と比較して約 2 倍長かった。高用量投与後 7 日目の組織中の最高残留濃度は脂肪で検出されたが、その他の全組織では、残留濃度は 0.1ppm 未満であった。静脈内投与後 6 および 24 時間の組織中放射能は、経口投与後と同様の残留量であり、経口投与後に急速な吸収がされることが示唆された (表 4)。

残留放射能総量は、一定の半減期で消失し、投与後 168 時間には、投与量の約 1 および 2% 程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-1 低用量経口投与後の組織中の残留放射能濃度 (mg/kg、アベルメクチン B1a 相当) およ
び消失半減期 (t_{1/2})

群	F1					F2					B1	
	雄					雌					雄	雌
	0.5 mg/kg					0.5 mg/kg					0.5 mg/kg	
	屠殺後時間 (h)				t _{1/2} [h]	屠殺後時間 (h)				t _{1/2} [h]	屠殺後時間	
6	24	48	72	6		24	48	72	7 日			
副腎	1.0546	0.3342	0.0969	0.0252	12	1.0547	0.4034	0.2255	0.1175	22	0.0064	0.0107
血液	0.0750	0.0218	0.0059	0.0018	12	0.0546	0.0217	0.0120	0.0054	21	<0.0008	<0.0008
骨	0.1157	0.0367	0.0120	0.0032	13	0.0888	0.0372	0.0193	0.0103	22	0.0010	0.0014
脳	0.0136	0.0053	0.0013	<0.0006	12	0.0144	0.0062	0.0035	0.0018	23	<0.0007	<0.0007
脂肪	0.7769	0.8253	0.3035	0.1137	17	0.7296	1.0714	0.6692	0.3950	33	0.0653	0.0727
心臓	0.4366	0.1326	0.0358	0.0104	12	0.4469	0.1728	0.0871	0.0447	20	0.0011	0.0037
腎臓	0.5661	0.2016	0.0530	0.0177	13	0.5338	0.2147	0.1113	0.0559	21	0.0018	0.0047
肝臓	0.8789	0.2544	0.0734	0.0210	12	0.8469	0.3262	0.1744	0.0884	21	0.0023	0.0080
肺	0.3018	0.0929	0.0294	0.0093	13	0.3187	0.1402	0.0815	0.0385	23	0.0009	0.0033
骨格筋	0.2534	0.0809	0.0244	0.0071	13	0.2468	0.0952	0.0508	0.0244	21	0.0010	0.0023
卵巣	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.3178	0.1929	0.1055	0.0545	26	n.a.	0.0091
膵臓	0.6767	0.2203	0.0627	0.0189	13	0.8541	0.3104	0.1777	0.0789	20	0.0072	0.0122
血漿	0.1243	0.0362	0.0093	0.0088	17	0.0889	0.0344	0.0191	0.0023	13	<0.0006	<0.0006
脾臓	0.3630	0.1111	0.0328	0.0087	12	0.4158	0.1673	0.0854	0.0462	21	0.0015	0.0047
精巣	0.0376	0.0261	0.0088	0.0027	17	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<0.0007	n.a.
胸腺	0.2478	0.0920	0.0276	0.0096	14	0.3248	0.1336	0.0701	0.0359	21	0.0023	0.0041
甲状腺	0.4718	0.1684	0.0586	0.0241	16	0.4792	0.2137	0.1015	0.0584	22	=0.0137	<0.0137
子宮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.1599	0.0664	0.0378	0.0243	25	n.a.	0.0023
カーカス	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.0059	0.0099

n.a. 該当せず n.d. 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-2 高用量経口投与後の組織中の残留放射能濃度 (mg/kg、アベルメクチン B1a 相当) および消失半減期 ($t_{1/2}$)

群	F3					F4					D1	
	雄					雌					雄	雌
	5 mg/kg					5 mg/kg					5 mg/kg	
	屠殺後時間(h)				$t_{1/2}$ [h]	屠殺後時間(h)				$t_{1/2}$ [h]	屠殺後時間	
8	24	48	72	8		24	48	72	7 日			
副腎	10.3201	4.9613	1.4946	0.3299	13	10.8915	6.7630	3.0598	1.3699	21	0.0664	0.0936
血液	0.6310	0.2611	0.0897	0.0211	13	0.6162	0.3020	0.1293	0.0665	20	0.0034	0.0038
骨	1.1568	0.5310	0.1747	0.0412	13	0.8868	0.4824	0.2722	0.1314	24	0.0089	0.0120
脳	0.1264	0.0620	0.0216	0.0049	16	0.1318	0.0884	0.0435	0.0206	24	<0.0007	0.0009
脂肪	9.4017	11.3428	4.4520	1.5787	17	9.2697	13.5338	8.8843	5.2547	35	0.9505	1.1505
心臓	4.3693	1.8692	0.6002	0.1300	13	4.9193	2.5692	1.2630	0.5963	21	0.0148	0.0262
腎臓	4.9637	2.2698	0.7524	0.1964	14	5.2964	2.8104	1.4121	0.6885	22	0.0257	0.0379
肝臓	9.4158	3.7225	1.1435	0.2635	13	10.5825	4.6131	2.3986	1.1506	21	0.0300	0.0583
肺	3.6157	1.5092	0.4628	0.0965	12	3.6048	2.2471	1.0474	0.4533	21	0.0175	0.0270
リンパ節	4.2171	2.2830	0.7386	0.2863	16	4.8583	4.0946	2.3209	0.8357	25	n.d.	n.d.
骨格筋	2.7466	1.1810	0.3655	0.0877	13	2.5079	1.3969	0.6939	0.3330	22	0.0125	0.0182
卵巣	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	4.3906	2.5853	1.2403	0.7591	25	n.a.	0.0898
膵臓	6.2903	2.8896	0.9829	0.2317	14	7.5947	4.4699	2.3214	1.1214	23	0.0612	0.0827
血漿	1.0211	0.4233	0.2007	0.0313	13	1.0139	0.4692	0.1429	0.1078	19	0.0021	0.0048
脾臓	3.2941	1.4965	0.4710	0.1033	13	4.2805	2.1885	1.1178	0.4659	21	0.0172	0.0318
精巣	0.4097	0.3092	0.1325	0.0459	20	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.0030	n.a.
胸腺	2.3021	1.2818	0.4391	0.0882	14	3.3149	1.9097	0.9693	0.5136	24	0.0126	0.0326
甲状腺	4.9827	1.8933	0.7408	0.1521	13	5.1583	2.4164	1.3963	0.6814	23	0.0473	0.0485
子宮	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1.8900	0.9883	0.6799	0.2692	24	n.a.	0.0140
カーカス	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.0745	0.1026

n.a. 該当せず n.d. 測定せず

吸収率：胆管カニュレーションラットの試験 (G1 および G2 群) から、見かけの吸収率 (尿、胆汁、呼気、ケージ洗浄液、組織およびカーカスの合計) は、雄雌で各々 11.71 および 22.96% であった (表 2-1)。

一方、吸収されたアベルメクチン B1a の胆汁を経由しない消化管への排泄および糞中排泄が確認されたこと、また、静脈内投与後の C_{max} 時点の組織中放射能は、経口投与後とほぼ同じ残留量であることから、経口投与後に急速な吸収がされることが示唆されたことから経口投与後にアベルメクチン B1a が消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。

この他に、経口及び静脈内投与後の尿中排泄結果 (0-24 時間後) を比較した比率を基に計算した被験物質のバイオアベイラビリティは 0.86 となり、経口投与における高い吸収率を裏付ける結果となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4 低用量静脈内投与後の組織中の残留放射能濃度 (ppm、アベルメクチン B1a 相当)

群	L1	
投与量	0.5 mg/kg	
性別	雄	
屠殺後時間 (h)	6	24
血液	0.070	0.037
骨	0.030	0.033
骨髓	0.244	0.152
脳	<0.012	0.010
脂肪 (腹腔)	0.888	0.806
脂肪 (皮下)	0.961	0.717
ハーダー腺	0.815	0.845
心臓	0.401	0.211
腎臓	0.387	0.300
肝臓	0.681	0.336
肺	0.226	0.127
筋肉	0.232	0.121
膵臓	0.511	0.283
唾液腺	0.485	0.253
脾臓	0.320	0.231
精巣	0.050	0.029
胸腺	0.239	0.142
胃内容物	0.019	<0.008
胃	0.379	0.230
小腸 (内容物を含む)	1.820	1.084
盲腸 (内容物を含む)	2.842	2.107
大腸 (内容物を含む)	3.033	4.373

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ラットにおける代謝試験 (アベルメクチン B1a 反復投与後の吸収、分布、消失及び排泄)

(資料 No.M-02)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年

[GLP 対応]

供試検体: 標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
* : 標識位置		

供試標識化合物の選定:

標識位置の設定根拠:

供試動物: Hanlbm: WIST 系ラット(SPF)、約 9 週齢、体重約 180g、1 群雌 4 匹

方法: 試験群; 以下に示す試験群を設け、0.5mg/kg/day を投与期間中、1 日 1 回強制経口投与した。T1、T2 および T3 群は、投与期間終了翌日に屠殺した。T4 群は投与終了後 7 日後 (試験 20 日) に屠殺した。

群	動物数	投与回数	屠殺日	目的
T1	雌 4 匹	1	1 回投与翌日	組織内分布 (投与終了後)
T2	雌 4 匹	7	7 回投与翌日	組織内分布 (投与終了後)、血中動態
T3	雌 4 匹	14	14 回投与翌日	組織内分布 (投与終了後)、血中動態
T4	雌 4 匹	14	14 回投与、 休薬 7 日後	組織内分布 (投与終了後 7 日)、尿糞排泄、 血中動態

投与量の設定根拠:

投与: 標識アベルメクチン B1a を、ポリエチレングリコール 200/エタノール 3/2 (v/v) に溶かし、各群に所定用量で投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料採取：標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し、以下のように試料を採取した。

試料	群	採取時期および方法
尿、糞	T4	投与開始日から試験 20 日まで、毎日 T4 群動物のみから採取した。
組織	T1、T2、T3、 T4	以下の組織および臓器について採取した。副腎、肝臓、脾臓、骨、肺、胸腺、脳、筋肉(骨格筋)、甲状腺、脂肪(腹腔)、卵巣、子宮、心臓、膵臓、全血、腎臓、血漿、カーカス
血液	T4	投与開始日から試験 20 日まで、毎日採取した。投与期間中は、毎日、投与の前に静脈血を採血した。
ケージ 洗液	T4	試験終了後、T4 群のケージを水/エタノール混合液で洗浄した。

放射能の分析：液体試料（投与液、尿、血漿、ケージ洗浄液）は液体シンチレーションカウンター（LSC）で直接放射能を分析した。糞、カーカス、骨、肺、血液はサンプルオキシダイザーで燃焼し、LSC で放射能を分析した。組織試料は、組織溶解剤で溶解し LSC で放射能を分析した。

代謝物の特性検討：尿は、試験 0 日～1 日、6 日～7 日及び 13 日～14 日の各期間に T4 群動物から採取した尿試料を合わせ抽出で精製した。画分を TLC で分析した。同様に採取した糞試料は、抽出し、TLC で分析した。糞の抽出残渣は、燃焼分析した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：

吸収及び排泄：T4 群の血中濃度を表 1 に示す。血中濃度は投与開始 3 日後にプラトーに達し約 0.045ppm となった。14 日間連続投与終了の 1 日後に血中の残留濃度は急速に低下し、19 時間以内に最高濃度の半分以下となった。資料 No.M-01 で報告したように、経口投与した被験物質は速やかに吸収されたと考えられる。

表 1. 血中濃度

投与量/回数	0.5 mg/kg/day
試料採取日	mg/kg (アベルメクチン B1a 相当)
1 (初回投与翌日)	0.0295
2	0.0394
3	0.0443
4	0.0445
5	0.0500
6	0.0456
7	0.0470
8	0.0459
9	0.0468
10	0.0451
11	0.0499
12	0.0436
13 (最終投与日)	0.0410
14 (休薬 1 日目)	0.0441
15	0.0191
16	0.0085
17	0.0037
18	<0.0039
19	0.0038
20	<0.0033

表中の数値は、4 動物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

また、同 T4 群の尿および糞への排泄データについては表 2 に示す。排泄は、投与開始 2 日後以降投与期間中は安定し、投与終了から 7 日後には、ほぼ完全に排泄された。排泄は主に糞からで（総投与量の 96%）、尿からの排泄は 0.8% にすぎなかった。試験終了時の組織への残留量は投与放射能の 1% 未満であった。

表 2. 排泄及び回収率（投与放射能に対する割合、%）

	日数	尿	糞
投 与 期 間	0-1	0.03	2.47
	1-2	0.04	5.99
	2-3	0.05	6.07
	3-4	0.06	6.72
	4-5	0.05	6.02
	5-6	0.06	6.96
	6-7	0.05	7.17
	7-8	0.06	7.13
	8-9	0.05	6.63
	9-10	0.05	7.41
	10-11	0.05	6.40
	11-12	0.05	7.47
	12-13	0.05	7.00
	13-14	0.05	6.78
	0-14	0.72	90.21
投 与 後 期 間	14-15	0.03	3.55
	15-16	0.01	1.33
	16-17	0.01	0.69
	17-18	<0.01	0.35
	18-19	<0.01	0.20
	19-20	<0.01	0.09
	小計	0.77	96.41
	ケージ洗浄液	0.02	
	排泄量合計	97.19	
	組織	0.04	
	カーカス	0.60	
	総回収率	97.84	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織残留： 組織中放射能について表3に示す。投与開始から1、7および14日後（蓄積）および14日間連続投与の最終日から7日後（減衰）に組織中残留を測定した。甲状腺以外の全組織では投与開始7日後には組織中残留がプラトーに達した。投与14日後の分布は0.5mg/kg単回投与と類似したが、2~4倍高い濃度であり、脂肪組織で2.6ppmが認められ、副腎（0.78ppm）、膵（0.66ppm）、肝（0.63ppm）および甲状腺（0.60ppm）の順であった。他の組織の残留濃度は、0.5ppm未満であった。残留放射能の半減期（ $t_{1/2}$ ）は、全組織で1~3日であった。

