

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3. 製 剤

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 34)

試 験 機 関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

供 試 動 物：ICR系マウス、5週齢、体重 雄 27.1~33.0g 雌 23.0~28.0g、

1群雌雄各10匹

観 察 期 間：14日間

投 与 方 法：検体を蒸留水で希釈して経口投与した。投与前に2時間絶食させた。

観 察 ・ 検 査 項 目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2500, 5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後1時間から発現 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2500
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく鎮静、腹式呼吸、眼瞼下垂、匍匐位及び昏睡が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 35)

試験機関 三共(株)安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989年

検体の純度：1%乳剤【ミルベノック乳剤】

供試動物：F344系ラット、7週齢、体重雄145~164g 雌100~109g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をそのまま経口投与した。投与前に18時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0, 5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

いずれの動物にも中毒症状は認められず、剖検所見においても主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 36)

試験機関 (株)アニマルリサーチ
[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

供試動物：Wistar系ラット、7週齢、体重雄 197±7g 雌 160±4g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をそのまま経口投与した。投与前に 16 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0, 5000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

いずれの動物にも中毒症状は認められず、剖検所見においても主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 37)

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤【コロマイト乳剤】

供試動物：ICR (CrI:CD-1)系マウス、4~7 週齢、体重 雄 17~21g 雌 16~19g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をそのまま経口投与した。投与前に一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。又、体重測定も実施した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000, 3200, 5000, 8000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5200 (4000~7000) 雌 4700 (3700~6300)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 5 日に消失
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄 3200 雌 2000

中毒症状としては、立毛、異常姿勢(うずくまり)、異常歩行(よろめき)、嗜眠、呼吸数減少、蒼白化、眼瞼下垂、衰弱等が観察された。

生存例の体重において、3200mg/kg 投与群の雌 1 例で 1 週目に体重の増加がみられなかったが、15 日目には正常に回復した。

その他の動物には異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 38)

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤 【コロマイト乳剤】

供試動物：SD (CrI:CD) 系ラット、4~7 週齢、体重 雄 100~121g 雌 102~115g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をそのまま経口投与した。投与前に一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。又、体重測定も実施した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000, 3200, 5000, 8000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5200 (3900~7200) 雌 5300 (3900~7500)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 3 時間から開始 投与後 3 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 5 分から発現 投与後 5 日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 3200

中毒症状としては、立毛、流涎、異常姿勢(うずくまり)、異常歩行(よろめき)、嗜眠、呼吸数減少、蒼白化、眼瞼下垂、衰弱、運動失調等が認められた。

生存例の体重において、数例にごく軽度の増加抑制がみられたが、終了時には正常に回復した。その他の動物には異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 39)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

供試動物：ICR (Crj:CD-1, SPF) 系マウス、5 週齢、体重 雄 26.2~31.3g 雌 20.0~23.7g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を精製水に懸濁させ経口投与した。投与前に約 6 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与直前、4、8、15 日及び死亡発見時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	1300, 1800, 2500, 3500, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3702 (2823~5941) 雌 3158 (2466~4138)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 1800 雌 1300
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1800

中毒症状としては、自発運動の低下、歩行失調、呼吸不整、緩徐呼吸、腹臥位、体温低下等が観察された。

生存例の体重において、5000mg/kg 投与群雄で 4 日に減少がみられたが、8 日からは順調な増加を示した。

剖検所見では、主要な組織器官に検体投与に起因した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 40)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

供試動物：SD (Crj:CD, SPF)系ラット、5週齢、体重 雄 130~150g 雌 105~124g、

1群雌雄各 4~5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を精製水に懸濁させ経口投与した。投与前に約 18 時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与直前、4、8、15 日及び死亡発見時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	1300, 1800, 2500, 3500, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3421 (3046~3842) 雌 3589 (3218~4004)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 15 分から発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 1300 雌 1800

中毒症状としては、自発運動の低下、歩行失調、呼吸不整、緩徐呼吸、あえぎ、軟便、腹臥位、体温低下等が観察された。

生存例の体重は、雌雄共に順調な増加を示した。

剖検所見では、死亡例に肺水腫がみられたが、生存例では主要な組織器官に検体投与に起因した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 41)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：2%乳剤

供試動物：ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、6週齢、体重雄28.5~36.9g 雌21.2~27.9g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を脱イオン水で希釈して経口投与した。

投与2~3時間前より投与約3時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後7、14日目及
び死亡発見時に体重を測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	1505, 2032, 2743, 3704, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3188 (2557~3974) 雌 >5000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後1時間から開始 投与後1日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後30分から発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2032

中毒症状としては、雌雄ともに腹臥位、自発運動低下あるいは消失、沈静、よろめき歩行、筋力低下、呼吸緩徐、昏睡及び体温低下等が観察された。

剖検所見では、死亡例で主として消化管の変化がみられたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、生存例の体重は投与前値に比べ全例で増加していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 42)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1999 年

検体の純度：2%乳剤

供試動物：Sprague-Dawley系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、6週齢、体重 雄 185~204g
雌 135~159g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を脱イオン水で希釈して経口投与した。

投与前日の夕方より投与約3時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後7、14日目及び死亡発見時に体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	763, 1221, 1953, 3125, 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3953 (1546~10105) 雌 2047 (1410~2972)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1時間から開始 投与後1日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後30分から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄 1953 雌 763

中毒症状としては、雌雄ともに腹臥位、円背位、自発運動低下あるいは消失、よろめき歩行、筋力低下、呼吸緩徐、昏迷及び体温低下等が観察された。

剖検所見では、死亡例で主として消化管の変化がみられたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、生存例の体重は投与前値に比べ全例で増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 43)

試験機関 ハンティンドン ライフ サイエンス
[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：0.0017%エアゾル溶液

供試動物：CD系[Hsd:Sprague-Dawley (CD)]ラット、8~11週齢、体重雄267~308g
雌223~233g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を、腰背部に24時間塗布した。塗布終了後に皮膚に残存する検体を温水で洗い流した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、1日(適用前)、8及び15日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例は認められず、臨床症状も観察されなかった。
投与部位に一過性の非常に軽度の皮膚刺激が雌1例で認められた。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。
また、雌2例で体重増加量の低値がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 44)

試験機関 三共(株)安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

供試動物：F344系ラット、11週齢、体重 雄 256~292g 雌 150~173g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をそのまま背部に24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

いずれの動物にも中毒症状は認められず、剖検所見においても主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 45)

試験機関 (株)アニマルリサーチ
[GLP 対応]
報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

供試動物：Wistar系ラット、7週令、体重 雄 196±7g 雌 160±5g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をそのまま背中央部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

いずれの動物にも中毒症状は認められず、剖検所見においても主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 46)

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤 【コロマイト乳剤】

供試動物：SD (CrI:CD) 系ラット、7~10 週齢、体重 雄 237~264g 雌 198~224g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をそのまま剪毛した腰背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。又、体重測定も実施した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状の発現及び皮膚の刺激性は認められなかった。

軽度の体重増加抑制が雄 3 例で 8 日目にみられたが、終了時には正常に回復した。

その他の動物には異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 47)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

供試動物：SD (Crj:CD, SPF) 系ラット、雄 7 週齢 雌 10 週齢、体重 雄 251~258g
雌 215~233g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：湿らせたガーゼに検体を塗布し、刈毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与直前、4、8 及び 15 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状の発現及び死亡はみられず、体重も順調な増加が認められた。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 48)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度 : 2%乳剤

供試動物 : Sprague-Dawley系 SPF ラット (Crj:CD (SD) IGS)、7 週齢、体重 雄 229~252g
雌 174~193g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をパッドに滴下し、24 時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残存する検体を微温湯で取り除いた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	0, 2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡例も、中毒症状も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、体重は投与前値に比べ全例で増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 49)

試験機関 ハンティンドン ライフ サイエンス
[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：0.001%エアゾル剤

供試動物：アルビノラット [Sprague-Dawley 由来]、雄 8 週齢、雌 9 週齢、

体重 雄 241~278g 雌 195~227g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：エアゾル缶から噴射させた検体を含む空気に 4 時間鼻部暴露させた。

なお、2.33 $\mu\text{g}/\text{L}$ は 4 時間の暴露期間を通して維持できる最高濃度であった。

名目濃度；303mg/L

実際濃度；2.33 $\mu\text{g}/\text{L}$

open face filter を用いて捕集し、重量分析によりエアゾル濃度を、化学分析によりミルベメクチン濃度を測定した。

暴露条件；

名 目 濃 度 (mg/L)	303	
	エアゾル 2.33	ミルベメクチン 0.288
実 際 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)		
粒子径分布 (累積%) ¹⁾		
< 9.80 (μm)	96.4	99.9
< 6.00	92.8	99.9
< 3.50	92.8	99.9
< 1.55	67.8	72.4
< 0.93	33.9	46.3
< 0.52	10.7	17.5
空気力学的質量中位径 (μm)	1.3	0.9
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	95	99.9
チャンバー容積 (L)	約 30	
チャンバー内通気量 (L/分)	25	
暴 露 条 件	ミスト 4 時間 鼻部暴露	