表3. 組織中放射能

mg/kg (アペルメクチン B1a 相当)					
試験群	T1	T2	T3	T4	$t_{1/2}$ [hr]
屠殺時期	投与1日後	投与7日後	投与14日後	投与14日+7日後	
副腎	0.3957	0.7517	0.7781	0.0372	33
血液	0.0249	0.0381	0.0427	0.0014	29
骨	0.0317	0.0715	0.0859	0.0062	38
脳	0.0062	0.0114	0.0117	<0.0006	n.a.
脂肪	1.2392	2.3570	2.6424	0.4725	58
心臓	0.1789	0.3063	0.3308	0.0082	27
腎臓	0.2166	0.3970	0.4164	0.0128	29
肝臓	0.3478	0.6171	0.6277	0.0235	30
肺	0.1334	0.2541	0.2369	0.0100	32
筋肉	0.1050	0.1659	0.1836	0.0055	28
卵巣	0.1651	0.2442	0.3064	0.0229	39
膵臓	0.3145	0.6524	0.6595	0.0443	37
血漿	0.0392	0.0573	0.0665	0.0014	26
脾臓	0.1670	0.2830	0.3092	0.0142	32
胸腺	0.1260	0.2500	0.2575	0.0123	33
甲状腺	0.2096	0.4220	0.5982	0.0378	36
子宮	0.0646	0.1277	0.1158	0.0042	30

n.a.: 該当せず

代謝物： 尿及び糞抽出液の代謝物の画分の定量的分布をそれぞれ0~1日、6~7日および13~14日に分けて表4、表5に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 尿中代謝物画分

尿中代謝物のパターン (1日あたり投与量に対する%)			
試料採取時期	0～1日	6～7日	13～14日
合計	0.41	0.75	0.69

表 6. 糞中代謝物画分

糞中代謝物のパターン(1日あたり投与量に対する%)				
試料採取時期	0～1日	6～7日	13～14日	同定
合計	34.6	98.7	94.5	

アベルメクチン B1a 反復投与における排泄速度、経路および組織中放射能分布は、単回投与と同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）

（資料 No.M-03）

試験機関：

報告書作成年：2003 年

[GLP 対応]

供試検体： 標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
*： 標識位置		

供試標識化合物の選定：

標識位置の設定根拠：

供試動物： Hanlbm:WIST 系ラット(SPF)及び Ico:WI(IOPSAF/Han) 系ラット (G1 群)

B1、D1、F1-F4 群：雄 約 7 週齢 雌：11 週齢、体重約 200g

G1、G2 群：雄 約 9 週齢・体重約 250g、 雌 約 12 週齢・体重約 210g

試料の由来：アベルメクチン B1a の吸収、分布、消失及び排泄試験（資料 No.M-01）の尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉を用い代謝物検索を行った。今回用いた前記試験の尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉試料の詳細を、下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与群	性別	投与量 (mg/kg)	試料	試料採取時期 (時間)	投与量に対する %
B1	雄	0.5	尿	0~168	1.18
			糞		92.75
	雌		尿		0.55
			糞		93.88
D1	雄	5	尿	0~168	1.57
			糞		94.52
	雌		尿		0.99
			糞		95.14
G1	雄	0.5*	尿	0~48	0.88
			糞		65.95
			胆汁		4.39
G2	雌	0.5*	尿	0~48	0.31
			糞		26.40
			胆汁		2.94
F3	雄	5	脂肪	8, 24, 48, 72	n.a.
			筋肉		n.a.
F4	雌	5	脂肪	8, 24, 48, 72	n.a.
			筋肉		n.a.

* 胆管カニューレション処置ラット n.a. 該当せず

放射能の測定：試料中の放射能は、シンチレーションカウンターを用いて測定した。

代謝物の特性検討及び同定：尿、糞、胆汁および組織抽出液の代謝物パターンは、
を用いて測定した。さらに、尿、糞および胆汁抽出液、組織抽出液を、
を用いて分析した。

糞の抽出液は、
で分画し、各分画はさらに
で
単離、精製を行ったのち、LC-MS および LC-NMR を用いて代謝物の構造を決定し
た。尿、糞、胆汁および組織抽出液の代謝物同定は、
で合成した
基準物質あるいは単離した代謝物とのコムロマトグラフィーで行った。

試料の調製：

尿： 所定の採取期間の各動物の採取した尿を同じ割合で混合して調製した。尿試料は
抽出により精製した。抽出液の一部を TLC および HPLC で分析、同
定を行った。

糞： 所定の採取期間の各動物から採取した糞を同じ割合ずつ混合して調製した。糞試料
に
を添加し、抽出し遠心分離した。抽出液を濃縮し、TLC
および HPLC で分析、同定を行った。非抽出性残渣は、燃焼して放射エネルギーを測定
した。D1 群の雌雄の糞抽出液をあわせて、代謝物の単離、構造を同定の試料とし
た。

胆汁： 所定の採取期間に各動物から採取した胆汁を同じ割合ずつ混合して調製した。胆汁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料は、抽出により精製した。抽出液の一部を TLC および HPLC で分析、同定を行った。

脂肪及び筋肉：試料は、F3 および F4 群の動物の試料全量を混合して調製した。試料を で 抽出し、遠心分離後試料の抽出液を得た。抽出液を 洗浄した後、濃縮液を TLC 及び HPLC を用いて分析、同定した。非抽出性残渣は、燃焼して放射エネルギーを測定した。

結果

尿の代謝物：尿試料中の同定された代謝物分布を表 1 に示す。

表 1 尿中の代謝物画分（投与放射能に対する割合、%）

群	B1		D1		G1	G2
投与量[mg/kg]	0.5		5		0.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
画分 [アベルメクチン B1a] [a]	ND	ND	ND	ND	0.07	0.06
試料合計	1.14	0.49	1.51	0.95	0.88	0.31

ND：検出されず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

糞の代謝物：糞試料中の同定された代謝物分布を表2に示す。

表2 糞中の代謝物画分（投与放射能に対する割合、%）

群	B1		D1		G1	G2
投与量[mg/kg]	0.5		5		0.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
画分 [アヘノメチン B1a] [a]	27.26	44.93	24.91	28.06	57.16	22.86
試料合計	92.56	93.06	94.33	94.43	65.95	26.40

胆汁の代謝物：胆汁試料中の同定された代謝物分布を表3に示す。

表3 胆汁中の代謝物同定（投与放射能に対する割合、%）

群	G1	G2
投与量[mg/kg]	0.5	
性別	雄	雌
画分 [アヘノメチン B1a] [a]	0.12	0.17
試料合計	4.22	2.77

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

脂肪及び筋肉の代謝物：脂肪および筋肉の同定された代謝物分布を表 4 に示す。主な残留成分は、
であった。

表 4 組織中の代謝物画分（試料中の%）

群	F3+F4	
投与量[mg/kg]	5	
性別	雄+雌	
試料	脂肪	筋肉
画分 [アベルメクチン B1a] [a]	91.57	71.81
試料合計	100.00	100.00

アベルメクチン B1a のラット排泄物中の主な成分は
%を占めた。排泄物中の主な代謝物は、
を占めた。

であり、投与量の
であり、

アベルメクチン B1a の代謝は、
を經由して進行した。アベルメクチン B1a のラットにおける想定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図 1. アベルメクチン B1a のラットにおける想定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) ラットにおける代謝試験 (アベルメクチン B1b の吸収、分布、消失及び排泄)

(資料 No.M-04)

試験機関 :

報告書作成年 : 2003 年

[GLP 対応]

供試検体 : 標識アベルメクチン B1b

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
* : 標識位置		

供試標識化合物の選定 :

標識位置の設定根拠 :

供試動物 : Hanlbm:WIST 系ラット(SPF)、185~219g、雄 7 週齢 雌 9 週齢

試験群 : 以下の試験群に、低用量 (0.5mg/kg) または高用量 (5mg/kg) を経口投与した。

群	動物数	投与量	経路	試験内容
B1	雌雄各 4 匹	0.5mg/kg	経口	尿糞排泄、血中動態(0-48 時間)、組織内分布(投与後 7 日)
D1	雌雄各 4 匹	5mg/kg		尿糞呼吸排泄、血中動態(0-48 時間)、組織内分布(投与後 7 日)

投与量の設定根拠 :

投与 : 標識アベルメクチン B1a を、ポリエチレングリコール 200/エタノール=4/2 (v/v) に溶かし、強制経口もしくは静脈内に所定用量を単回投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料採取： 標識化合物投与後、動物を代謝ケージに収容し以下のように試料を採取した。

群	採取試料	採取時期、摘出臓器
B1, D1	尿	0~6, 6~12, 12~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144 及び 144~168 時間
	糞	0~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144 及び 144~168 時間
	血液	0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 時間
	組織臓器	投与後 7 日：副腎、肺、胸腺、骨、骨格筋、甲状腺、脳、卵巣、子宮、脂肪 (腹部)、膵臓、全血、心臓、血漿、カーカス、腎臓、脾臓、肝臓、精巣

放射能の分析：液体試料（投与液、尿、血漿、ケージ洗浄液）は液体シンチレーションカウンター（LSC）で直接放射能を分析した。糞、カーカス、骨、肺、血液はサンプルオキシダイザーで燃焼し、LSC で放射能を分析した。組織試料は、組織溶解剤で溶解し LSC で放射能を分析した。

代謝物パターンの測定：尿及び糞抽出液（ ）の代謝物パターンは、TLC あるいは HPLC を用いて測定した。

結果

血中動態： 血中動態パラメータを表 1、図に示す。低用量の血中最高濃度（Cmax）は、投与後 4~8 時間に認められた。Cmax 到達後、血中放射能は雄雌で各々 9 および 13 時間以内に半減した。高用量の Cmax は、雌雄とも投与後 4~8 時間に認められ、その後血中放射能は急速に消失した。AUC に性差はなかった。Cmax および AUC は用量に比例して増加した。

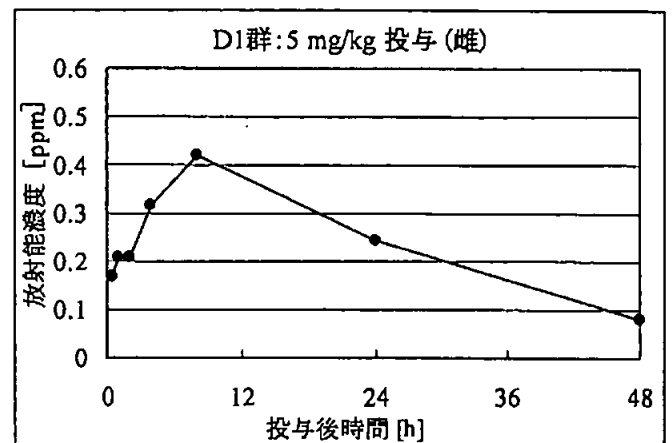
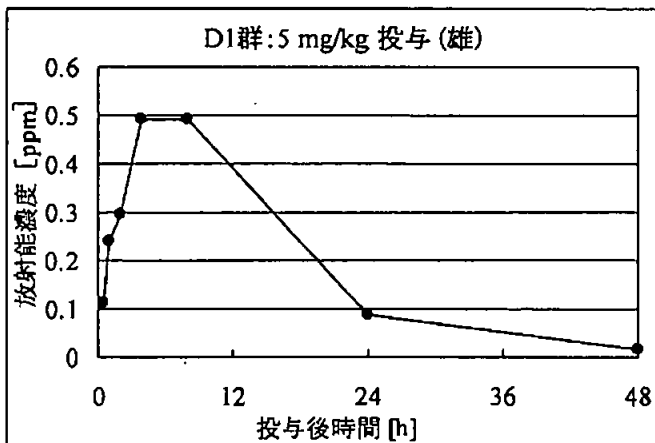
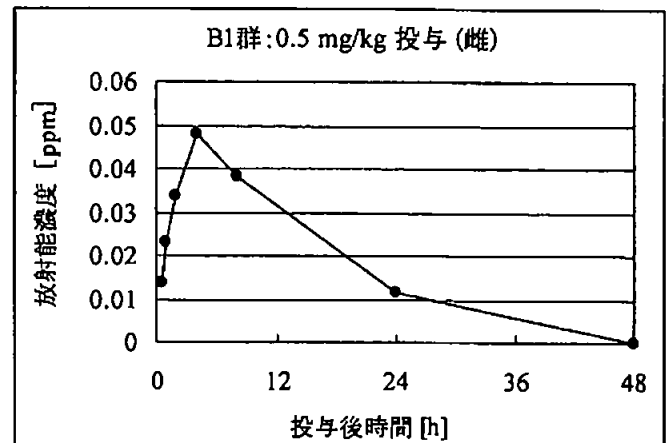
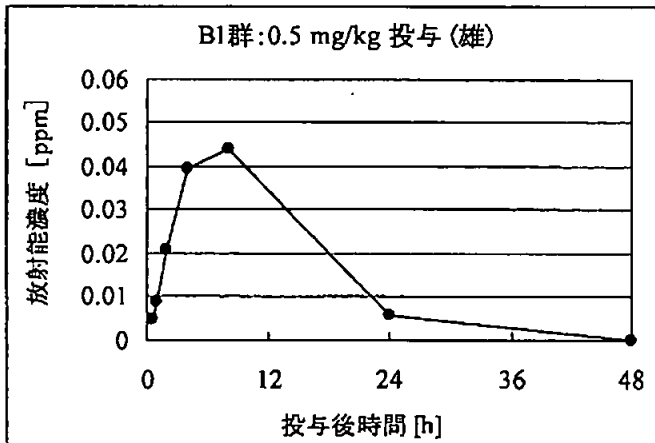
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 血中動態パラメータ

群		B1		D1	
性別		雄	雌	雄	雌
投与量 [mg/kg] (実測値)		0.5 (0.49)	0.5 (0.52)	5 (4.95)	5 (5.06)
血中濃度 (ppm、 ¹⁴ C-ルメタチン B1b 相当)	0.5hr	0.0049	0.0140	0.1109	0.1697
	1hr	0.0090	0.0232	0.2394	0.2100
	2hr	0.0210	0.0339	0.2953	0.2079
	4hr	0.0395	0.0478	0.4934	0.3171
	8hr	0.0441	0.0384	0.4930	0.4182
	24hr	0.0057	0.0117	0.0891	0.2437
	48hr	<0.0034	<0.0034	0.0142	0.0783
Cmax [ppm]		0.044	0.048	0.49	0.42
t _{max} [h]		8	4	4	8
t _{1/2} [h]		9	13	14	21
AUC		0.72	0.86	9.0	11.5

表中の数値は、4 動物の平均値

図 血中放射能濃度の推移



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

吸収率： 経口投与後の排泄速度および排泄経路を表2に示す。低用量および高用量の単回経口投与後、アベルメクチン B1b の見かけ上の吸収率（尿、ケージ洗浄液、組織残留量の合計）は6～7%となった。168時間の全試験期間において、尿中の測定値は極めて低く、雌雄いずれも投与量の4～5%であった。しかし、AUC および糞中代謝物のパターンはアベルメクチン B1a と同様であり、ほぼ完全に吸収されたことが示唆される。

排泄： 低用量群では、投与後168時間内に腎臓を経由した排泄はわずかで、雄、雌それぞれ投与量の5%および4%であった。投与量の大部分が糞を介して排泄され、この経路による排泄量は雄、雌それぞれ93%および91%であった。雄ラットは投与後48時間内に投与量の94%を排泄したが、雌ラットは同じ時間内の排泄量は82%であった。この排泄の遅れは、アベルメクチン B1a のラットにおける排泄と同様であった。高用量群動物の排泄速度及び経路は低用量群動物におけるものと極めて類似していた。投与量に対して、尿中排泄は計4%、糞を介した排泄総量は雄、雌それぞれ89%及び92%であった。

表2 経口投与後の排泄および回収率（投与放射能に対する割合、%）

群		B1		D1	
性別		雄	雌	雄	雌
投与量（実測値 mg/kg）		0.49	0.52	4.95	5.06
尿	0～24 時間	4.01	3.06	3.59	2.15
	24～48 時間	0.56	0.53	0.52	1.00
	48～168 時間	0.17	0.22	0.19	0.67
	小計	4.75	3.82	4.30	3.82
糞	0～24 時間	67.86	37.62	56.90	28.64
	24～48 時間	21.60	41.00	27.68	38.05
	48～72 時間	2.34	7.89	2.96	17.99
	72～96 時間	0.72	2.99	0.58	4.71
	96～168 時間	0.64	1.33	0.58	3.08
	小計	93.17	90.82	88.70	92.47
ケージ洗浄液		0.11	0.09	0.04	0.27
排泄量計		98.02	94.73	93.03	96.57
組織		0.20	0.22	0.24	0.27
カーカス		1.88	2.08	1.97	2.70
組織残留量計		2.08	2.29	2.21	2.96
総回収率		100.10	97.03	95.24	99.53
見かけの吸収量*		6.83	6.11	6.51	6.79

みかけの吸収量*：尿、ケージ洗浄液の合計に組織残留量計を加えて算出

表中の数値は、4動物の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

組織中放射能：低用量群(0.5mg/kg 投与)では、低濃度の組織中残留が測定された。濃度の最高値は脂肪組織試料にみられ、雄、雌ラットそれぞれ 0.09mg/kg 及び 0.16mg/kg であった。他の全ての組織・臓器中残留濃度は 0.04mg/kg 未満であった。雌雄の組織・臓器中残留濃度は類似していた。投与 7 日後における高用量群(5mg/kg 体重)動物の組織・臓器中残留濃度は相応に高かった。この群においても最高濃度は脂肪組織中にみられ、雄、雌ラットそれぞれ 1.4 mg/kg 及び 1.6mg/kg であった。他の全ての組織・臓器中残留濃度はそれより低く、0.3mg/kg を超えなかった。低用量群も含めて、組織中残留について雌雄間に有意な差はなかった。

表 3 単回経口投与 7 日後の組織中の残留放射能濃度 (mg/kg、アベルメクチン B1b 相当)

群	B1			D1		
	雄	雌	定量 限界	雄	雌	定量 限界
投与量[mg/kg]	0.49	0.52		4.95	5.06	
副腎	0.0071	0.0120	0.0030	0.0812	0.1598	0.0030
血液	0.0021	<LQ	0.0008	0.0074	0.0046	0.0008
骨	0.0011	<LQ	0.0009	0.0110	0.0125	0.0010
脳	<LD	<LD	0.0007	<LQ	=LQ	0.0007
脂肪組織	0.0924	0.1638	0.0008	1.4057	1.5590	0.0006
心臓	0.0013	0.0012	0.0010	0.0141	0.0167	0.0009
腎臓	0.0039	0.0030	0.0007	0.0457	0.0370	0.0007
肝臓	0.0039	0.0032	0.0008	0.0475	0.0506	0.0008
肺	=LQ	=LQ	0.0009	0.0198	0.0318	0.0009
筋肉	0.0016	0.0011	0.0006	0.0145	0.0164	0.0007
卵巣	n.a.	0.0085	0.0039	n.a.	0.1220	0.0045
膵臓	0.0093	0.0326	0.0018	0.1312	0.3087	0.0008
血漿	=LD	=LD	0.0005	0.0018	0.0032	0.0005
脾臓	0.0020	0.0024	0.0009	0.0198	0.0284	0.0010
精巣	<LQ	n.a.	0.0005	0.0033	n.a.	0.0007
胸腺	0.0032	0.0037	0.0010	0.0387	0.0429	0.0010
甲状腺	<LQ	<LQ	0.0111	0.0778	0.0992	0.0141
子宮	n.a.	<LQ	0.0010	n.a.	0.0154	0.0010
カーカス	0.0094	0.0125	0.0007	0.0989	0.1639	0.0008

LQ 定量限界、 LD 検出限界 n.a. 該当せず

代謝物パターン：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4 排泄中（尿、糞）の代謝物パターン

単回経口投与7日後までの排泄物中代謝物 [投与放射能に対する割合、%]								
投与経路	経口							
群	B1				D1			
性別	雄		雌		雄		雌	
投与量[mg/kg]	0.49		0.52		4.95		5.06	
TLCフラクション	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
(アベルメクチン B1b)	n.d.	14.14	n.d.	16.15	n.d.	9.22	n.d.	17.44
計	97.71		94.44		92.79		95.79	

n.d. : 検出されず

アベルメクチン B1b およびアベルメクチン B1a の動物体内での運命は、本質的には同じであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

1) トマトにおける代謝試験 (温室試験)

(資料 No. M-05)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年

[GLP 対応]

供試標識化合物: アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度
*: 標識位置		

標識位置の設定根拠:

供試植物: トマト (品種: *Marmande* 種 ポット栽培)

温室内で実施した。2000 年 10 月 16 日にトマトの苗 (約 10cm) を受け取り、1 回目の定植を 2000 年 10 月 16 日、2 回目の定植を 11 月 6 日に行なった。各区画に以下のように配置した。(試験 1: 6 植物、試験 2: 4 植物、対照区: 3 植物)。管理は明条件を 14 時間 (温度 22~28℃、湿度約 50%~60%)、暗条件を 10 時間 (温度 18~22℃、湿度約 50%~60%) として行なった。土性は、pH (KCl): 6.89、有機炭素: 4.45%、砂: 56.18%、シルト: 21.6%、粘度: 22.22%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方 法 :

処理方法 ; 標識 NOA422601[a]と非標識 NOA422601[a]および基剤を混合し、乳剤 (1.8%) を調製した。
これを水道水で希釈した。施用は散布とした。施用の詳細を下表に示す
(試験 1 標準薬量試験)

施用	施用日	ステージ	処理量 (g a.i./ha)
施用 1	11 月 17 日	第 3 花序 : 第 1 開花	27.1
施用 2	11 月 24 日	第 4 花序 : 第 1 開花	25.4
施用 3	12 月 1 日	第 5 花序 : 第 1 開花	26.4
施用 4	12 月 8 日	第 7 花序 : 第 1 開花	26.6
施用 5	12 月 15 日	第 1 花房 : 第 1 果が通常サイズ	26.7
合計			132.2

試験 2 も試験 1 とほぼ同様に、1.8%乳剤を作成し試験に用いた。施用は散布。詳細を下表に示す (試験 2 過剰薬量試験)。

施用	施用日	ステージ	処理量 (g a.i./ha)
施用 1	11 月 17 日	第 3 花序 : 第 1 開花	280.9
施用 2	12 月 1 日	第 5 花序 : 第 1 開花	286.1
施用 3	12 月 15 日	第 1 花房 : 第 1 果が通常サイズ	275.3
合計			842.3

試験 3 として、代謝物同定に役立てるために細胞培養試験を実施した。トマト細胞の培養懸濁液にジメチルスルホキシドに溶解した放射能標識 NOA422601[a]を最終濃度が約 4.6×10^{-5} モルとなるよう添加した。培養は 41 日間実施した。

試料採取 ; 果実及び葉を以下のとおり採取した。

試験 1 ; 第 3 回施用の 1 時間後、並びに第 5 回施用の 1 時間、3 日、7 日、および 14 日後に赤いトマトおよび葉を採取した。なお、最終収穫は第 5 回施用の 28 日後に残ったトマトおよび葉を収穫した。青いトマトについての結果は報告しなかった。

試験 2 ; 第 3 回施用の 1 時間、3 日、7 日および 14 日後に赤いトマトおよび葉を採取した。最終収穫は第 3 回施用の 28 日後に残ったトマトおよび葉をすべて収穫した。青いトマトについての結果は報告しなかった。

試験 3 ; 培養後、吸引により細胞を培地から分離し、蒸留水で 3 回洗浄した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

残留放射能測定および代謝同定；

試験 1 および 2 とも、葉、果実とも採取当日に、で 30 秒洗浄
し、液体シンチレーションカウンター（LSC）で放射能を測定後、薄層クロマトグラフィー
（TLC）および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析に供した。

洗浄後のトマトおよび葉試料は、液体窒素存在下でホモジナイズし、一部の試料を
で少なくとも 6 時間抽出した（5 回または抽出液の残留放射能が最初の抽出液の 5%になるまで、抽出を繰り返した）。

抽出残渣はでマイクロ波抽出（100°C で 10 分、120°C で 20 分、
150°C で 20 分）し、抽出試料は可能であれば一部を TLC で分析、抽出残渣は風乾後に燃焼して LSC で放射能を測定した。なお、抽出方法は試験 1,2 ともほぼ同様に行なったが、試験 2 ではマイクロ波抽出は行なわなかった。

試験 3 では、培養細胞を存在下でホモジナイズし、遠心分離後、
再度抽出した。培養液および抽出液を TLC で分析し、試料の一部を逆層 HPLC で分析した。

代謝物は、二次元薄層クロマトグラフィー（2D-TLC）、HPLC および質量分析（MS）を用いて同定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結 果：

吸収、移行および分布；

【試験 1（標準薬量試験）】

結果の概要を表 1-1 に示す。

葉における総残留放射能は最終処理 1 時間後、3 日後および 28 日後でそれぞれ 3.504、4.418 および 6.421ppm であった。主要画分は、アベルメクチン B1a [a]を含む画分 I₃₂ であり、最終処理 1 時間後、3 日後および 28 日後でそれぞれ 2.635、3.205 および 2.158 ppm であった。

果実における総残留放射能は最終処理 1 時間後、3 日後および 28 日後でそれぞれ 0.205、0.098 および 0.127 ppm、であった。 主要画分は、アベルメクチン B1a [a] であり、最終処理 1 時間後、3 日後および 28 日後でそれぞれ 0.141、0.062 および 0.060 ppm であった。

植物表面の残留放射能は、最終処理 1 時間後には 95.3%であったが、最終処理の 28 日後には 76.6%まで減少した。果実中の非抽出放射能は 2% (0.008ppm) 以下であった。

【試験 2（過剰薬量試験）】

結果の概要を表 1-2 に示す。

葉における総残留放射能は最終処理 3 日後、14 日後および 28 日後でそれぞれ 38.7、34.0 および 74.2 ppm であった。代謝物分画の結果、アベルメクチン B1a [a]を含む画分 I₃₂ が主要画分であり、最終処理 3 日後、14 日後および 28 日後でそれぞれ 27.0、20.7 および 37.5 ppm であった。

果実における総残留放射能は最終処理 3 日後、14 日後および 28 日後でそれぞれ 1.667、0.880 および 0.572 ppm であった。アベルメクチン B1a [a]が主要画分であり、最終処理 3 日後、14 日後および 28 日後でそれぞれ 1.303、0.674 および 0.415 ppm であった。表面残留放射能は、82~94%であった。果実中の非抽出性放射能は総残留放射能の 1.1%未満であった。

代謝物同定；

【試験 1（通常薬量試験）】

結果の概要を表 2-1 に示す。

果実:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

葉:

【試験 2 (過剰量処理試験)】

結果の概要を表 2-2 に示す。

果実:

葉:

【試験 3 (培養細胞試験)】

参照物質あるいは培養細胞実験から得た単離代謝物とのコクロマトグラフから以下の代謝物が同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1-1. トマトにおける残留放射能の分布 [試験1(132.2g a.i./ha シーズン) 総残留放射能に対する割合 (%)]