¹⁾ Marple cascade impactor により 2 回測定した平均

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露前は 2 回、暴露直前 (0 日)、暴露後 7 及び 14 日に体重を、また、摂餌量も測定した。

試験終了時に肺、肝及び腎の重量を測定し、肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 ($\mu\text{g/L}$)	2.33
LC50 ($\mu\text{g/L}$)	雌雄とも >2.33
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露開始2時間後から発現 暴露後3日に消失
死亡例の認められなかつ た最高暴露濃度 ($\mu\text{g/L}$)	雌雄とも 2.33

雌雄ともに死亡例は認められなかった。

中毒症状としては、雌雄ともに大呼吸、意識混濁、側臥位、部分的閉眼、流涙及び嗜眠等が観察された。

体重、摂餌量及び臓器重量は、対照群に比べ差は認められなかった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 50)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度 : 1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

供試動物 : F344 系ラット、8 週齢、体重 雄 186~209g 雌 131~150g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 検体そのままを二流体アトマイザーを用いてミストを発生させ、4 時間全身暴露させた。

設定濃度 ; 13.66、18.94 mg/L

実際濃度 ; 5.72、6.52 mg/L

化学分析により実際濃度を測定した。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/L)	13.66	18.94
実際濃度 (mg/L)	5.72	6.52
粒子径分布 (%) ¹⁾		
11.0 ~ (μm)	3.9	4.4
7.0 ~ 11.0	3.8	4.4
4.7 ~ 7.0	11.9	13.0
3.3 ~ 4.7	22.1	25.9
2.1 ~ 3.3	28.3	28.6
1.1 ~ 2.1	20.7	18.0
0.65 ~ 1.1	7.7	4.8
0.43 ~ 0.65	1.5	0.6
0 ~ 0.43	0.1	0.2
空気力学的質量中位径 (μm)	2.8	3.0
チャンバー容積 (L)	380	
チャンバー内通気量 (L/分)	100	
暴露条件	ミスト 4 時間 全身暴露	

¹⁾ アンダ-センサプラーにより 3 回測定した平均

両投与群の粒度分布直線から、両投与群ともほぼ 99% 以上が 15 μm 以下の呼吸可能な粒子であった。

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。また、体重測定も実施した。

また、死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.72, 6.52
LC50 (mg/L)	雌雄とも >6.52
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴露後1日から開始 暴露後3日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露後1時間から発現 消失せず
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雄 - 雌 5.72

死亡は、5.72mg/L 投与群で雄1例、6.52 mg/L 投与群で雌1例に認められたのみであった。

中毒症状としては性別に関係なく、暴露中では、閉眼及び遅くて深い呼吸が認められた。また、暴露後では、暴露中の症状に加えて、全身被毛の濡れ、口鼻周囲の赤褐色の汚れ、耳介の発赤、粗毛、くしゃみ及び全身各部の脱毛が観察された。体重変化では、暴露後7日目には体重減少又は増加抑制が認められたが、14日目では全例で増加が認められた。

また、生存動物の剖検所見では、6.52 mg/L 投与群でのみ全身各部の脱毛が高頻度に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 5 1)

試験機関 ハンティンドン ライフ サイエンス
[GLP 対応]
報告書作成年 1999 年

検体の純度：0.0017%エアゾル溶液

[組成] ミルベメクチン原体； 0.0017%
有機溶剤等； 99.9983%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、12 週齢、体重 2.3~2.7kg、1 群雌 6 匹

観察期間：4 日間

投与方法：検体約 0.5mL を刈毛した動物の腰背部皮膚(25mm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1 日(約 50 分後)、2、3 及び 4 日に臨床症状及び適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 日	2 日	3 日	4 日
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

観察期間中を通して、刺激性変化及び臨床症状は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 0.0017%エアゾル溶液はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 52)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤【ミルベノック乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.15~2.66kg、1群雌 6匹

観察期間：14日間

投与方法：検体 0.5mL をそのまま剪毛及び剃毛した動物の背部皮膚(1インチ四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後1時間、1、2、3、6、9、12及び14日に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間							
		1時間	1日	2日	3日	6日	9日	12日	14日
紅斑・痂皮	4	0.7	1.3	2.0	2.0	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	8	0.7	1.3	2.0	2.0	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

軽度ないしはっきりした紅斑が認められたが、全例とも6日までに消失した。

なお、浮腫の形成はいずれの動物にも認められなかった。

また、暴露終了後6日から全例で鱗屑が認められたが、14日までにいずれも消失した。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【ミルベノック乳剤】はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験（1000倍希釈液）

（資料 53）

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989年

検体の純度：1%乳剤【ミルベノック乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.35～2.65kg、1群雌 6匹

観察期間：3日間

投与方法：検体を蒸留水で1000倍に希釈し、その希釈液 0.5mL をそのまま剪毛及び剃毛した動物の背部皮膚(1 仔四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後1時間、1、2及び3日に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1時間	1日	2日	3日
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

紅斑又は浮腫の形成はいずれの動物にも認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【ミルベノック乳剤】1000倍希釈液は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 54)

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]
報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤【コロマイト乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約13~15週齢、体重2.8~3.6kg、
1群雌6匹

観察期間：9日間

投与方法：検体0.5mLを刈毛した動物の腰背部(2.5cm四方)に適用し、半閉塞貼付した。
暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗浄した。

観察項目：暴露終了約30分後、2、3、4、5、6、7、8及び9日後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。
また、毎日一般状態を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間								
		30分	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日
紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.2	1.0	0	0
浮腫	4	0.5	0.2	0	0.5	0.7	0.8	0.2	0	0
合計	8	1.5	1.2	1.0	1.7	1.9	2.0	1.2	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

一般状態に変化は認められなかった。

軽度ないしはっきりした皮膚反応が認められた。

全ての反応は8日目に消失した。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【コロマイト乳剤】は、ウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験（1000倍希釈液）

（資料 55）

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]
報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤【コロマイト乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～15週齢、体重2.7～3.4kg、
1群雄6匹

観察期間：4日間

投与方法：検体を蒸留水で1000倍に希釈し、その希釈液0.5mLを刈毛した動物の腰背部（2.5cm四方）に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗浄した。

観察項目：暴露終了約30分後、2、3及び4日後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。
また、毎日一般状態を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		30分	2日	3日	4日
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

全ての動物で、一般状態の変化及び皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【コロマイト乳剤】1000倍希釈液は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 56)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等； 98.0%

供試動物：日本白色種 (Kbl: JW, SPF) ウサギ、10 週齢、体重 2.0~2.4kg、1 群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5g を注射用蒸留水で湿らせてパッチに塗布して刈毛した動物の背部皮膚 (約 2.5×2.5cm) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、終了時に投与部位を微温水で洗い流した。

観察項目：暴露終了後 1 時間、1、2 及び 3 日に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省がドラインに従って採点した。又、毎日一般状態を観察し、投与時及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		1 時間	1 日	2 日	3 日
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

いずれの動物にも皮膚反応は認められず、又、一般状態及び体重にも影響は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 2%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 57)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：2%乳剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
有機溶剤等； 98.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、12 週齢、体重 2810~3100g、
1 群雌 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：投与部位として、剪毛、剃毛した動物の背部皮膚に 2.54×2.54cm の区を 2 カ所設
けた。検体 0.5mL を滴下したガーゼパッチ (2.5×2.5cm) を背部皮膚 1 カ所に適用し、
半閉塞貼付した。残る 1 カ所は陰性対照区とした。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残存する検体を脱イオン水で取り除いた。

観察項目：暴露終了後 1 時間、1、2 及び 3 日に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の
有無等を観察し、農水省がトライ及び Draize 法に従って採点した。

また、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間				
		1 時間	1 日	2 日	3 日	
陰性 対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0
検 体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

検体投与区及び陰性対照区とも、いずれの観察時においても刺激性変化は認められ
なかった。投与前値と比べ体重減少が 1 例でみられたが、その他の動物の体重は同
等ないし増加していた。

以上の結果から、ミルベメクチン 2%乳剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判
断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 58)

試験機関 ハンティンドン ライフ サイエンス
[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：0.0017%エアゾル溶液