試料採取時期	採取部位	TRR [ppm] ¹	アベルメクチン B _{1a} (NOA422601)	表面残留量	抽出性放射能		非抽出性放射能	合計
			[ppm] ¹		[%TRR] ²	[%TRR] ²		
3回目処理1時間後	果実	0.314	0.282	95.3	5.4	0.1	0.2	101.0
	葉	3.869	3.706	NA	112.8	NA	3.5	116.3
最終処理1時間後	果実	0.205	0.141	84.5	12.6	1.0	0.9	98.9
	葉	3.504	2.635	NA	105.9	NA	4.7	110.5
最終処理3日後	果実	0.098	0.062 ³	69.1	30.3	2.1	1.8	103.3
	葉	4.418	3.205	NA	115.5	NA	9.0	124.5
最終処理7日後	果実	0.195	0.129 ³	81.0	16.3	0.8	1.3	99.4
	葉	6.590	2.701	NA	85.4	3.0	3.8	92.2
最終処理14日後	果実	0.156	0.089 ³	78.3	17.3	1.1	0.9	97.6
	葉	5.908	2.265	NA	82.5	5.4	2.9	90.8
最終処理28日後	果実	0.127	0.060 ³	76.6	17.9	1.9	1.3	97.8
	葉	6.421	2.158	NA	95.9	8.6	3.6	108.0

NA.; 分析せず MW; マイクロ波抽出

¹ アベルメクチン B_{1a} 当量

² 採取試料における総残留放射能 (表面残留放射能を含む) に対する割合

表1-2. トマトにおける残留放射能の分布 [試験2(842.3 g.a.i g/ha シーズン) 総残留放射能に対する割合 (%)]

試料採取時期	採取部位	TRR [ppm] ¹	アベルメクチン B _{1a} (NOA422601)	表面残留量	抽出性放射能		非抽出性放射能	合計
			[ppm] ¹		[%TRR] ²	[%TRR] ²		
3回目処理1時間後	果実	1.555	1.293	90.8	8.6	0.2	0.4	100.0
	葉	30.964	26.134	NA	96.8	NA	3.2	100.0
最終処理3日後	果実	1.667	1.303	85.2	14.0	0.5	0.3	100.0
	葉	38.665	26.952	NA	96.0	NA	4.0	100.0
最終処理7日後	果実	1.715	1.375	93.7	5.9	0.1	0.3	100.0
	葉	23.837	16.011	NA	94.7	NA	5.3	100.0
最終処理14日後	果実	0.880	0.674	82.4	15.9	0.8	0.9	100.0
	葉	33.980	20.724	NA	93.0	NA	7.0	100.0
最終処理28日後	果実	0.572	0.415	85.8	13.1	<0.1	1.1	100.0
	葉	74.231	37.512	NA	93.1	4.2	2.8	100.0

NA.; 分析せず MW; マイクロ波抽出

¹ アベルメクチン B_{1a} 当量

² 採取試料における総残留放射能 (表面残留放射能、抽出性放射能、非抽出性放射能を含む) に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2-1. 果実及び葉における代謝物分布 [試験1、総残留放射能に対する割合 (%)]

試料採取 (最終処理後日数)		0日		3日		7日		14日		28日	
採取部位		果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉
(NOA 422601) ⁶ [a] [b]	%TRR ² ppm	68.7 0.141	75.2 2.635	70.2 0.069	72.5 3.205	72.0 0.14	41.0 2.701	63.9 0.1	38.3 2.265	51.4 0.065	33.6 2.158
合計	%TRR ² ppm	99.0 0.203	110.6 3.875	103.3 0.101	124.5 5.501	99.4 0.194	92.2 6.077	97.6 0.152	90.8 5.364	97.7 0.124	108.1 6.942

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

6 : アベルメクチン B1a (NOA 422601) と

混合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2-2. 果実及び葉における代謝物分布 [試験2、総残留放射能に対する割合 (%)]

試料採取 (最終処理後日数)		0 日		3 日		7 日		14 日		28 日	
採取部位		果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉
(NOA 422601) ⁴ [a] [b]	%TRR ¹ ppm	83.1 1.292	84.4 26.134	78.1 1.303	69.7 26.952	80.2 1.375	67.2 16.011	76.6 0.674	61.0 20.724	72.6 0.415	50.5 37.512
合計	%TRR ¹ ppm	100.0 1.555	100.0 30.961	100.0 1.667	100.0 38.118	100.0 1.715	100.0 23.832	100.0 0.88	100.0 33.986	100.0 0.572	100.0 74.305

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

6 : アベルメクチン B1a (NOA 422601) と

混合物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) セルリーにおける代謝試験

(資料 No. M-06)

試験機関：

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

供試標識化合物： -アベルメクチン B1a および -アベルメクチン B1a

-アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

-アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

供試植物：セルリー、W. M. E. Farms, Oviedo, FL (種苗会社) から購入した苗を使用した。
購入時の苗の高さは、約 6 インチ (約 15.2cm) で、これらを有機炭素含有量 38.3% の土壌を充填した 5 ガロン (約 19L 容) の排水口付き容器に移植した。

方 法：

処理方法：

① -アベルメクチン B1a を用いた試験

-アベルメクチン B1a を非標識のアベルメクチン B1a および溶剤で希釈し、 -アベルメクチン B1a として 1.8g/L (低用量) および 18.0g/L (高用量) の乳剤を調製した。処理直前に各乳剤とも水で 75 倍に希釈し、24mg/L (低用量) および 240mg/L (高用量) の処理液を調製した。

各処理液 6mL (植物当り 144 μ g または 1.44mg) を各 30 本の未成熟セルリー (移植 3 週間後) の茎葉に毎週 1 回、4 週間連続してシリンジを用いて処理した。

同様に各処理液 6mL (植物当り 144 μ g または 1.44mg) を各 36 本の成熟セルリー (移植 5 週間後) の茎葉に毎週 1 回、10 週間連続して処理した。

本試験での処理量は、本剤の最大処理量 0.02 lb a.i./acre に基づいて、低用量については最大処理量の 0.5 倍に相当する 0.01 lb a.i./acre (約 11g a.i./ha)、高用量については最大用量の 5 倍に相当する 0.10 lb a.i./acre (約 112 g a.i./ha) とした。

② -アベルメクチン B1a を用いた試験

アベルメクチン B1a および乳化剤で -アベルメクチン B1a を希釈し、 -アベルメクチン B1a として 2.7g/L の乳剤を調製し、これを水で 75 倍に希釈し、希釈液 6mL (植物当り 16.2mg) を移植 3 週間後から毎週 1 回、4 週連続して未成熟セルリー 6 本の茎葉に処理し、移植 5 週間後から毎週 1 回、10 週連続して成熟セルリー 6 本の茎葉に処理した。

本試験の処理量は、本剤の最大処理量である 0.02 lb a.i./acre に基づいて、この最大処理量の 0.5 倍に相当する 0.01 lb a.i./acre (約 11g a.i./ha) としたが、実際には、0.015 lb a.i./acre (約 17g a.i./ha) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料採取；

① -アベルメクチン B1a を用いた試験

未成熟期に処理したセルリーについては、4 回目の処理直後、1、2、4 および 6 週後に 6 本の植物から、葉、茎および根の試料を採取し、採取部位毎にまとめた。成熟期に処理したセルリーについては、10 回目の処理直後、1、3、7、15 および 22 日後に 6 本の植物から、葉、茎および根の試料を採取し、採取部位毎にまとめた。

② -アベルメクチン B1a を用いた試験

未成熟期に処理した植物は、最終回の処理直後および 2 週間後に葉および茎の試料を 3 個ずつ採取した。成熟期に処理した植物については、最終回の処理直後および 1 週間後に葉および茎の試料を 3 個ずつ採取した。

放射能測定および代謝物同定；

セルリーの葉および茎の採取試料について、 で 抽出し、抽出液および抽出残渣に含まれる残留放射能を液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。放射能測定後の抽出液から 留去させて乾固後、 に溶解させて得られたろ液を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分画し、アベルメクチン B1a および代謝物の標準品を用いたクロマトグラフィーにより各放射能画分の同定を行った。なお、セルリーの根部については、可食部ではないため、放射能測定および分析は省略した。

以前に実施した棉およびかんきつの代謝試験において、処理した放射能の一部が植物中の成分に同化されていたことから、本試験では、 -アベルメクチン B1a (112 g a.i./ha) または -アベルメクチン B1a を 10 回処理した成熟植物の最終処理 7 日後に採取した葉の試料について、 抽出後の残渣を で抽出し、各抽出液および残渣中の放射能を測定した。また葉の試料については、 の抽出残渣を酸で加水分解し、加水分解物 () および残渣中の放射能を測定した。

結果：

吸収、移行および分布； -アベルメクチン B1a および -アベルメクチン B1a を処理したセルリーの葉および茎試料の放射能測定結果を表 1 に示す。

放射能の割合は、 -アベルメクチン B1a 処理試料で処理放射能に対して 3%未満、
-アベルメクチン B1a 処理試料中で 4%未満と低かった。これについては、以前に実施した棉およびかんきつの代謝試験においても同様な傾向みられたことから、アベルメクチン B1a が急速に分解し、揮発性の極性成分が生成し、それらが消失したものと推定された。いずれの処理条件においても葉および茎試料の放射能は時間の経過と共に減少した。

表 1. 葉および茎における総残留放射能

処理標識化合物			-アベルメクチン B1a		-アベルメクチン B1a		-アベルメクチン B1a	
1回の有効成分処理量			11g a.i./ha		112 g a.i./ha		17 g a.i./ha	
処理時期	部位	試料採取時期 (最終処理後日数)	割合* (%)	総残留放射能** (ppb)	割合* (%)	総残留放射能** (ppb)	割合* (%)	総残留放射能** (ppb)
未成熟植物	葉	0	1.33	2740	1.36	26800	1.67	9570
		7	0.46	544	0.41	7830	—	—
		14	0.35	200	0.31	2690	0.52	519
		29	0.21	25.7	0.19	286	—	—
		43	0.20	11.5	0.21	96.7	—	—
	茎	0	0.31	550	0.29	6440	0.19	1150
		7	0.10	135	0.08	2260	—	—
		14	0.09	60.6	0.06	851	0.08	142
		29	0.07	6.90	0.04	57.1	—	—
		43	0.14	4.10	0.08	21.6	—	—
成熟植物	葉	0	1.86	196	2.56	2140	3.55	514
		1	1.55	135	2.29	2170	—	—
		3	1.85	127	1.84	1650	—	—
		7	1.58	95.6	1.38	1134	1.50	197
		15	1.18	61.4	0.75	554	—	—
		22	0.79	45.4	0.74	458	—	—
	茎	0	0.56	28.9	1.03	400	0.55	36.6
		1	0.42	16.2	0.69	331	—	—
		3	0.52	13.3	0.51	204	—	—
		7	0.34	8.30	0.74	238	0.30	20.0
		15	0.28	5.24	0.17	43.8	—	—
		22	0.24	4.50	0.24	50.9	—	—

*：処理放射能に対する割合
**：アベルメクチン B1a 当量
—：試料採取せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

各試料採取時点における試料において、 で抽出された放射能の割合および濃度を表 2 に示す。

抽出により総残留放射能の大部分が回収されたが、最終処理後日数の経過に伴って、総残留放射能の濃度は減少し、非抽出性放射能の割合が増加した。

表 2. 抽出性放射能

処理標識化合物			-アベルメクチン B1a		-アベルメクチン B1a		-アベルメクチン B1a	
1 回の有効成分処理量			11g a.i./ha		112 g a.i./ha		17 g a.i./ha	
処理時期	部位	試料採取時期 (最終処理後日数)	割合* (%)	濃度** (ppb)	割合* (%)	濃度** (ppb)	割合* (%)	濃度** (ppb)
未成熟植物	葉	0	95.8	2620	96.6	25900	97.1	9290
		7	80.6	438	78.3	6130	—	—
		14	71.4	143	68.2	1830	69.9	363
		29	73.1	18.8	63.6	182	—	—
		43	68.9	7.9	65.6	63.4	—	—
	茎	0	97.0	534	95.2	6131	96.9	1114
		7	83.3	112	78.9	1783	—	—
		14	82.1	49.6	74.0	630	74.2	105
		29	75.4	5.20	73.6	42.0	—	—
		43	83.5	3.42	83.1	17.9	—	—
成熟植物	葉	0	70.9	139	75.3	1610	73.7	379
		1	69.6	94.0	77.0	1670	—	—
		3	66.9	85.0	76.4	1260	—	—
		7	66.4	63.5	64.2	726	57.8	114
		15	62.7	38.5	68.6	380	—	—
		22	57.9	26.3	66.4	304	—	—
	茎	0	79.8	23.1	85.1	340	75.5	27.6
		1	78.7	12.7	92.0	305	—	—
		3	79.0	10.5	78.0	159	—	—
		7	70.9	5.88	81.3	193	67.0	13.4
		15	71.8	3.73	83.7	36.7	—	—
		22	69.1	3.11	77.5	39.4	—	—

* : 総残留放射能に対する割合

** : アベルメクチン B1a 当量 [表 1 の濃度 (ppb) に表 2 の (%) を乗じた計算値]

— : 試料採取せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代 謝； 抽出液の HPLC 分析で得られた放射能画分について検討したところ、
から成っていた。

表 3-1 および 3-2 に 抽出物中の各放射能画分の割合を示す。

表 3-1 抽出物中の代謝物画分

処理標識化合物		-アベルメクチン B1a			-アベルメクチン B1a			-アベルメクチン B1a		
処 理 量		11 g a.i./ha			112 g a.i./ha			17 g a.i./ha		
処理時期	部位	試料採取時期 (日)**		アベルメクチン B1a [a]		アベルメクチン B1a [a]		アベルメクチン B1a [a]		
未成熟植物	葉	0	% ¹⁾	70.3		72.4		63.4		
			ppb ²⁾	1923		19390		6066		
		7	% ¹⁾	17.1		17.9		—		
			ppb ²⁾	93		1398		—		
		14	% ¹⁾	13.4		17.5		11.0		
			ppb ²⁾	27		468		57		
	29	% ¹⁾	10.5		9.2		—			
		ppb ²⁾	3		26		—			
	43	% ¹⁾	10.9		13.4		—			
		ppb ²⁾	1		13		—			
	茎	0	% ¹⁾	65.7		76.8		53.1		
			ppb ²⁾	362		4948		610		
7		% ¹⁾	22.5		22.2		—			
		ppb ²⁾	30		503		—			
14		% ¹⁾	30.5		22.7		21.7			
		ppb ²⁾	18		193		31			
29		% ¹⁾	32.6		27.6		—			
		ppb ²⁾	2		16		—			
43	% ¹⁾	46.8		30.4		—				
	ppb ²⁾	2		7.0		—				

**：最終処理日からの経過日数

- 1)：総残留放射能に対する割合% (本文には「抽出された総放射能に対する割合%」が記載されているため、これらの値に表 2 の総残留放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算した)
2)：濃度 ppb (表 2 の濃度に抽出された総放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算した)

表 3-2 抽出物中の代謝物画分

処理標識化合物		-アベルメクチン B1a			-アベルメクチン B1a			-アベルメクチン B1a		
処理量		11 g a.i./ha			112 g a.i./ha			17 g a.i./ha		
処理時期	部位	試料採取時期 (日)**	アベルメクチン B1a [a]		アベルメクチン B1a [a]		アベルメクチン B1a [a]		アベルメクチン B1a [a]	
成熟植物	葉	0	% ¹⁾	10.8	24.8	28.4				
			ppb ²⁾	21	531	146				
		1	% ¹⁾	10.1	18.4	—				
			ppb ²⁾	14	399	—				
		3	% ¹⁾	8.5	8.8	—				
			ppb ²⁾	11	145	—				
	7	% ¹⁾	7.6	9.5	5.7					
		ppb ²⁾	7	107	11					
	15	% ¹⁾	6.6	6.8	—					
		ppb ²⁾	4	38	—					
	22	% ¹⁾	4.3	5.5	—					
		ppb ²⁾	2	25	—					
	茎	0	% ¹⁾	29.0	48.2	23.9				
			ppb ²⁾	8	192	9				
1		% ¹⁾	23.8	51.2	—					
		ppb ²⁾	4	170	—					
3		% ¹⁾	28.8	34.1	—					
		ppb ²⁾	4	69	—					
7		% ¹⁾	23.0	35.8	11.5					
		ppb ²⁾	2	85	2.3					
15		% ¹⁾	19.0	26.3	—					
		ppb ²⁾	1	12	—					
22	% ¹⁾	18.2	22.9	—						
	ppb ²⁾	1	12	—						

** : 最終処理日からの経過日数

1) : 総残留放射能に対する割合% (本文には「抽出された総放射能に対する割合%」が記載されているため、これらの値に表 2 の総残留放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算した)

2) : 濃度 ppb (表 2 の濃度に抽出された総放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算した)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3-2 における [] について、 アベルメクチン B1a を 112g/ha の処理量で成熟植物に 10 回処理した直後および 7 日後の葉および茎の試料を用いてさらに検討した結果を表 4 に示す。

表 4 抽出性放射能の [] の代謝物画分

画分 試料		
茎/直後	% ¹⁾	
	ppb ²⁾	
葉/7 日後	% ¹⁾	
	ppb ²⁾	
茎/7 日後	% ¹⁾	
	ppb ²⁾	

- 1) : 総残留放射能に対する割合% (本文には「 [] 抽出された総放射能に対する割合%」が記載されているため、これらの値に表 2 の総残留放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算した)
 2) : 各画分の濃度 ppb (表 3-2 の濃度を基に申請者が計算)

-アベルメクチン B1a (112 g ai./ha) または -アベルメクチン B1a を 10 回処理した成熟植物の最終処理 7 日後に採取した試料について、 [] 抽出後の残渣を [] および [] で抽出または酸による加水分解後の抽出液および残渣中の放射能の測定結果を表 5 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5 抽出残渣中の放射能分布 (最終処理 7 日後の試料)

処理標識化合物		-アベルメクチン B1a		-アベルメクチン B1a	
抽出部位		葉	莖	葉	莖

* : 総残留放射能に対する割合%

以上の結果から、アベルメクチン B1a [a] は、植物の表面では、光分解を受けて速やかに分解し、消失すると推定され、減衰の傾向は、棉およびかんきつ類の代謝試験と類似していた。

代謝物として

が同定されが、

であった。

また、放射能の一部は、植物中に含まれる に含まれており、親化合物の分解に由来する放射性炭素が同化したものと考えられる。

アベルメクチン B1a [a] の推定代謝経路を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) 棉における代謝試験

(資料 No. M-07)

試験機関:

報告書作成年: 1986年 [GLP 対応]

供試標識化合物: -アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠:

供試植物: 棉 [品種は、
では、Deltapin 213 (Stoneville 213)、
では Deltapin41 であった。]

では、試験施設に近接した区画において慣行栽培で生育させた苗を 12 フィート (約 3.7m) の列に移植後、この区画を虫除けのケージで囲った。土性は、砂壤土であった。

では、5 ガロン (約 19L) 容の容器を用いて 1 容器当り 5 粒ずつ播種し、生育期間に間引きして 1 植物のみを選抜した。土性は、砂土であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方 法：

処理方法；標識化合物を用いて乳剤を調製し、水で希釈して試験溶液とした。

では、 γ -アベルメクチン B1a として 0.5mg/mL となるように試験溶液を調製し、ピペットを用いて完全に開いた葉の表面全体に均一に塗布した。葉 1 枚当りの処理量は、200 μ L (γ -アベルメクチン B1a として 100 μ g) であった。

別の区画 (約 3.7m の列) で栽培していた結実期の棉に γ -アベルメクチン B1a として 20g a.i./ha の処理量となるように乳剤希釈液 100L を散布した。散布 7 日後に台風があり、損傷を受けた部分を除去後、再度散布を行ったため、散布回数は、計 2 回であった。

では、 γ -アベルメクチン B1a として 22.4g a.i./ha および 10 倍量の 224g a.i./ha の処理量となるようにそれぞれ濃度 18g/L の乳剤を棉に 3 回散布した。散布時期は発芽から約 40、90 および 140 日後であった。

試料採取； では、処理直後 (0 日)、1/4、1、2、4 および 8 日後に葉を採取した。別の区画 (3.7m の列) で γ -アベルメクチン B1a として 20g a.i./ha を処理した植物については、成熟期に達した時点で、植物から葉を取り除き、地表の植物屑も採取した。成熟した実は、種子と綿毛に分け、残った植物体も採取した。また、収穫期に植物周囲の土壌を採取した。

では、最終処理の約 20 日後に採取し、丸莢から実を取出して種子と綿毛に分け、さらに葉、幹、枝、根、苞葉および萼を採取した。

残留放射能測定および代謝物同定；

において、 γ -アベルメクチン B1a を葉 1 枚当り 100 μ g を均一に塗布した試料については、 γ -アベルメクチン B1a で葉表面を洗浄して未吸収の放射性物質を回収後、液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。さらに洗浄後の葉を裁断し、 γ -アベルメクチン B1a で抽出し、LSC で放射能を測定した。抽出残渣は乾燥後、燃焼させて LSC で放射能を測定した。放射能測定後、抽出液を蒸発乾固させて γ -アベルメクチン B1a を加えて共沸蒸留後、 γ -アベルメクチン B1a に溶解させて薄層クロマトグラフィー (TLC) で分析した。TLC 上の放射性領域は、オートラジオグラフィーで特定し、LSC で定量した。さらに、 γ -アベルメクチン B1a の標準品と試験 1 の抽出液および洗浄液中の画分を UV 検出器付の逆相液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いてコクロマトグラフィーにより確認した。

において、 γ -アベルメクチン B1a として 20g a.i./ha を処理した試料および試験 2 の全試料については、燃焼後、LSC で採取部位毎の総残留放射能を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

および で採取した種子については、図 1 に示した手順で放射能を抽出した。

種子の各抽出液の放射能を測定したところ、 抽出液に大部分の放射能画分が認められた。この抽出液中の代謝物を同定するため、試験 2 の試料から得られた

抽出物について、シリカゲルカラムを用いて種々の比率の

溶媒で溶出させて分画し、各画分の放射能を測定した。

主要な放射能画分には が含まれており、この の由来を検討するため、さらに

と比較した。

図 1. 種子の放射能抽出手順

結果：

吸収、移行および分布；

において、葉1枚当り、¹⁴C-アベルメクチンB1aを100 μ g 処理した試料について、各試料採取時点に葉表面に残存していた放射能および吸収された放射能のTLC分析およびHPLC分析結果を表1に示す。

葉表面の放射能は直線的に減少し、8日後には処理放射能に対して19.3%となった。TLC分析で認められた洗浄液中の親化合物アベルメクチンB1aは半減期約12時間で極めて速やかに減衰し、8日には処理放射能の1.7%となった。葉から吸収された放射能は処理8日後には処理放射能の16%となったが、アベルメクチンB1aはわずかで、TLC分析では最大5.7%、HPLC分析では最大4.6%で、時間の経過と共に不溶性物質が増加した。表1に示した放射能の損失は、アベルメクチンB1aの分子が分かれ、より小さな分子となり、それらが葉の表面から流失したことによると推定された。

表1. 葉の放射能分布（処理放射能に対する割合%）

試料液	表面洗浄液			抽出液			非抽出性放射能	損失放射能	
	成分	アベルメクチンB1a	全放射能	アベルメクチンB1a	全放射能	全放射能			
分析方法	TLC	HPLC	LSC	TLC	HPLC	LSC	LSC		
処理後経過日数	0	99.2	99.4	99.7	0.4	0.6	0.6	0.1	0.0
	1/4	57.1	40.3	84.7	2.6	2.0	3.7	2.9	8.7
	1	41.0	36.4	82.7	5.7	4.6	8.6	6.3	2.4
	2	13.9	9.7	60.1	4.4	3.2	8.2	12.6	19.1
	4	4.2	2.4	43.7	3.2	2.5	9.5	26.1	20.7
	8	1.7	1.0	19.3	2.6	3.0	15.9	23.1	41.7

各試験における採取試料中の総残留放射能の平均値を表2に示す。

で¹⁴C-アベルメクチンB1aとして20g a.i./haを2回処理した植物では、葉に396ppb、苞葉/萼に228ppb残留し、他の部位にも25~70ppbの残留放射能が検出されて処理後の移行が認められた。

では10倍量を処理した植物の綿毛に750ppb、葉に404ppbの残留が認められた。種子の残留濃度は、¹⁴C-アベルメクチンB1aで50ppb、¹⁴C-アベルメクチンB1aでは処理量22.4g/ha×3の試料に10ppb、10倍量処理の試料に85ppbが検出された。

表2. 各部位における総残留放射能 (ppb)

試験		1	2	
処理量×散布回数		20g a.i./ha×2回	22.4 g a.i./ha×3回	224 g a.i./ha×3回
試料	根	25	5.5	107
	幹	70	12.5	169
	葉	396	46.4	404
	ほう葉/萼	228	11.9	97
	種子全体	50	10.0	85
	綿毛	37	43.5	750

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

-アベルメクチン B1a として 20g a.i./ha を棉に処理した試験で収穫期に採取した土壌については、表面から深さ 7.5cm までの層で 2ppb の残留放射能が検出されたが、7.5cm より深い層では検出されなかった。

代謝；

において、葉 1 枚当り、-アベルメクチン B1a を 100µg 処理した試料について、各試料採取時点の葉の洗浄液および抽出液中の代謝物の分布を表 3 に示す。

HPLC 分析で

アベルメクチン B1a [a]

の画分が認められた。

代謝物の生成、減衰および分布のパターンは、かんきつ類の代謝試験および水中光分解試験の結果と類似しており、葉表面におけるアベルメクチン B1a [a] の急速な減少は、主に光分解によるものと考えられた。

表 3. 葉の洗浄液および抽出液中の代謝物分布 (処理放射能に対する割合%)

試料		洗浄液	抽出液
面分		アベルメクチン B1a [a] **	アベルメクチン B1a [a] **
処理 後 経 過 日 数	0	99.4	ND
	1/4	40.2	2.0
	1	36.4	4.6
	2	9.7	3.2
	4	2.4	2.5
	8	1.0	3.0

**： 逆相 HPLC 上での保持時間に基づいて同定した。

種子中の代謝物を検討するため、-アベルメクチン B1a を無処理の種子に添加し回収試験を実施したところ、に回収された。この抽出液をシリカゲル Sep-Pak に通したところ、全ての放射能がシリカゲル Sep-Pak 上に留まり、で溶出すると、全てに回収された。HPLC 分析でこの放射性物質はであることが確認された。一方、およびで採取した種子の抽出液をシリカゲル Sep-Pak に通した結果、は認められなかった。したがって、種子には検出可能な量の存在しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

各種の抽出溶媒で回収された種子中の放射能の割合を表 4 に、抽出物をシリカゲルカラムに保持させた後、各種溶媒を用いて溶出させた時の放射能の割合を表 5 に示す。

放射能の主な画分は、
 で溶出され、赤外スペクトル分析により、この画分は
 を含むことが判明した。

表 4 抽出溶媒により種子の放射能を分画した各画分の放射能

試 験		1		2			
		20 g a.i./ha×2 回		22.4 g a.i./ha×3 回		224 g a.i./ha×3 回	
		割合%*	濃度 ppb**	割合%*	濃度 ppb**	割合%*	濃度 ppb**
抽 出 画 分							
合 計		101	50	100	10	110	85

* : 種子の総残留放射能に対する割合%。

** : 濃度 ppb は、表 2 の総残留放射能濃度を基に申請者が計算した。

表 5 種子の放射能の 画分をシリカゲルカラムに添加後、溶媒で溶出した各画分の放射能 (表 4 の 画分の放射能濃度に対する%)

抽出溶媒 \ 処理量		22.4 g a.i./ha×3 回処理	224 g a.i./ha×3 回処理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、アベルメクチン B1a [a] は、葉の表面では、光分解を受けて速やかに分解し、より小さな分子となることが推定され、分布および減衰のパターンは、かんきつ類の代謝試験および水中光分解試験の結果と類似していた。