[組成] ミルベメクチン原体； 0.0017%
有機溶剤等； 99.9983%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、11週齢、体重 2.2~3.0kg、
1群雄 3~6匹

観察期間：14日間

投与方法：検体 0.1mL を片眼に適用し、2分後に3匹を洗眼した。
6匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後1時間、1、2、3、4、7及び14日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目		最高 評点	適用後時間						
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日	14日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 程度	4	0	0.8	1.0	0.8	0.5	0	0
	混濁 面積	4	0.8	1.3	1.3	0.5	0.5	0	0
	虹 彩	2	0	0	0.2	0.2	0.2	0	0
	結膜 発赤 浮腫	3	2.2	2.3	2.2	1.8	1.3	0.7	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜 程度	4	0	0	0	0	0	0	0
	混濁 面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜 発赤 浮腫	3	2.0	2.0	1.0	0.7	0.7	0.3	0
		4	1.7	1.0	0.7	0.3	0.3	0	0

非洗眼群では角膜の混濁、虹彩の炎症及び結膜刺激が、洗眼群では結膜刺激のみが認められたが、適用後4、7あるいは14日に消失した。

投与2分後の洗眼は、検体の刺激性を減少させた。

以上の結果から、ミルベメクチン 0.0017%エアゾル溶液は、ウサギの眼粘膜に対して刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 59)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：1%乳剤 【ミルベノック乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.10~2.58kg、1群雌3又は6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体 0.1mL をそのまま左眼に適用し、3匹は2~3分後に、さらに3匹は24時間後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後1、3時間、1、2、3、4及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項 目	最高 評点	適 用 後 時 間								
		1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日		
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 程度	4	0	0	0	0	0	0	0	
	混濁 面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0.5	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0.3	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
2~3分後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 程度	4	0	0	0	0	0	0	0	
	混濁 面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0.7	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0.3	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
24時間後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 程度	4	0	0	0	0	0	0	0	
	混濁 面積	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0.7	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0.7	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群及び両洗眼群ともに、「多少の血管の明らかな充血」及び「正常よりわずかな腫張」が投与後3時間に認められたが、これらの変化は投与後1日には消失した。

また、両洗眼群とも非洗眼群と比べて、刺激性変化の程度及び回復時間に明らかな差異がなく、洗眼効果は明確には認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【ミルベノック乳剤】はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 60)

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]
報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤 【コロマイト乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約 11~15 週齢、体重 2.6~3.8kg、
1 群雌 6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 0.1ml を片眼に適用し、もう一方は無処置とした。

観察項目：適用後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、
農水省ガイドラインに従って採点した。また、毎日一般状態を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間					
		1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日
角膜	4	0	0.3	0.2	0.2	0	0
虹彩	2	0	0	0	0	0	0
結膜発赤	3	1.5	1.5	1.0	0	0	0
結膜浮腫	4	1.8	1.2	0.2	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

一般状態に変化は認められなかった。

6 動物全例で陽性反応が認められたが、全ての反応は点眼 4 日後に消失した。

以上の結果から、ミルベメクチン 1%乳剤【コロマイト乳剤】はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験（1000倍希釈液）

（資料 61）

試験機関 ハンティンドン リサーチ センター
[GLP 対応]
報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤【コロマイト乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～18週齢、体重2.7～4.2kg、
1群雄4匹及び雌2匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を蒸留水で1000倍に希釈し、その希釈液0.1mLを片眼に適用し、もう一方は無処置とした。

観察項目：適用後1時間、1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、毎日一般状態を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間					
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日
角膜	4	0	0	0	0	0	0
虹彩	2	0	0	0	0	0	0
結膜発赤	3	1.0	0.8	0	0	0	0
結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

一般状態に変化は認められなかった。

6動物いずれにも陽性反応は認められなかった。

一過性の軽微な結膜の炎症が全例にみられたが、全ての反応は点眼1～2日後に消失した。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【コロマイト乳剤】の1000倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 6 2)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等； 98.0%

供試動物：日本白色種 (Kbl: JW, SPF) ウサギ、10 週齢、体重 2.1~2.4kg、1 群雄 3~6 匹

観察期間：21 日間、7 日以降は症状が消失した時点で終了した。

投与方法：検体 0.1g を左眼に適用し、3 匹は 2 分後に洗眼した。非洗眼群の 6 匹については 24 時間後に洗眼した。各動物とも、右眼を無処置対照とした。

観察項目：適用後 1 時間、1、2、3、4、7、10、14、18 及び 21 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。

また、毎日一般状態を観察し、投与時、7、14 日及び 21 日に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項 目	最高 評点	適 用 後 時 間											
		1時間	1日	2日	3日	4日	7日	10日	14日	18日	21日		
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 程 度	4	1.3	1.5	1.5	1.3	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	0.7	
	混濁 面 積	4	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	3.3	3.0	2.8	2.7	2.3	
	虹 彩	2	0.2	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.5	0.3	0.3	0.2
		浮 腫	4	1.0	2.3	1.7	0.8	0.3	0.2	0.2	0	0	0
		分泌物	3	2.2	2.7	1.2	1.0	0.2	0.3	0.3	0.2	0	0
	合 計*	110	35.8	43.7	37.7	32.3	22.2	19.0	17.0	15.2	14.0	12.0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 程 度	4	1.0	1.0	1.0	0.3	0.3	0					
	混濁 面 積	4	4.0	3.3	2.0	1.0	0.3	0					
	虹 彩	2	0	0.7	0	0	0	0					
	結膜	発 赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0				
		浮 腫	4	1.3	2.0	0	0	0	0				
		分泌物	3	1.7	1.7	0	0	0	0				
	合 計*	110	28.0	29.3	12.0	7.0	3.7	0					

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群及び洗眼群とも、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化が認められた。

両群とも漸次症状が軽減し、非洗眼群では投与後 21 日までに消失または回復傾向が認められ、洗眼群では投与後 7 日までに消失した。

洗眼群では非洗眼群と比較して回復が早いことから、洗眼の効果が認められた。一般状態及び体重に影響は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 2%水和剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験 (2000 倍希釈液)

(資料 63)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等； 98.0%

供試動物：日本白色種 (Kbl: JW, SPF) ウサギ、10 週齢、体重 2.0~2.4kg、1 群雄 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体を精製水で 2000 倍に希釈し、その希釈液 0.1ml を左眼に適用し、右眼を無処
置対照とした。

観察項目：適用後 1 時間、1、2 及び 3 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水
省ガイドライン及び Draize 法に従って採点した。また、毎日一般状態を観察し、投与
時及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間			
			1 時間	1 日	2 日	3 日
角膜	程度	4	0	0	0	0
	混濁面積	4	0	0	0	0
虹彩		2	0	0	0	0
結膜	発赤	3	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	分泌物	3	0	0	0	0
合計*		110	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。 * Draize 法による評価点 (最高 110 点)

いずれの動物にも刺激性変化は認められず、又、一般状態及び体重に影響は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 2%水和剤 2000 倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 64)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：2%乳剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
有機溶剤等； 98.0%

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、体重 2457~2942g、
1 群雌 3~6 匹

観察期間：21 日間

投与方法：検体 0.1mL を左眼に適用し、30 秒後ないし 2 分後に各 3 匹を洗眼した。

6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1 時間、1、2、3、4、7、10、13、16、19 及び 21 日に角膜、虹彩、結膜の
刺激性変化を観察し、農水省がドライン及び Draize 法に従って採点した。

また、投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	適 用 後 時 間												
		1hr	1日	2日	3日	4日	7日	10日	13日	16日	19日	21日		
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 程 度	4	0.3	1.0	0.8	0.7	0.5	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
	混濁 面 積	4	1.3	2.7	2.0	1.7	1.0	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
	虹 彩	2	1.0	1.0	0.3	0.3	0.2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
		浮 腫	4	3.0	2.0	1.7	1.7	1.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
		分泌物	3	3.0	3.0	1.7	1.7	1.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
合 計*	110	25.7	32.3	22.3	20.7	14.5	5.0	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3		
30 秒後 洗眼群 (3 匹平均)	角膜 程 度	4	0.7	1.0	1.0	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	
	混濁 面 積	4	2.7	2.3	2.0	1.0	0.7	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	1.0	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	2.0	2.0	2.0	1.7	1.0	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	2.7	1.3	1.3	1.3	0.7	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	3.0	2.0	1.3	1.3	0.7	0	0	0	0	0	0
合 計*	110	31.7	24.0	21.0	14.3	9.3	2.0	0	0	0	0	0		
2 分後 洗眼群 (3 匹平均)	角膜 程 度	4	0.7	1.0	0.7	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	
	混濁 面 積	4	2.0	2.3	1.7	1.0	0.3	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	1.0	0.7	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	1.0	2.0	2.0	1.7	1.7	0.7	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	2.7	2.0	1.7	1.0	0.7	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	3.0	2.0	1.7	1.3	1.0	0	0	0	0	0	0
合 計*	110	28.3	27.0	20.7	13.0	8.3	1.3	0	0	0	0	0		

* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

非洗眼群では角膜、虹彩及び結膜に刺激性変化が認められ、角膜及び結膜の刺激性変化は投与後 21 日においても 1 例で残存した。

30 秒後及び 2 分後洗眼群では角膜、虹彩及び結膜に刺激性変化が認められたが、両群とも投与後 10 日までにすべて消失した。

両洗眼群における眼の刺激性変化は非洗眼群と比べ若干弱い傾向が認められた。すべての動物で体重増加が認められた。

以上の結果から、ミルベメクチン 2% 乳剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度から強度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 65)

試験機関 ハンティンドン ライフ サイエンス

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：0.0017%エアゾル溶液

[組成] ミルベメクチン原体； 0.0017%
有機溶剤等； 99.9983%

供試動物：ハートレイ (Dunkin/Hartley) 系モルモット、約 5~8 週齢、体重 300~412g、
1 群雄 10~20 匹

観察期間：72 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；

感 作；左肩部位を刈毛し、検体約 0.5mL をしみ込ませたガーゼ (20×20mm) を約 6 時間
閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹 起；右側腹部を刈毛し、最終感作の 2 週間後に検体約 0.5mL をしみ込ませたガーゼ
(20×20mm) を約 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として HCA (hexyl cinnamic aldehyde) を用い、感作には
原液、惹起には 50% v/v Alembicol D 溶液を使用して同様に行った。

観 察 項 目；惹起 24、48 及び 72 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察
し、下記判定基準に従って採点した。

第 1 回感作日及び観察終了時に各動物の体重を測定した。

[判定基準]

紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし 0

軽度の紅斑 1

はっきりした紅斑 2

中等度の紅斑 3

重度の紅斑 (beet redness) から 4

僅かな痂皮の形成 (深部損傷) まで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

浮腫の形成	
浮腫なし	0
軽度の浮腫	1
はっきりした浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別出来る)	2
中等度浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
高度浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)	4

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数									陽性率		
				24 時間後			48 時間後			72 時間後					
				感作	惹起	皮膚反応評点	計	皮膚反応評点	計	皮膚反応評点	計	24 時間	48 時間	72 時間	
検体	検体原液	検体原液	20	18 2	2/20	18 2	2/20	20	0/20	10%	10%	0%			
	—	検体原液	10	10	0/10	10	0/10	10	0/10	—	—	—			
陽性対照	HCA 原液	50% HCA	10	3 5 2	7/10	3 3 4	7/10	4 6	6/10	70%	70%	60%			
	—	50% HCA	10	9 1	1/10	8 1 1	2/10	10	0/10	—	—	—			

検体処理群では 20 匹中 2 例で陽性反応がみられたが、本検体は総合的に感作物質であるとは考えられなかった。

一方、陽性対照群においては 7 例に軽度ないし中等度の紅斑が認められた。

体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 0.0017% エアゾル溶液の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 66)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1989 年

検体の純度 : 1%乳剤【ミルベノック乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体 ; 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 99.0%

供試動物 : ハートレイ系モルモット、7 週齢、体重 379~495g、1 群雌 10~20 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : 【Buehler 法】

用量設定の根拠 ;

感作 ; 左肩背部を剪毛、剃毛 (2×2cm) し、検体原液 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

第 1 回感作後 7 及び 15 日目に同様に感作を行った。

惹起 ; 左右腰背部を剪毛、剃毛し、第 1 回感作後 28 日目に、検体の 50% (v/v) 蒸留水溶液 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群として DNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作には 0.1% (w/v) エタノール溶液、惹起には 0.1% (w/v) アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

[判定基準]

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
軽度の紅斑 (通常瀰漫性)	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	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三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数				陽性率	
				24時間後		48時間後			
感作	惹起	皮膚反応評点 0 * 1 2 3		計	皮膚反応評点 0 * 1 2 3	計	24時間	48時間	
検体	検体原液	50%検体	20	16 4	4/20	13 5 2	7/20	0%	0%
	—	50%検体	20	17 3	3/20	14 5 1	6/20	—	—
陽性 対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10	3 7	10/10	1 5 4	10/10	100%	100%
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0/10	10	0/10	—	—

* 評点 0.5

検体処理群において、非常に軽度な又は軽度な紅斑を示す動物も認められたが、対照群の動物にも同様な皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群においては、明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【ミルベノック乳剤】の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 67)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1992 年

検体の純度：1%乳剤【コロマイト乳剤】

[組成] ミルベメクチン原体； 1.0%
有機溶剤、界面活性剤等； 99.0%

供試動物：ハートレイ系モルモット、6 週齢、体重 323~448g、1 群雌 10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：【Buehler 法】

用量設定の根拠；

感作；左肩背部を剪毛、剃毛(約 2×2cm)し、検体原液 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

第 1 回感作後 7 及び 14 日目に同様に感作を行った。

惹起；左右腰背部を剪毛、剃毛し、第 1 回感作後 28 日目に、検体原液 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照群として DNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作には 1% (w/v) エタノール溶液、誘発には 0.1% (w/v) アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目；惹起 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

[判定基準]

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑(通常散在性)	0.5
軽度の紅斑(通常瀰漫性)	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑(浮腫の有無を問わない)	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三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数				陽性率	
				24時間後		48時間後		24時間	48時間
感作	惹起	皮膚反応評点		皮膚反応評点					
		0 * 1 2 3	計	0 * 1 2 3	計				
検体	検体原液	検体原液	10	10	0/10	10	0/10	0%	0%
	—	検体原液	10	10	0/10	10	0/10	—	—
陽性対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10	4 6	10/10	5 5	10/10	100%	100%
	溶媒	0.1%DNCB	10	10	0/10	10	0/10	—	—

* 評点 0.5

検体処理群では、皮膚反応は全く認められなかった。

一方、陽性対照群においては、明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から、ミルベメクチン1%乳剤【コロマイト乳剤】の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 68)

試験機関 (株)三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：2%水和剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等； 98.0%

供試動物：ハートレイ (Std: Hartley, 刈-)系モルモット、6 週齢、体重 382~428g、

1 群雄 5~10 匹

観察期間：48 時間

試験操作：【Buehler 法】

投与量設定の根拠；

感作；左側腹部を剪毛、剃毛 (2×2cm) し、検体の 67% (w/w) 注射用水試料 0.4mL をパッチに塗布し、6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹起；右側腹部を剪毛、剃毛し、最終感作 14 日後に、検体の 67% (w/w) 注射用水試料 0.4mL を 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作及び惹起とも 0.1% (w/v) アセトン溶液 0.4mL を使用して同様に行った。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

また、毎日一般状態を観察し、体重測定も行った。

[判定基準]

変化なし	0
弱い散在性紅斑	1
中等度のび漫性紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	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三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率					
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間				
感作	惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点					計			
		0	1	2	3		0	1	2	3					
検体	67%検体	67%検体	10	10				0/10	10			0/10	0%	0%	
	注射用水	67%検体	10	10				0/10	10			0/10	-	-	
陽性対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	5		1	3	1	5/5			4	1	5/5	100%	100%
	溶媒	0.1%DNCB	4*	4				0/4	4			0/4	-	-	

* 1 例が事故死した。

検体処理群では、皮膚反応は全く認められなかった。

一方、陽性対照群においては、明瞭な紅斑が認められた。

DNCB 対照群の 1 例が第 2 回感作前日に事故死したが、本試験の結果の評価に影響を及ぼすものではないと判断した。

その他の動物では一般状態及び体重に影響は認められなかった。

以上の結果から、ミルベメクチン 2%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 69)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 1999 年

検体の純度：2%乳剤

[組成] ミルベメクチン原体； 2.0%
有機溶剤等； 98.0%

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、6 週齢、体重 325~416g、
1 群雌 10~20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Buehler 法]

用量設定の根拠；

感作；左肩甲部を剪毛、剃毛し、検体投与群には検体 0.4mL を滴下したガーゼパッチ (2×2cm) を、検体に対する陰性対照群には溶媒を用いなかったためガーゼパッチのみを 6 時間閉塞貼付した。7 日ごとに計 3 回同様に行った。

惹起；左右側腹部を剪毛、剃毛し、第 1 回感作の 28 日後に検体投与群及び陰性対照群ともに検体 0.4mL を滴下したガーゼパッチ (2×2cm) を左側腹部に、ガーゼパッチのみを右側腹部に 6 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作には 1% (w/v) エタノール溶液、惹起には 0.1% (w/v) アセトン溶液を使用して同様に行った。

観察項目；惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

第 1 回感作前及び観察終了時に動物の体重を測定した。

[判定基準]

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
軽度の紅斑 (通常び漫性)	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	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三井化学アグロ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数				陽性率				
				24時間後		48時間後						
				感作	惹起	皮膚反応評点		皮膚反応評点		24時間	48時間	
		0	* 1 2 3	計	0	* 1 2 3	計					
検体	検体原液	検体原液	20	20	0/20	14	6	6/20	0%	30%		
	—	検体原液	20	20	0/20	20		0/20	—	—		
陽性対照	1%DNCB	0.1%DNCB	10	1	4	5	9/10	2	8	10/10	90%	100%
	溶媒	0.1%DNCB	10	10			0/10	10		0/10	—	—

* 評点 0.5

検体投与群では20例中6例に軽度の紅斑が認められ、皮膚感作率(感作陽性動物数/使用動物数×100)は30%であった。

一方、陽性対照群においては全例に軽度ないし中等度の紅斑が認められ、皮膚感作率は100%であった。

すべての動物で体重増加が認められた。

以上の結果から、ミルベメクチン2%乳剤は中等度の皮膚感作性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4. 参 考

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	記載頁
代謝 1	動物体内における代謝 ¹⁴ C-M. A ₃ ¹⁴ C-M. A ₄	ラット	シルベクチン (2.5, 25mg/kg)、M. A ₄ (25mg/kg) を単回投与又は M. A ₄ (2.5mg/kg) を10日間連続投与し、吸収排泄、体内分布試験を行った。 M. A ₄ (2.5mg/kg) を投与し、胆汁排泄試験を行った。	速やかに吸収、排泄され、体内貯留性を有しないことが示された。 連続投与でも単回投与と差は認められず、代謝機能に影響はなかった。	三共 (株) 農薬研究所 (1989年)	293
代謝 2*	動物体内における代謝 ¹⁴ C-M. A ₄	ラット	M. A ₄ (2.5, 25mg/kg) を単回投与し、吸収排泄、胆汁排泄、体内分布試験を行った。 M. A ₄ (2.5mg/kg) を15日間連続投与し、排泄試験を行った。	速やかに吸収、排泄され、体内貯留性を有しないことが示された。 連続投与でも単回投与と差は認められず、代謝機能に影響はなかった。	コーダックス ラボラトリーズ (2000年)	306

* 代謝 2 (ラット代謝) については、M. A₃ と M. A₄ の代謝に差がないと考えられるため含有量の高い M. A₄ でのみ実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

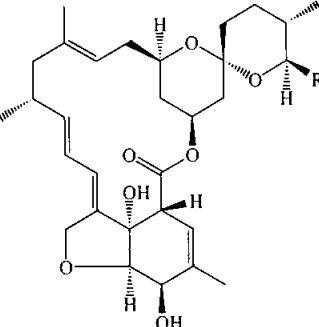
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
代謝 6	植物体内における代謝 ^{14}C -M. A ₃ ^{14}C -M. A ₄	みかん なす	M. A ₃ (3, 30ppm)、M. A ₄ (7, 70ppm) をみかんの葉及び果実に塗布し、分析した。 M. A ₄ (0. 5ppm/土壤) を処理し、土壤からなすへの吸収移行性を調べた。	みかんの葉における半減期は1日以内であった。 みかん及びなすでの移行性もみられなかった。	三共(株) 農業研究所 (1989年)	327
代謝 15* GLP	植物体内における代謝 ^{14}C -M. A ₄	オレンジ	M. A ₄ (28. 0, 57. 2g ai/ha) をオレンジに散布し、果実及び葉を分析した。	代謝物として が認められた。	ユー・ヴァンス・ラボラトリーズ (1999年)	339
代謝 16* GLP	植物体内における代謝 ^{14}C -M. A ₄	りんご	M. A ₄ (27. 8, 55. 3g ai/ha) をりんごに散布し、果実及び葉を分析した。	代謝物として が認められた。	ユー・ヴァンス・ラボラトリーズ (1998年)	346
代謝 7	植物体内における代謝 ^{14}C -M. A ₃ ^{14}C -M. A ₄	茶	M. A ₃ (3, 100ppm)、M. A ₄ (7, 100ppm) を葉に塗布し、分析した。又、未処理葉への放射能の移行性を調べた。	茶の葉における半減期は1日以内であった。 未処理葉への移行性も少なかった。	三共(株) 農業研究所 (1990年)	354
代謝 8*	植物体内における代謝 ^{14}C -M. A ₄	いちご	M. A ₄ (22. 3, 88. 0g ai/ha) をいちごに散布し、果実及び葉を分析した。	代謝物として が認められた。	ユー・ヴァンス・ラボラトリーズ (1998年)	362
代謝 9	土壤中における動態 ^{14}C -M. A ₃ ^{14}C -M. A ₄	土壤	シルベ・メチン (0. 5ppm/土壤) を処理し、好氣的畑地条件で経時的に分析した。	半減期は10~15日であった。シルベ・メチンは土壤中で代謝分解物を含め、速やかに分解していくことが明らかになった。	三共(株) 農業研究所 (1989年)	366
代謝 10	光分解 ^{14}C -M. A ₃ ^{14}C -M. A ₄	太陽光 人工光源	シルベ・メチン、M. A ₃ 、M. A ₄ (1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を塗布し、太陽光及び人工光源で照射した。	薄膜状態での光分解半減期は2~3時間であり、速やかに分解した。最終的には完全にまで分解し、系外へと消失していくことが明らかになった。	三共(株) 農業研究所 (1989年)	375

* 代謝8(いちご代謝)、代謝15(オレンジ代謝)、及び代謝16(りんご代謝)については、M. A₃とM. A₄の代謝に差がないと考えられるため含有量の高いM. A₄でのみ実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	記載頁
代謝 1 1 GLP	水中動態 加水分解 $^{14}\text{C-M. A}_3$	pH 9.0 緩衝液	水溶解度の1/2以下の約400ppbの試験液を調製し、経時的に分析した。	僅かな加水分解性がみられた。緩衝液中の半減期は385.1日であった。	三共アグロ(株) 農業科学 研究所 (2004年)	381
代謝 1 2 GLP	水中動態 加水分解 $^{14}\text{C-M. A}_4$	pH 9.0 緩衝液	水溶解度の1/2以下の約400ppbの試験液を調製し、経時的に分析した。	僅かな加水分解性がみられた。緩衝液中の半減期は364.8日であった。	三共アグロ(株) 農業科学 研究所 (2004年)	384
代謝 1 3 GLP	水中動態 水中光分解 $^{14}\text{C-M. A}_3$	蒸留水 自然水 人工光源	水溶解度の1/2以下の約400ppbの試験液を調製して人工光源で照射し、経時的に分析した。	太陽光照射に換算した半減期は、蒸留水で28.6、自然水で44.4時間であった。最終的には炭酸ガスへと分解することが認められた。	三共アグロ(株) 農業科学 研究所 (2004年)	387
代謝 1 4 GLP	水中動態 水中光分解 $^{14}\text{C-M. A}_4$	蒸留水 自然水 人工光源	水溶解度の1/2以下の約400ppbの試験液を調製して人工光源で照射し、経時的に分析した。	太陽光照射に換算した半減期は、蒸留水で33.1、自然水で39.9時間であった。最終的には炭酸ガスへと分解することが認められた。	三共アグロ(株) 農業科学 研究所 (2004年)	392
環境 1	土壌吸着性 $\text{M. A}_3 \cdot \text{M. A}_4$	畑地土壌 (4種)	-	有機炭素吸着係数は M. A_3 で438~1462、 M. A_4 で1307~3853であった。	(財)日本食品 分析センター (1992年)	397
環境 2 GLP	水中光分解 M. A_3	蒸留水 自然水 人工光源	400ppbの試験液を調製して人工光源で照射し、経時的に分析した。	照射区の M. A_3 の半減期は、蒸留水で0.8日、自然水で0.7日であった。	三共(株)農業 科学研究所 (2001年)	399
環境 3 GLP	水中光分解 M. A_4	蒸留水 自然水 人工光源	398.8ppbの試験液を調製して人工光源で照射し、経時的に分析した。	照射区の M. A_4 の半減期は、蒸留水及び自然水でいずれも0.6日であった。	三共(株)農業 科学研究所 (2000年)	401
環境 4	加水分解性 M. A_3	緩衝液 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	60 μg を緩衝液に添加し、5日間加温攪拌後に分析した。	M. A_3 の残留率： 86~88% (pH 4.0) 83~91% (pH 7.0) 62~69% (pH 9.0)	(財)化学品 検査協会 (1989年)	403
環境 5	加水分解性 M. A_4	緩衝液 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	600 μg を緩衝液に添加し、5日間加温攪拌後に分析した。	M. A_4 の残留率： 91~93% (pH 4.0) 92~95% (pH 7.0) 60~64% (pH 9.0)	(財)化学品 検査協会 (1989年)	404
環境 6 GLP	加水分解性 M. A_3	緩衝液 pH 1.2 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	緩衝液に0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を溶解し、25 $^{\circ}\text{C}$ 、40 $^{\circ}\text{C}$ あるいは37 $^{\circ}\text{C}$ で加温し、経時的に分析した。	M. A_3 の半減期： 1年以上 (pH 4.0・7.0) 43日 (pH 9.0) 40日 (pH 1.2)	(株)化学分析 コンサルタント (2003年)	405
環境 7 GLP	加水分解性 M. A_4	緩衝液 pH 1.2 pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	緩衝液に0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を溶解し、25 $^{\circ}\text{C}$ 、40 $^{\circ}\text{C}$ あるいは37 $^{\circ}\text{C}$ で加温し、経時的に分析した。	M. A_4 の半減期： 1年以上 (pH 4.0・7.0) 45日 (pH 9.0) 35日 (pH 1.2)	(株)化学分析 コンサルタント (2003年)	406
環境 8	生物濃縮性	コイ	M. A_3 5.5ppb M. A_4 4.5ppb 濃縮試験:14日間 排泄試験:7日間	生物濃縮係数： M. A_3 26 M. A_4 54 排泄期間1~2日後には検出限界以下	三共(株) 農薬研究所 (1989年)	407