葉の表面では、代謝物として

が同定されたが、その割合

速やかに分解するものと推定される。

また、成熟した種子には、

放射能が分布していたが、検討の結果、

検出可能な量の

は存在せず、これらの放射能は、

に同化していた。

アベルメクチン B1a [a] の推定代謝経路を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) かんきつにおける代謝試験

(資料 No. M-08)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

供試標識化合物: 下表に示す (標識アベルメクチン B1a)

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠:

供試植物: ネーブルオレンジ (2 樹)、レモン (1 樹)、グレープフルーツ (1 樹)

カリフォルニア大学、リバーサイド校の農業試験圃場で栽培されている植物を使用した。

ファイバーガラスの屋根で上部を覆い、大気による影響を最小限にとどめた。

また、散布後 6 週間までの降雨時にはポリエチレンのカーテンを取り付け、供試標識化合物を処理した植物を保護した。

方 法:

処理方法; 乳剤に製剤化した 標識アベルメクチン B1a を水で希釈して 8 ppm a.i. または 80 ppm a.i. の処理液を調製し、ペイントブラシを用いて果実表面に塗布した。詳細を下表に示す。

試 験 区	処理回数	処理濃度 (ppm)	処理量 (ml)	処理個数	処理部位	処理果実の状況
ネーブルオレンジ	1	8	0.5	21	果実	成熟
レモン	1	8	0.5	21	果実	緑色 (採取時成熟)
グレープフルーツ	1	8	0.5	21	果実	未成熟
ネーブルオレンジ	1	80	0.5	78	果実	成熟

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試料採取；下表に採取時期、部位を下表に示す。

試験区	採取時期	採取部位
オレンジ (8ppm)	処理当日、1、2、4、8、12 週後	果実
レモン (8ppm)	処理当日、1、2、4、8、12 週後	果実
グレープフルーツ (8ppm)	処理当日、1、2、4、8、12 週後	果実
オレンジ (80ppm)	処理当日、1、2、4、8、12 週後	果実

放射能測定および代謝物同定；下表の手順に従って放射能測定および代謝物同定を行った。

各試料について、抽出液は直接、固体試料は燃焼後に残留放射能を液体シンチレーションカウンタ (LSC) で測定した。代謝物は、逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) を用いて同定した。

結 果：

残留放射能の分布；表 1 に処理後 12 週までの各部位の残留放射能の割合を示す。

散布直後には、殆どの放射能が果実表面に分布していたが、時間の経過とともに果皮中の放射能濃度が増加した。果肉中の放射能濃度も徐々に増加したが、総残留放射能の 1～13%であった。

表1 放射能の分布

処理後の経過時間 (週)	総残留放射能に対する割合 (%)							
	オレンジ (8 ppm 処理)				レモン (8 ppm 処理)			
	メタノール表面洗浄液	果皮	果芯を除く果肉	果 芯	メタノール表面洗浄液	果皮	果芯を除く果肉	果 芯
0	98.6	1.3	0	0	100.0	0.0	0.0	0
1	74.8	25.1	0	0	59.9	31.9	8.3	0
2	64.1	30.2	5.7	0	45.0	48.9	6.1	0
4	52.3	40.6	7.1	0	28.8	58.1	13.1	0
8	32.2	59.9	7.9	0	13.4	74.5	12.0	0
12	36.3	55.2	8.5	0	6.7	84.1	9.3	0

処理後の経過時間 (週)	総残留放射能に対する割合 (%)							
	グレープフルーツ (8 ppm 処理)				オレンジ (80 ppm 処理)			
	メタノール表面洗浄液	果皮	果芯を除く果肉	果 芯	メタノール表面洗浄液	果皮	果芯を除く果肉	果 芯
0	98.4	1.7	0	0	98.6	1.4	0.0	0
1	68.4	31.6	0	0	87.2	11.8	0.9	0
2	59.3	31.6	9.1	0	84.0	14.7	1.3	0
4	43.7	43.8	12.5	0	73.9	23.0	3.0	0
8	34.2	57.1	8.6	0	41.7	53.2	5.1	0
12	32.7	58.8	8.6	0	40.9	54.7	4.3	0

代謝物同定；表 2 に果実表面の 洗浄液の RP-HPLC 分析結果、表 3 に果皮の 抽出液の RP-HPLC 分析結果、表 4 に果皮の 抽出液を 相の RP-HPLC 分析結果を示す。

いずれの分析においても散布直後の主要画分は であつた。また、代謝物として 認められた。この代謝物は光分解および果皮表面の光分解試験で生成した代謝物である。その他の分解物は として分画されたが、

果皮の 抽出液を で分配した後の を分析したところ、僅かな残留放射能が認められたが、多量の固体物質が含まれており、代謝物の同定は困難であった。

80ppm a.i.の散布液を処理したオレンジ果皮の苛酷抽出の結果、放射性の が確認され、 が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2 洗浄液のRP-HPLC分析結果

処理後経過時間 (週)	オレンジ、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		83.8	89.8
1		14.4	73.6
2		6.7	55.1
4		5.2	42.9
8		4.2	30.4
12		3.3	33.1
処理後経過時間 (週)	レモン、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		88.7	89.6
1		3.4	51.8
2		2.1	39.5
4		1.0	25.7
8		0.4	13.0
12		0.2	6.5
処理後経過時間 (週)	グレープフルーツ、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		88.6	90.3
1		3.1	58.9
2		1.7	54.6
4		0.7	38.6
8		0.6	32.6
12		0.4	30.7
処理後経過時間 (週)	オレンジ、80 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		82.5	90.5
1		35.3	77.8
2		29.7	73.6
4		17.1	65.3
8		7.6	37.6
12		6.7	38.0

*: RP-HPLC 注入放射能に対するカラムの回収率%

** : 本文には抽出された総放射能に対する割合%が記載されているため、これらの値に表1の総残留放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表3 果皮の 抽出液のRP-HPLC分析結果

処理後 経過時間 (週)	オレンジ、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		1.1	91.1
1		4.4	90.4
2		2.9	79.8
4		4.1	72.2
8		8.1	61.7
12		4.3	56.2
処理後 経過時間 (週)	レモン、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		0.0	89.6
1		1.6	79.4
2		1.9	69.2
4		1.8	51.6
8		1.5	40.2
12		1.7	34.3
処理後 経過時間 (週)	グレープフルーツ、8 ppm 処理 (数値は、総残留放射能に対する割合%**)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
0		1.5	91.8
1		1.4	86.8
2		0.9	74.7
4		0.7	64.1
8		0.9	54.8
12		0.7	49.8

*: 総残留放射能に対する回収率%

** : 本文には果皮で抽出された総放射能に対する割合%が記載されているため、これらの値に表1の総残留放射能に対する割合%を乗じて申請者が計算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表5 果皮の抽出液を で分配後の のRP-HPLC分析結果

処理後経過時間 (週)	オレンジ、8 ppm 処理 (数値は、果皮の総残留放射能に対する割合%)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
1		13.3	89.7
2		8.3	97.1
4		14.6	84.8
8		11.7	76.8
12		2.0	107.7
処理後経過時間 (週)	レモン、8 ppm 処理 (数値は、果皮の総残留放射能に対する割合%)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
1		4.7	80.2
2		4.5	90.0
4		5.7	89.4
8		3.5	85.1
12		4.3	106.0
処理後経過時間 (週)	グレープフルーツ、8 ppm 処理 (数値は、果皮の総残留放射能に対する割合%)		回収率*
		アベルメクチン B _{1a} [a]	
1		7.0	86.2
2		5.5	90.1
4		4.0	87.2
8		3.2	83.8
12		2.6	85.4

*: RP-HPLC 注入放射能に対するカラムの回収率%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本試験の結果、アベルメクチン B1a は植物表面で速やかに分解することが示され、分解は植物体内の代謝によるものでなく、植物表面で起こるものと示唆された。分解のパターンは圃場処理試験及び水中光分解で同様であった。また、植物体に吸収されたアベルメクチン B1a は、分解されて植物中の天然物に同化されることが示唆された。

以上からアベルメクチン B1a [a] の推定代謝経路は、以下の様に推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3. 土壌中運命に関する試験

1) 好氣的湛水条件下における土壌代謝試験

(資料 No. M-09)

試験成績提出の除外

本剤は水田において使用する予定がないため、試験成績を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) ^{14}C -標識アベルメクチン B1a の好気および嫌氣的土壤中運命試験

(資料 No. M-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 2001 年

[GLP 対応]

供試検体 : ^{14}C -標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠 :

供試土壌 : スイス国 Gartenacker 由来の土壌を用いた。

pH	7.28
砂	42.35 %
シルト	47.79 %
粘土	9.86 %
有機炭素含有率	1.86 %
容水量	66.84 %
かさ密度	0.96g/mL
陽イオン交換容量	12.67 meq/100g
土性 (USDA)	ローム土壌

試験方法 :

① 試料調整

供試土壌は、使用前に 2mm 目の篩に通した後、最大容水量の 40% に調整した。

好氣的条件では、1L のフラスコに 200g (乾燥重量相当) の土壌を加え、インキュベーションチャンバー内で加湿空気を送風しながら試験を行った。また、送風流量および試験土壌重量を定期的に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

好気/嫌氣的条件では 1L のフラスコに 200g(乾燥重量相当)の土壌を加え、供試化合物添加後好氣的条件下で 27 日間インキュベートした後、水 200mL を加えて湛水条件とし、窒素ガスで換気した。また、窒素ガス流量、pH、水相の還元電位および溶存酸素濃度、および土壌相の還元電位を定期的に測定した。

各試験条件とも乾土当り 0.22 mg a.i./kg の処理量となるように供試化合物のアセトン溶液を土壌に添加し、20±2°C の暗所でインキュベートした。

②試料採取

下表に従って採取した。

採取試料	試料採取
土壌 (好氣的条件)	供試化合物処理後 0、3、7、14、28、56、90、120、168、240、294 および 365 日
水相および土壌相 (好氣的/嫌氣的条件)	湛水後 0、3、7、14、28、56、91 および 120 日
土壌 (無処理/バイオマス測定用)	供試化合物処理日および 365 日
揮発性物質吸着溶液 (エチレングリコール、NaOH 水溶液)	土壌採取時

③残留放射能の測定および代謝物の同定

土壌を で反復抽出し、遠心分離後の上澄液中の放射能を液体シンチレーション (LSC) で測定した。さらに、土壌残渣については、 で還流抽出を行い、抽出液中の放射能を LSC で測定した。

抽出液は濃縮後、LSC による放射能測定、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) および二次元薄層クロマトグラフィ (2D-TLC) に供した。一部の代謝物については、核磁気共鳴スペクトル(NMR)および液体クロマトグラフィ/質量スペクトル (LC/MS) により同定した。土壌中の非抽出性放射能は、燃焼後 LSC で測定した。

還流抽出後の一部の土壌については、 および を用いて、80°C で過酷抽出を行った。遠心分離後の上澄液中の放射能を LSC で測定した。

過酷抽出後の一部の土壌残渣については、図 1 に従って、含有する有機物の分取を行った。

については、 および を吸着液として用いたトラップ中に捕捉し、回収した吸着液中の放射能を LSC で測定した。

は により確認した。

図1 土壤中の有機物の分画

結果：好氣的条件下土壤の放射能の分布を表 1、代謝物の推移を表 2 に、好氣的/嫌氣的条件下土壤の放射能の分布を表 3、代謝物の推移を表 4 に示す。

放射能の総回収率は、いずれの試料についても 90.6%~101.9%の範囲であった。

対照の土壤試料における 100g 当りの微生物バイオマスの測定結果は、試験開始日では 28.4mg、試験開始 365 日後では 38.0mg であった。

好氣的条件下での抽出可能放射能は、試験開始時の 97.9%から試験終了時の 30.6%まで一貫して低下した。一方、非抽出性放射能の割合は試験終了時まで増加し、試験 365 日には 33.9%に達していた。試験 168 日後から得られた非抽出画分を過酷抽出したところ、合計で処理放射能の 5.7%が得られた。この土壤残渣中の有機物画分を図 1 に従って分画したところ、

各画分において、処理放射能の _____ が認められた。

好氣的条件下でのアベルメクチン Bla (NOA422601) [a] は試験開始時の 97.9%から 365 日後の 1.4%まで低下しており、土壤中の代謝物として、
_____ が同定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 好氣的条件下の放射能分布（処理放射能に対する割合；％）

処理後日数		抽出合 計		非抽出残 渣	合計
0		97.9		0.7	98.6
3		98.6		2.5	101.2
7		94.9		5.2	100.4
14		90.5		8.5	99.8
28		84.0		13.6	99.5
56		71.0		21.0	96.8
90		63.4		25.3	96.4
120		55.2		29.0	96.0
168		49.8		29.7	94.4
240		39.4		33.6	96.6
294		34.7		32.3	90.6
365		30.6		33.9	92.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 好氣的条件下の代謝物の推移 (処理放射能に対する割合 ; %)

処理後日数	0	3	7	14	28	56	90	120	168	240	294	365
NOA 422601 [a]	97.9	86.8	66.2	51.9	33.2	16.7	9.2	5.7	4.5	3.5	2.3	1.4
合計	97.9	98.6	94.9	90.5	84.0	71.0	63.4	55.2	49.8	39.4	34.7	30.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

好氣的／嫌氣的条件下での水相中の放射能は であった。

抽出性放射能は、灌水後 0 日の 83.5%から試験終了時まで 67.2%まで低下した。一方、非抽出性放射は、試験期間中に 12.4%から 28.4%に増加した。

嫌氣的条件下におけるアベルメクチン B1a (NOA422601) [a] は、0 日後の 32.1%から試験終了時 (120 日後) の 15.6%まで緩慢に低下していた。

表 3 好氣的／嫌氣的条件下の放射能分布 (処理放射能に対する割合 ; %)