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
①	親化合物	ミルベメクチン A ₃ M. A ₃ (R:CH ₃)	(10E, 14E, 16E, 22Z) - (1R, 4S, 5' S, 6R, 6' R, 8R, 13R, 20R, 21R, 24S) - 21, 24-ジヒドロキシ-5', 6', 11, 13, 22-ヘンタメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ[15. 6. 1. 1 ^{4,8} . 0 ^{20,24}]ヘンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン	 <p>The image shows the chemical structure of a milbemectin derivative. It features a complex polycyclic core with multiple stereocenters indicated by wedged and dashed bonds. A long side chain with two double bonds (one E, one Z) is attached to the core. A lactone ring is fused to the system, and a methyl group (R) is attached to the lactone ring. The structure is highly detailed with various functional groups and stereochemical configurations.</p>
		ミルベメクチン A ₄ M. A ₄ (R:C ₂ H ₅)	(10E, 14E, 16E, 22Z) - (1R, 4S, 5' S, 6R, 6' R, 8R, 13R, 20R, 21R, 24S) - 6'-エチル-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-3, 7, 19-トリオキサテトラシクロ[15. 6. 1. 1 ^{4,8} . 0 ^{20,24}]ヘンタコサ-10, 14, 16, 22-テトラエン-6-スピロ-2'-テトラヒドロピラン-2-オン	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 動物代謝に関する試験

1) ラット体内における代謝

(資料 代謝1)

試験機関 三共(株)農業研究所
報告書作成年 1989年

供試標識化合物：

構造式；

1) $^{14}\text{C-M. A}_3$

2) $^{14}\text{C-M. A}_4$

* 標識位置

3) $^3\text{H-M. A}_3$

4) $^3\text{H-M. A}_4$

化学名；

放射化学的純度と比放射能；

供試動物：Fischer系ラット、8週令、体重；雄 130～150g、雌 100～120g

単回投与試験は1群雌雄各3匹、連続投与試験は1群雌雄各3匹を用いた。

胆汁排泄試験は雄2匹を用いた。

飼育条件：室温 22～23℃、湿度 55%、明条件 12時間、暗条件 12時間

試験方法：

試験 1. 単回投与試験

^{14}C -M. A₄ と ^3H -M. A₃ の混合物〔高投与量群はミルベメクチンとして 25mg/kg (M. A₄ 17.5mg/kg、M. A₃ 7.5mg/kg)、低投与量群はミルベメクチンとして 2.5mg/kg (M. A₄ 1.75mg/kg、M. A₃ 0.75mg/kg)〕の 0.5%CMC 懸濁液を胃カテーテルを用いて単回経口投与し、吸収排泄、体内分布試験を行った。M. A₃、M. A₄ 単独での排泄試験は、 ^3H -M. A₃ (250mg/kg)、 ^{14}C -M. A₃ あるいは ^{14}C -M. A₄ (25mg/kg) の 0.5%CMC 懸濁液を単回経口投与して行った。いずれのラットも代謝ケージに収容し、糞と尿を1日毎に7日間採取して分析した。

体内分布試験では、時系列的に血液と主要臓器中の放射能濃度を求めた。呼気中の放射能は、 ^{14}C -M. A₄ (25mg/kg) の 0.5%CMC 懸濁液を単回経口投与したラットを用い、投与後 $^{14}\text{CO}_2$ を2日間モノエタノールアミン/メチルセロソルブ (1/1) でトラップし、LSCで測定した。

全身オートラジオグラフィーは、 ^{14}C -M. A₄ (2.5mg/kg) の 0.5%CMC 懸濁液を単回経口投与したラットを用い、経口投与 6、24、168 時間後の全身オートラジオグラムを作製した。

試験 2. 連続投与試験

^{14}C -M. A₄ (2.5mg/kg) の 0.5%CMC 懸濁液をラットに10日間連続経口投与し、吸収排泄、体内分布試験を行った。

ラットは代謝ケージに収容し、糞と尿を毎日、投与期間中及び投与終了後7日までの16日間採取して分析した。

試験 3. 胆汁排泄試験

^{14}C -M. A₄ (2.5mg/kg) の 0.5%CMC 懸濁液を、胆管カニューレを挿入した雄ラットに経口投与した。投与後0～24時間の胆汁を採取して放射能を測定した。

試験 4. 代謝物の検索

試験1の ^{14}C -M. A₃ (25mg/kg)、 ^{14}C -M. A₄ (25mg/kg) あるいは非標識 M. A₃ (100mg/kg)、M. A₄ (25mg/kg) 投与後0～2日の糞及び尿を集めた。

標識化合物投与ラットの糞は溶媒抽出分画後、TLC、HPLC分析に、尿はそのまま TLC 分析に供し代謝物を検索した。非標識化合物の糞及び尿から代謝物を単離し、質量分析、NMR スペクトルによって同定を行った。

試験結果：

(1) 単回投与試験 (試験 1) 及び連続投与試験 (試験 2)

単回経口投与試験での一般症状の変化として、高投与量群では投与後 2 時間から動作緩慢の症状が認められたが、6 時間後には全例回復した。低投与量群では一般症状における変化は特に認められなかった。

1) 吸収・排泄 (第 1~2 図)

① ミルベメクチン (^{14}C -M. A₄ と ^3H -M. A₃ の混合物) の単回経口投与

高投与量群、低投与量群のいずれも放射能の排泄は ^3H 、 ^{14}C 共に速やかで、両群間で大きな違いは認められなかった。投与放射能の 98% 以上が 7 日までに糞と尿に排泄された。

雌雄を比較すると、雄の方が雌に比べ尿中への放射能の排泄量がやや多かった。

投与 7 日までに投与放射能に対して、尿中に M. A₃ [①] の場合は 9~17%、M. A₄ [①] では 5~8%、糞中に M. A₃ [①] の場合は 82~90%、M. A₄ [①] では 91~94% が排泄され、尿中への放射能の排泄率は M. A₃ [①] の方が M. A₄ [①] よりも多かった。

② ^{14}C -M. A₄ (25mg/kg) の単回経口投与

^{14}C -M. A₄ (25mg/kg) の単回投与での排泄パターンは、試験 1 でのミルベメクチン (25mg/kg) 単回投与時の ^{14}C -M. A₄ の排泄パターンとほとんど同じであった。呼気中に排泄される放射能 (CO_2) は、投与 2 日までの総計で投与放射能の 0.1% 以下であった。

③ ^{14}C -M. A₄ (2.5mg/kg) の連続投与 (第 3 図)

^{14}C -M. A₄ を連続投与した場合には、試験 1 での単回投与 [^{14}C -M. A₄ (25mg/kg)、ミルベメクチン として 2.5 および 25mg/kg; ^{14}C -M. A₄ としては、それぞれ 1.75 および 17.5mg/kg] での結果と比較して、放射能の糞及び尿中への排泄率や代謝の変化は見られず、連続投与による影響は認められなかった。

2) 体内分布 (第 1~5 表、第 4 図)

① 血中放射能濃度

M. A₃ [①] 及び M. A₄ [①] 投与のいずれも投与 3 時間までに最高値に達し、その後、半減期は 7~8 時間と速やかに減少した。高投与量群、低投与量群、雌雄間に大差は認められず、同じ減衰パターンを示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

② 臓器分布

イ) 単回投与：結果を第1～4表に示す。

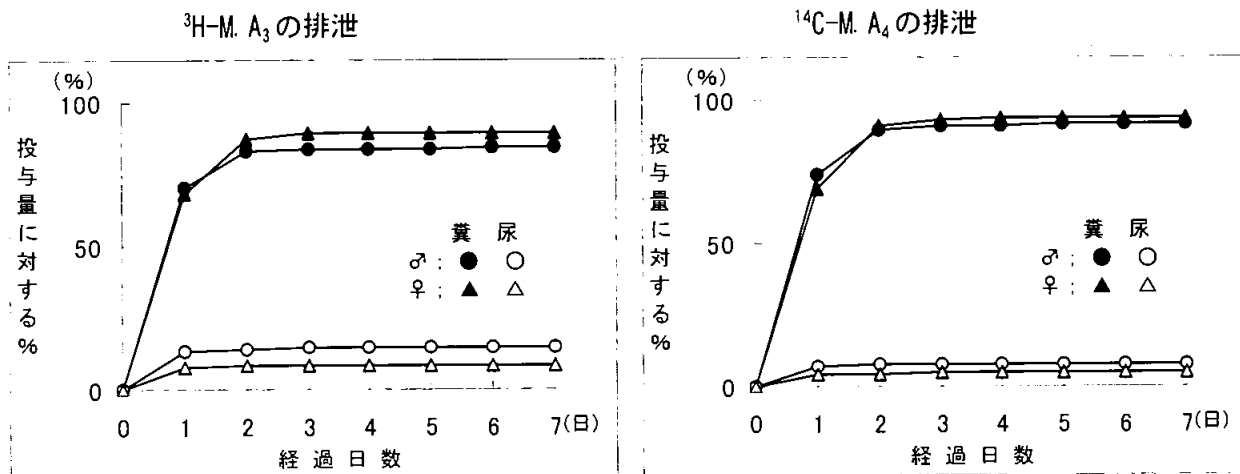
投与7日後には、ほとんどの臓器で検出限界以下になった。臓器中の放射能濃度の減少は、M. A₃ [①]の方がM. A₄ [①]よりやや早い傾向にあった。

¹⁴C-M. A₄投与の全身オートラジオグラムから、投与6時間及び1日後において放射能は消化管内や肝臓への分布が認められ、体内分布実験及び排泄実験のデータとよく一致した。

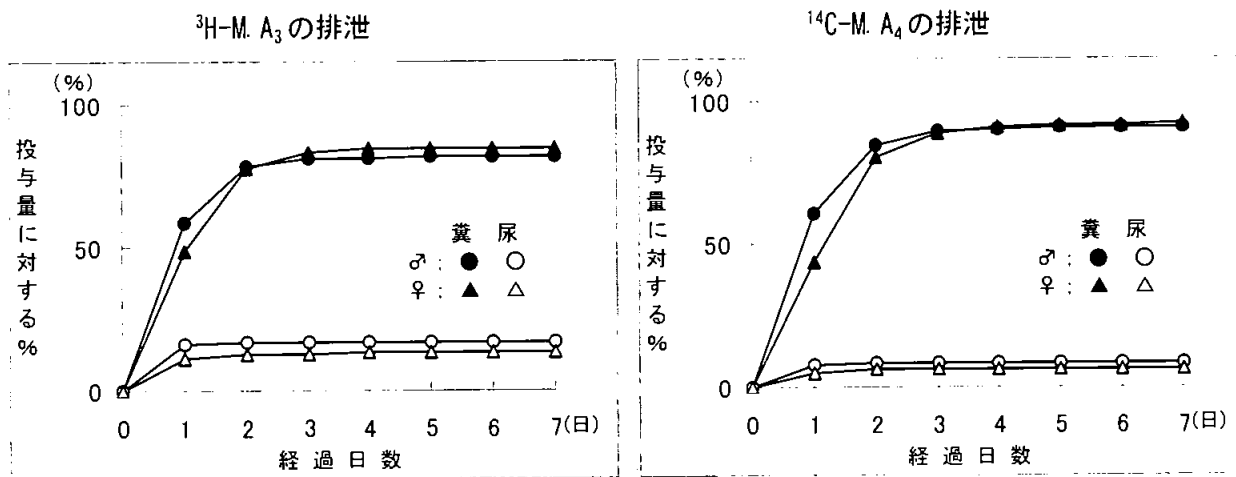
ロ) 連続投与：結果を第5表に示す。

各組織中の放射能濃度は、単回投与[試験1のミルベメクチン〔2.5mg/kg；¹⁴C-M. A₄として1.75mg/kg〕]の分布パターンと同様で、特定組織への蓄積性は認められなかった。

2.5mg/kg 投与群

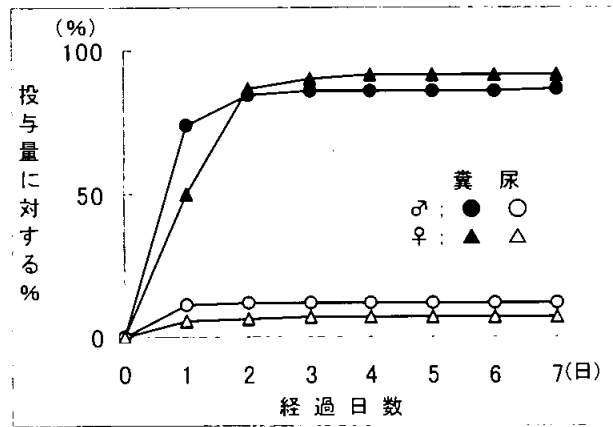


25mg/kg 投与群

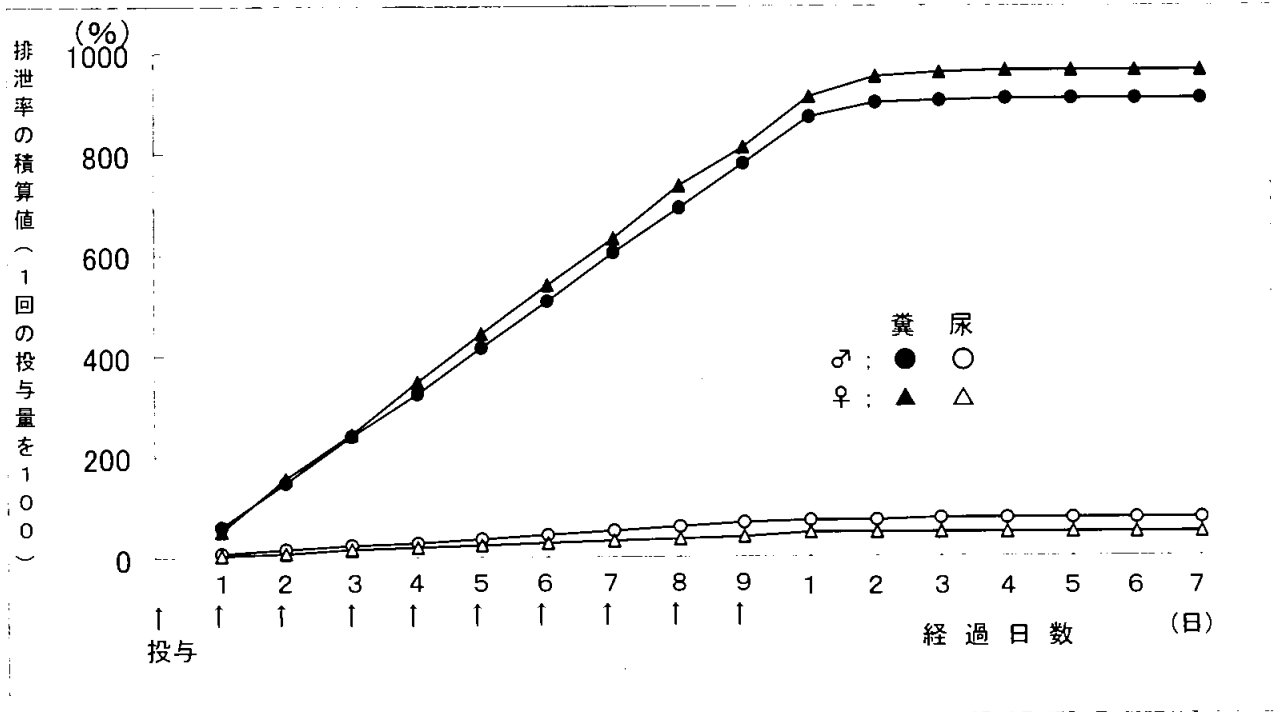


第1図 ミルベメクチンを 単回投与したラットからの放射能の排泄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