	抽出 合計	非抽出残渣	合計
0	83.5	12.4	97.9
3	82.3	12.6	96.8
7	82.1	12.8	96.8
14	78.4	16.0	96.5
28	76.2	17.8	96.2
56	71.8	22.9	97.3
91	69.8	24.8	97.3
120	67.2	28.4	98.7

表 4. 好氣的/嫌氣的条件下の代謝物の推移 (処理放射能に対する割合 ; %)

	0			3			7			14			28			56			91			120		
	水	土	計	水	土	計	水	土	計	水	土	計	水	土	計	水	土	計	水	土	計			
7 ⁺ #1171/B1a	1.5	30.6	32.1	0.9	29.8	30.6	0.9	26.8	27.7	0.4	21.8	22.2	0.4	18.6	19.0	0.3	16.6	17.0	0.3	16.9	17.1	0.2	15.4	15.6
NOA 422601[a]	7.3	76.2	83.5	5.5	76.9	82.3	6.1	76.1	82.1	4.3	74.1	78.4	4.4	71.9	76.2	4.5	67.3	71.8	4.2	65.6	69.8	4.3	62.9	67.2
合計																								

表 5. 非抽出残渣の過酷抽出の分析結果（処理放射能に対する割合；%）

土壌試料	NOA 422601 [a]	合計
好気性条件 168 日	0.3	5.7
嫌気性試験 120 日	<LQ	5.0

表 6. 過酷抽出後土壌残渣の分析結果（処理放射能に対する割合；%）

好気条件 168 日	
嫌気条件 120 日	

表 7. NOA 422601 及びその代謝物の DT₅₀ および DT₉₀

化合物	インキュベーション条件	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
NOA 422601 [a]	好气的条件	18.0	59.6
	嫌气的条件	276*	-

* : 外挿値 -: 算出できなかった

結論

アベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] は好气的条件で、速やかに分解した。

図 2 に NOA 422601 [a] の好气的土壌における推定分解経路を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図2 アベルメクチン B1a (NOA 422601) の好氣的土壌における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

4.1 加水分解運命試験

アベルメクチン Bla の加水分解

(資料 No. M-11)

試験機関：

報告書作成年：2001年

[GLP 対応]

供試検体： 標識アベルメクチン Bla

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

供試使用液：以下の緩衝液を調製した。

pH 4 (0.01 M フタル酸)

pH 5 (0.01 M 酢酸)

pH 7 (0.01 M リン酸)

pH 9 (0.01 M ホウ酸)

なお、各溶液はろ過滅菌を行い、その他の器具はオートクレーブにより滅菌を行なった。

試験方法 (予備試験)：

試験方法 (最終試験)：最終試験は3種の温度 (25、50、60℃) のもと、pH9で行なった。最終的な被検物質の濃度は 0.11mg/L であった (共溶媒 20%)。25、50 および 60℃ でそれぞれ 36、25 および 11 日間培養し、サンプル採取は 25℃ では 2 連、50℃ および 60℃ では 1 連とした。7 日間、暗黒条件、無菌状態でインキュベートした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

放射能測定は LSC により行なった。物質の同定、構造解析には、HPLC、TLC、HVE、MS を用いた。

結果：予備試験結果を表 1 に示す。50℃以下、pH4、5 および 7 では 7 日間安定であった。pH9 では 7 日後にアベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] は 95.2%から 58.9%に減少した。
本試験は、pH9 (25、50 および 60℃) で行なった。25℃、50℃および 60℃での結果を表 2 に示す。NOA422601 の pH9、25℃の減衰は、単純一次反応モデルに適合し、半減期は 212.6 日であった (表 3)。少なくとも の代謝物が確認され、 が主要代謝物と考えられた。

想定される加水分解代謝経路を図に示す。

表 1 予備試験結果 (処理放射能に対する割合 ; %)

--

表 2 本試験結果（処理放射能に対する割合；％）

	日数	水相	EtAC	洗浄	合計	NOA 422601 [a]	合計	
pH9 25°C	0	0.1	99.5	0.0	99.5	99.3	99.3	
	4	0.2	99.4	0.0	99.7	98.3	99.4	
	8	0.3	99.1	0.0	99.3	95.6	99.4	
	11	0.4	99.0	0.0	99.3	94.5	99.1	
	15	0.3	98.8	0.0	99.1	93.2	98.7	
	18	0.4	98.6	0.0	99.0	92.6	98.5	
	22	0.5	98.9	0.0	99.4	92.1	99.0	
	25	0.5	98.3	0.0	98.8	91.1	98.4	
	29	0.6	98.6	0.0	99.2	89.4	98.8	
	32	0.5	99.3	0.0	99.8	89.3	99.1	
		0	0.1	99.6	0.0	99.7	99.64	99.64
		1	0.4	99.6	0.0	100.0	NA	NA
pH9 50°C	4	1.7	98.1	0.0	99.8	68.10	98.15	
	6	1.9	98.1	0.0	100.0	NA	NA	
	8	3.9	95.8	0.0	99.7	NA	NA	
	11	3.6	96.1	0.0	99.7	48.94	96.15	
	14	4.7	95.1	0.0	99.7	38.98	95.05	
	18	6.1	93.8	0.0	99.8	25.55	93.79	
	25	8.3	91.3	0.0	99.6	NA	NA	
		0	0.0	99.3	NA	99.3	99.3	
		2	2.7	97.5	NA	100.3	71.7	97.5
		3	4.8	95.3	NA	100.2	57.9	95.3
	pH9 60°C	7	7.6	92.0	NA	99.6	33.6	92.0
		9	7.0	92.7	NA	99.7	24.3	92.7
11		7.2	91.7	NA	98.8	18.3	91.7	

NA: 試験未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3 半減期

pH	温度	半減期
4	50℃で7日間安定	25℃で1年以上安定と推定
5	50℃で7日間安定	25℃で1年以上安定と推定
7	50℃で7日間安定	25℃で1年以上安定と推定
9	25℃	212.6日

図 1 pH9 でのアベルメクチン B1a (NOA 422601) の想定加水分解経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4-2. 水中光分解運命試験

1) アベルメクチン B1a の水中光分解試験

(資料 No.M-12)

試験機関：

報告書作成年：2001 年

[GLP 対応]

供試検体：供試検体： - 標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

試験方法：下表に示す。

項目	条件
試験溶液	pH7 の 0.01M 無菌リン酸緩衝液 (照射区は $\text{pH}7.2 \pm 0.1$ 、暗所対照区は $\text{pH}7.3 \pm 0.1$)
濃度	約 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ (共溶媒アセトニトリル 0.1%)
試験容器	290nm 以下を吸収する珪酸ガラス。蓋も珪酸ガラス。
光源	キセノンアークランプ (290nm 以下の波長をカットしたもの)
照射強度	$38.8 \text{ W}/\text{m}^2$ (300~400nm)
照射期間	37.5 日間 (900 時間)、12 時間明/12 時間暗
試験温度	$24.7^\circ\text{C} \pm 0.3^\circ\text{C}$
試料採取	照射、暗所対照区とも 2 連で実施し、0、0.04、0.125、0.29、0.54、2、4、6、12、18、24、37.5 日後に行なった
滅菌処理	使用前に緩衝液は $0.2 \mu\text{m}$ フィルターを用い、ろ過滅菌を行なった。その他の器具はオートクレーブにより加圧滅菌した。 なお、試験の終了後に滅菌確認を行なった
分析方法	放射能活性は LSC で決定した後。代謝物は 2D-TLC で分析し、HPLC で確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：放射能の回収率を表 1 に示す。なお回収率は 91.5%～100.2%（照射）および 96.9%～100.7%（暗所対照区）であった。照射区では、試験終了時に
 が示された。

代謝物の推移を表 2 に示す。

表 3 に親化合物アベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] の半減期、表 4 に
 の半減期を示す。申請者算出によるアベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] の東京春換算半減
 期は 5.0 日、
 の東京春換算半減期は 日であった。
 アベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] は、
 に分解され、最終的には無機化されるものと考えられた。図 1
 にアベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] の推定代謝経路を示す。

表 1. 放射物質回収率（表中の数値は、処理量に対する%）

経過時間	照射区			暗黒対照区		
	水相		回収率	水相		回収率
0 時間	99.2		99.2	98.6		98.6
1 時間	98.8		98.8	NA		NA
3 時間	97.4		97.4	NA		NA
7 時間	98.2		98.2	NA		NA
13 時間	99.3		99.4	NA		NA
2 日	99.6		99.6	NA		NA
4 日	97.4		97.5	NA		NA
6 日	97.3		97.5	99.0		99.1
12 日	95.6		96.1	NA		NA
18 日	95.5		96.5	99.3		99.4
24 日	92.6		93.7	NA		NA
37.5 日	89.8		92.3	97.5		97.5

* : NA : 測定せず。 **LD : 定量限界以下

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 水中分解の代謝分解概要 (表中の数値は、処理量に対する%)

	代謝分画	照射時間					照射日数 (日)						
		0	1	3	7	13	2	4	6	12	18	24	37.5
照射区	7-β-リノレン B1a NOA422601 [a]	91.8	89.9	87.2	75.2	72.6	55.8	11.7	9.3	4.1	2.3	1.9	1.6
暗黒区	7-β-リノレン B1a NOA422601 [a]	94.2	-	-	-	-	-	-	92.0	-	94.1	-	91.9

- : 分析せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. NOA 422601 の推定半減期および DT₉₀

	NOA 422601	
	DT50	DT90
24 時間連続照射換算 (時間)	24	79.6
東京春換算 (日) *	5.0	16.5

*: 申請者により東京春期の半減期は算出した

表 4. の推定半減期および DT₉₀

	NOA 427011	
	DT50	DT90
24 時間連続照射時間換算 (時間)		
東京春換算 (日) *		

*: 申請者により東京春期の半減期は算出した

図 I アベルメクチン B1a (NOA 422601) [a] の水中光分解における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) アベルメクチン B1a の滅菌自然水における水中光分解試験

(資料 No. M-13)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

供試検体： 一標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

供試水：詳細を下表に示す

採取源	池水 (Middle Row Pound)
採取地	英国
滅菌方法 (kGy)	ガンマ線照射 (25~40)
pH	7.37
電気伝導度 (μS/cm)	358
総有機炭素 (mg/L)	44.2
浮遊個体 (mg/L)	<2
硝酸性窒素 (mg/L)	2.8
アンモニア性窒素 (mg/L)	0.2
HCO ₃ (mg/L)	156.1
総マグネシウム (mg/L)	16.3
総カルシウム (mg/L)	54.2
総鉄分 (mg/L)	<0.1
総溶解性鉄分 (mg/L)	<0.05
鉄イオン (Fe ³⁺)	<0.05
鉄イオン (Fe ²⁺)	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

試験方法：下表に示す。

項目	条件
光源	キセノンアーク灯 (Heraeus 社製サンテスト卓上加速光暴露装置)
光量	14 日後までの試料：21.17 W/m ² (300~400nm) 23 および 41.5 日後試料：20.96 W/m ² (300~400nm)
試験濃度	14 日後までの試料：0.53 μg/mL 23 および 41.5 日後試料：0.55 μg/mL (共溶媒アセトニトリル 0.5%以下)
試験温度	照射区：25.2℃、暗所対照区：25℃
照射期間	41.5 日間(東京の春季太陽光下の約 112 日間に相当)
試料採取	照射開始 0、1、3、6、24 時間、および 6、14、23、41.5 日後。 2 連で試料採取。暗所対照区は、14、41.5 日後に 2 連で採取。
試験容器	揮発性物質の採取をするために、横腕管つき光分解容器を用い、 各容器は石英ガラス製の蓋で覆った。
滅菌処理	自然水：ガンマ線照射 (25-45kGy) により滅菌後、4℃で保管 試験溶液：栄養寒天培地プレートに滴定し確認した。 試験容器：オートクレーブ滅菌 他の器具：エタノール/水 (70 : 30 v/v)に浸漬処理
分析方法	溶液中の放射エネルギーは液体シンチレーション計測 (LSC) により測定した。放射エネルギーの純度、水中物質の分析には、HPLC を用いて行い、既知代謝物の分析には HPLC-MS を用いた

結果：物質収支を表 1 に示す。回収率は、照射区では 95.8%~99.8%、暗所対照区では 100.7~101.3%であった。は、でのみ認められ、41.5 日後に %に達した。親化合物および主要代謝物の変化を表 1 に示す。親化合物のアベルメクチン Bla (NOA422601) [a] は 41.5 日後には 17.3%に減少した。主要代謝物としてが認められ、日後には %に達した。その他、が認められたが、いずれも施用量のであった。また、

半減期は、東京春換算で約 40 日であった。(表 2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1 物質収支（施用量に対する割合、%； 2連平均）

区	実験期間	東京春換算			アベルメク チン B1aの 残存率	合計
照射区	0時間	0.0日			95.7	99.5
	1時間	0.1日			88.5	98.5
	3時間	0.3日			93.1	97.2
	6時間	0.7日			93.4	98.1
	24時間	2.7日			88.8	97.2
	6日	16.2日			47.5	96.8
	14日	38.1日			39.9	99.3
	23日	61.8日			45.1	95.8
	41.5日	111.8日			17.3	99.8
暗所 対照区	14日	-			101.1	101.3
	41.5日	-			99.15	100.7

表2. アベルメクチン B1a の DT90、DT50 一覧表

試験環境	日数	
	DT50	DT90
夏季北緯 30°	12.3	40.9
夏季北緯 40°	12.0	39.8
夏季北緯 50°	12.6	42.0
春季東京	39.8	132.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

5. 土壌吸着試験

1) アベルメクチン B1a の土壌吸着脱着試験

(資料 No. M-14)

試験機関：

報告書作成年：2001年 [GLP 対応]

供試検体： 一標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

供試土壌： 下表に示す。

土壌名	Borstel	Pappelacker	Schwaderloch	Gartenacker	Vetroz
採取地	ドイツ	スイス	スイス	スイス	スイス
土性 (USDA)	壤質砂土	壤質砂土	砂壤土	壤土/シルト質壤土	シルト質壤土
pH	5.8	7.6	7.4	7.1	7.2
炭酸カルシウム (%)	1.1	9.8	10.3	7.4	56.0
有機炭素含量 (%)	1.53	0.98	1.28	2.59	5.00
CEC (meq/100g 土壌)	8.4	7.7	9.78	15.8	32.1
粘土 (%)	5.9	3.1	13.1	11.9	23.3
シルト (%)	13.2	21.9	19.4	48.0	58.5
砂 (%)	80.9	75.0	67.5	40.1	18.2
OECD No.*	5	5	2	3	2

*:申請者により記入

試験方法:予備試験は以下のように実施した。

吸着/脱着の本試験:2gの風乾燥した土壌を遠沈管にいれ、50mLの0.01Mの塩化カルシウム溶液に懸濁させ、24時間培養した。さらに、塩化カルシウム溶液50mL加え、平衡状態とした。遠心分離後の土壌に被検物質を、0.1、0.05、0.025、0.01、0.005mg/L加え20℃で48時間培養後、遠心分離を行なった。

上澄液の放射能を測定後、残った土壌中に100mLの塩化カルシウム溶液を加え、24時間振とう後、水相の放射能を測定し、吸着された被検物質を調査した。これを2回実施し、最終的に土壌に吸着されているものは燃焼法により測定した。

なお、ガラスへの付着量は2回目の試験実施後、アセトニトリルで抽出して求めた。

分析には液体シンチレーションスペクトロメーターを用いた。なお、二次元薄層クロマトグラフィー、HPLCを物質の定性、定量分析に用いた。

試験結果:予備試験の結果から、24時間後には吸着平衡に達した。なお、試験容器への吸着試験では、17.9%(24時間後)の吸着が認められたが、土壌/溶液試験では、ガラス表面への吸着は2.4%以下であった。1時間後に脱着平衡に達した。

なお、被検物質は上澄液中および土壌中で安定であった。

フロイドリッヒの吸着等温式により吸脱着定数($1/n$)、吸脱着平衡定数(K)および水相濃度と固相濃度の相関係数(r^2)を求め、さらに各土壌の有機炭素含有率(OC%)と吸脱着平衡定数(K)から有機炭素吸脱着係数(K_{oc})を求め、次表に示した。

以上、被検物質は極めて強固に吸着し、従って、非移動性であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 土壌吸着脱着試験結果

土 壤		有機炭含量 (%)	相関係数 r^2	吸脱着定 数 $1/n$	吸脱着平衡 定数 K	有機炭素吸 脱着係数 K_{oc}	K_{om}
Borstel	吸着	1.5	0.990	0.961	87.2	5701	3307
	第1回脱着		0.998	0.926	86.3	5640	3271
	第2回脱着		0.999	0.940	107.6	7034	4080
Pappelacker	吸着	1	0.956	0.961	77.3	7893	4578
	第1回脱着		0.984	0.925	72.1	7358	4268
	第2回脱着		0.989	0.927	87.0	8880	5151
Schwaderloch	吸着	1.3	0.988	0.950	76.8	6004	3482
	第1回脱着		0.998	0.922	78.0	6098	3537
	第2回脱着		0.996	0.927	95.6	7466	4330
Gartenacker	吸着	2.6	0.986	1.001	178.1	6875	3988
	第1回脱着		0.993	0.967	166.5	6430	3730
	第2回脱着		0.996	0.961	172.6	6665	3866
Vctroz	吸着	5.0	0.993	1.013	334.1	6682	3876
	第1回脱着		0.997	1.008	379.6	7592	4404
	第2回脱着		0.998	0.987	362.3	7246	4203

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2) アベルメクチン B1a の火山灰土壌における吸脱着試験

(資料 No. M-15)

試験機関：

報告書作成年：2006年

[GLP 対応]

供試検体： -標識アベルメクチン B1a

構造式および標識位置	比放射能	放射化学的純度

標識位置の設定根拠：

供試土壌：下表に示す。

採取地	群馬県
採取日	2002年6月6日
土性分類 (USDA)	砂壤土
pH (H ₂ O)	6.02
pH (0.01M KCl)	5.18
有機炭素量 (%)	2.18
CEC (meq/100g 土壌)	21.86
粘度 (%)	18
シルト (%)	16
砂 (%)	66
OECD 土壌分類 (申請者記入)	4

試験方法：12農産 No.8147 (2000年11月24日、2001年6月26日改訂)、土壌吸着係数(2-9-10)のデータ要求に準拠した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

吸着平衡試験：供試化合物の 0.01M 塩化カルシウム溶液 (0.5mg/L) 100mL あるいは 50mL を平衡化した供試土壌 1 あるいは 10g (乾土) に加え振とうした。2、4、6、8、24 および 48 時間後に遠心分離し水相を分析した。得られた結果をもとに、土壌中濃度 (吸着量)、吸着平衡時間を得た。

吸着等温試験：

供試化合物の 0.01M 塩化カルシウム溶液 (0.004、0.02、0.05、0.2、0.5 μ g/mL、5 濃度) 100mL を平衡化した各供試土壌 1g (乾土) に対して加え 24 時間振とう (25 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C、暗所) し吸着平衡化させた後、遠心分離し水相を分析した。得られた結果をもとに土壌中濃度 (吸着量) を得た。同様の操作を繰り返し、脱着を測定した。

分析法：

水相；遠沈後の上澄み液は、LSC で放射能活性を測定し、HPLC で分析 (一部 TLC で確認) した。
土壌；遠沈後の土壌は、燃焼法により LSC で放射能活性を測定した。

結果：結果を下表に示す。平衡化時間は 24 時間以内であった。また、培養期間中親化合物アベルメクチン B1a (NOA422601) [a] の分解は認められなかった。

吸着定数 K は 36.51mL/g、有機炭素吸着定数は 1674.69mL/g で、強度の吸着性を示した。

また、脱着試験では、吸着定数は増加したことから、吸着は完全には可逆的ではない事が示された。

試験	有機炭素 %	吸着定数 K (mL/g)	有機炭素吸着定数 Koc (mL/g)	有機物質吸着定数 Kom (mL/g)	1/n	R ²
吸着	2.18	36.51	1674.69	971.40	0.605	0.9840
脱着		92.74	4253.95	2467.49	1.024	0.9950

6. 生物濃縮性試験

(資料 No.M-16)

(資料 No.PC-10)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

被験物質: 標識アベルメクチン B1a
(放射化学的純度 %、比放射能)

供試生物: ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)
1 区 110 匹 (対照区および暴露区)、平均体長: 55mm、平均体重: 6.2g

方法: 100L 容ガラス製水槽に 70L の試験溶液を加え、24 時間で 6 回水を通気・交換する比例希釈システムを用いた。アセトンに溶解した被験物質を原液とし、所定量を試験水に添加した。被験物質の設定濃度は、0.099 µg/L とした。試験系は、16 時間の明条件および 8 時間の暗黒条件サイクルとし、暴露期間 28 日間、消失期間 14 日とした。試験水温は 22±1°C とした。試験溶液および魚組織、および水を燃焼処理または溶媒抽出処理後、液体シンチレーションカウンターで残留放射能を測定し、全魚体、筋肉および内臓中における生物濃縮係数 (BCF) を求めた。

結果: BCF は 52 であった。
全魚体中の放射能濃度は、暴露 10 日後に平衡に達した。また、蓄積された放射能は、消失期間 14 日後には全魚体、筋肉および内臓中でそれぞれ 95%、91% および 95% が排泄された。

7. 代謝のまとめ

(1) 動物における代謝

① 吸 収

ラットにアベルメクチン B1a を 0.5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の見かけの吸収率（尿、胆汁、呼気、ケージ洗浄液、組織およびカーカスの合計）は、雄雌で、それぞれ、11.71%、22.96%であった。一方、静脈内投与の試験から、アベルメクチン B1a の胆汁を経由しない腸管内への排泄および糞への排泄が確認されたこと、静脈内投与後の血中 C_{Max} 時点での組織中放射能が経口投与とほぼ同じ残留量であることから、経口投与によるアベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されたと推測された。また、経口および静脈内投与後の尿中排泄結果（0-24 時間）の比較を基に計算したバイオアベイラビリティは 0.86 となり、経口投与における高い吸収率を裏付ける結果となった。（資料 No. M-01）

② 血中濃度

ラットにアベルメクチン B1a を 0.5 または 5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の血中濃度を測定した。 T_{max} は投与 4-8 時間後に認められ、 C_{max} は、0.5mg/kg 投与群雄で 0.057ppm、雌で 0.049ppm、5mg/kg 投与群雄で 0.62ppm、雌で 0.52ppm となった。 $t_{1/2}$ は T_{max} から 15-27 時間後に認められた。AUC は 0.5mg/kg 投与群雌雄での差はなく 0.5mg/kg 投与群で 1.2-1.3、5mg/kg 投与群で 17.0-18.0 であった。（資料 No. M-01）

アベルメクチン B1a を雌ラットに 0.5mg/kg の用量で 14 日間連続強制経口投与した時の血中濃度は、投与開始 3 日後に約 0.045ppm となり投与期間中はこの値のままほぼ一定であった。投与終了後に血中濃度は急速に低下し、19 時間以内に最高濃度の半分以下となった。（資料 No. M-02）

③ 分 布

ラットにアベルメクチン B1a を 0.5 または 5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の各組織中における放射能分布および半減期を測定した。組織中放射能濃度は、脂肪以外の全組織で血中最高濃度到達時に最高となった（投与後 6、8 時間後）。脂肪の放射能濃度は、投与後 24 時間後に最大となった。0.5mg/kg 投与での各組織における放射能の半減期は雄で 12~17 時間、雌で 13~33 時間であった。投与 7 日後の組織中放射能は、最も高い濃度が脂肪で認められたが、他の臓器では 0.013mg/kg 未満であった。5mg/kg 投与でも同様の傾向であった。（資料 No.M-01）

アベルメクチン B1a を 0.5mg/kg の用量で 14 日間連続強制経口投与した時の各組織中における放射能分布は、甲状腺以外では、投与 7 日後には組織中放射能は一定となった。投与終了後の半減期は全組織で 1~3 日であった。（資料 No.M-02）

④ 排 泄

ラットにアベルメクチン B1a を 0.5 または 5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の排泄率および排泄経路を検討した。投与 168 時間後までに投与放射能の 94~96% が排泄された。糞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

中への排泄率は92～95%、尿中への排泄率は0.6～1.6%となり、主要な排泄経路は、糞中であつた。胆管にカニューレを挿入したラットから採取した胆汁排泄は、投与48時間後までに投与放射能の2.9～4.4%であつた。静脈内投与の試験において、小腸、盲腸および大腸の内容物からかなりの放射能濃度が検出されたこと（投与6時間後で1.820～3.033mg/kg）、胃内容物では低濃度の放射能（0.0016 mg/kg）であつたのに対して、胃壁の濃度が0.379 mg/kgであつたことから、アベルメクチン B1a の胆汁を経由しない腸管内への排泄が確認された。（資料 No.M-01）

⑤ 代 謝

ラットにアベルメクチン B1a を0.5 または5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の尿、糞、胆汁、脂肪および筋肉中の代謝物の同定および代謝経路を検討した。

（資料 No.M-03）

⑥ アベルメクチン B1b（有効成分のマイナー成分）の代謝

ラットにアベルメクチン B1b を0.5 または5mg/kg の用量で単回強制経口投与した時の吸収、血中動態、分布、排泄、および代謝物パターンを検討した。

アベルメクチン B1b の見かけ上の吸収率（尿、ケージ洗浄液、組織残留量の合計）は6～7% となつた。しかし、AUC および糞中代謝物のパターンはアベルメクチン B1a と同様であり、ほぼ完全に吸収されたことが示唆された。血中動態、排泄パターン、組織分布、および尿、糞中の代謝物パターンもアベルメクチン B1a と同様であり、アベルメクチン B1b およびアベルメクチン B1a の動物体内での運命は、本質的には同じであつた。（資料 No.M-04）

(2) 植物における代謝

トマト、セルリー、綿、および柑橘（オレンジ、レモン、グレープフルーツ）を用いて試験を実施した。

いずれの作物でも主な残留は植物体表面に認められ、植物体内への移行は少量であつた。また、代謝パターンおよび生成する代謝物については、いずれの植物でもほぼ類似していると考えられ、が確認された。

しかし、主要な残留物はであつた。その他、同定された代謝物は、

であった。(資料 No.M-05~08)

(3) 土壌における代謝

好氣的条件下でのアベルメクチン B1a の半減期は 18 日、DT90 は 60 日であり、速やかに分解された。アベルメクチン B1a は、
となった。これらの分解物は、
好氣的条件下の代謝経路の最終代謝物は
嫌氣的条件では、アベルメクチン B1a は緩慢に分解し、半減期は 276 日となった。

(資料 No.M-09)

(4) 水中における代謝

加水分解運命試験では、pH4、5、7 では 50℃でも安定であった。pH9 においては分解が認められたが、25℃での半減期は 213 日であり分解は緩慢であった。pH9 での高温で
は、25℃においては処理放射能に対して %以下であった (資料 No.M-10)。
緩衝液中の光分解運命試験では、アベルメクチン B1a の半減期は 24 時間と算出され、東京の春期太陽光下の 5.0 日間に相当した。分解物として
認められた。

(資料 No.M-11)

滅菌自然水中の光分解運命試験において、アベルメクチン B1a の半減期は、東京の春期太陽光下の 40 日間に相当した。主要な光分解物として
認められた。また、数個の非主要な分解物が認められたが、すべて 5%以下であった。

(資料 No.M-12)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

8. 推定代謝経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要 (1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要 (2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要 (3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要（4）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要 (5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

9. 代謝分解の概要 (6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

付：アバメクチンの開発年表