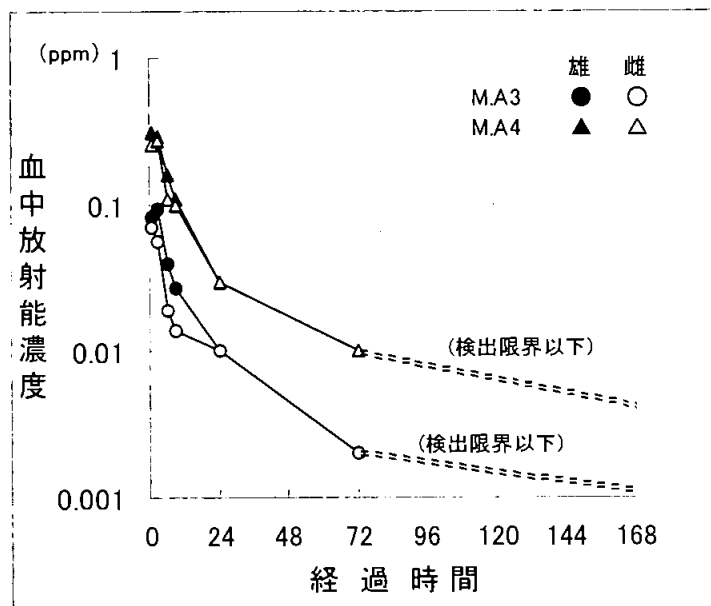


第2図 $^{14}\text{C-M. A}_4$ (25mg/kg) を単回投与したラットからの放射能の排泄

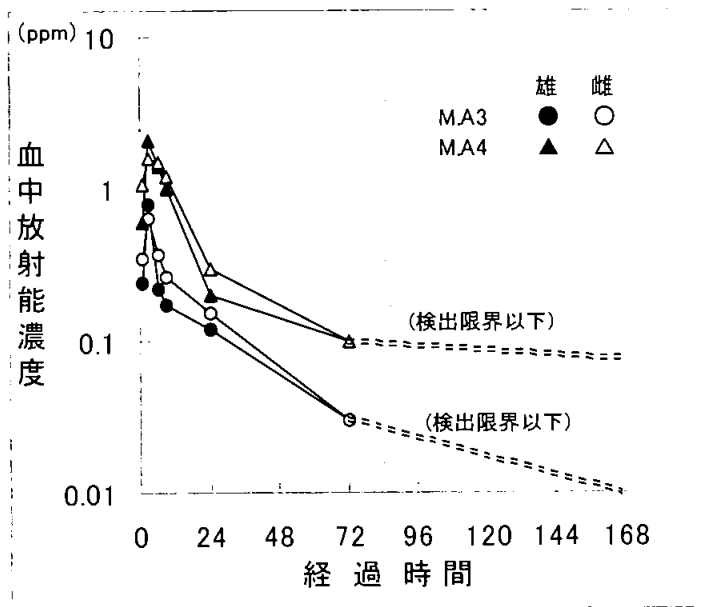


第3図 $^{14}\text{C-M. A}_4$ 連続投与 (2.5mg/kg/日) : 放射能の糞及び尿への排泄

2.5mg/kg 投与群



25mg/kg 投与群



第4図 ミルベメクチンを単回投与したラットの血中放射能濃度を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

第1表 ミルベメクチン 2.5mg/kg
単回投与ラットの組織中³H濃度 (M. A₃換算値)

組織	放射能 (³ H) 濃度 (M. A ₃ 換算値 ; ppm)							
	雄				雌			
	6時間	1日	3日	7日	6時間	1日	3日	7日
血液	0.040	0.010	0.002	<0.002	0.019	0.010	0.002	<0.002
脂肪(皮下)	0.11	0.009	0.007	0.007	0.15	0.010	0.004	0.004
脂肪(腹腔)	0.14	0.011	0.008	0.008	0.18	0.014	0.005	0.005
筋肉	0.021	0.003	0.002	<0.002	0.023	0.003	0.002	<0.002
骨	0.014	0.003	0.002	<0.002	0.013	0.003	0.002	<0.002
脾臓	0.027	0.005	0.003	0.002	0.026	0.004	0.003	0.002
腎臓	0.068	0.017	0.007	0.005	0.060	0.014	0.006	0.003
副腎	0.072	0.027	0.004	<0.002	0.064	0.009	0.004	<0.002
肝臓	0.29	0.079	0.017	0.011	0.19	0.046	0.015	0.007
肺臓	0.032	0.006	0.002	<0.002	0.032	0.005	0.002	<0.002
心臓	0.035	0.006	0.002	0.002	0.036	0.006	0.002	<0.002
胸腺	0.023	0.004	0.003	<0.002	0.023	0.005	0.003	<0.002
精嚢	0.020	0.006	0.003	0.002	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.031	0.007	0.004	<0.002
輸卵管	-	-	-	-	0.024	0.004	0.002	<0.002
脳	0.009	0.002	<0.002	<0.002	0.005	<0.002	<0.002	<0.002
脳下垂体	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02
胃	0.30	0.079	0.006	0.002	0.16	0.038	0.004	0.002
小腸	0.16	0.020	0.003	0.002	0.17	0.028	0.003	0.002
盲腸	1.01	0.16	0.002	<0.002	1.14	0.13	0.003	<0.002
盲腸内容物	15.3	3.19	0.018	0.003	14.4	2.25	0.029	0.002

第2表 ミルベメクチン 2.5mg/kg
単回投与ラットの組織中¹⁴C濃度 (M. A₄換算値)

組織	放射能 (¹⁴ C) 濃度 (M. A ₄ 換算値 ; ppm)							
	雄				雌			
	6時間	1日	3日	7日	6時間	1日	3日	7日
血液	0.16	0.03	0.01	<0.01	0.10	0.03	0.01	<0.01
脂肪(皮下)	1.55	0.17	0.03	<0.01	1.73	0.19	0.03	<0.01
脂肪(腹腔)	1.99	0.22	0.02	<0.01	2.13	0.16	0.04	<0.01
筋肉	0.19	0.02	<0.01	<0.01	0.16	0.01	<0.01	<0.01
骨	0.13	0.01	<0.01	<0.01	0.11	0.01	<0.01	<0.01
脾臓	0.26	0.03	0.01	<0.01	0.21	0.02	0.01	<0.01
腎臓	0.58	0.10	0.03	0.01	0.44	0.08	0.03	0.01
副腎	0.80	0.10	<0.01	<0.01	0.58	0.04	<0.01	<0.01
肝臓	1.74	0.46	0.07	0.04	1.19	0.27	0.07	0.03
肺臓	0.29	0.03	0.01	<0.01	0.24	0.03	0.01	<0.01
心臓	0.30	0.04	0.01	<0.01	0.26	0.03	0.01	<0.01
胸腺	0.21	0.02	<0.01	<0.01	0.17	0.02	<0.01	<0.01
精嚢	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.27	<0.01	<0.01	<0.01
輸卵管	-	-	-	-	0.20	0.03	<0.01	<0.01
脳	0.03	0.01	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
脳下垂体	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1
胃	1.55	0.35	0.02	<0.01	0.77	0.17	0.02	<0.01
小腸	1.16	0.14	0.01	<0.01	1.07	0.14	0.01	<0.01
盲腸	3.42	0.62	0.01	<0.01	3.50	0.49	0.01	<0.01
盲腸内容物	47.0	13.0	0.08	<0.01	43.7	20.5	0.10	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

第3表 ミルベメクチン 25mg/kg
単回投与ラットの組織中³H濃度 (M. A₃換算値)

組織	放射能 (³ H) 濃度 (M. A ₃ 換算値 ; ppm)							
	雄				雌			
	6時間	1日	3日	7日	6時間	1日	3日	7日
血液	0.22	0.12	0.03	<0.02	0.37	0.15	0.03	<0.02
脂肪(皮下)	2.26	0.19	0.06	0.05	4.30	0.48	0.07	0.06
脂肪(腹腔)	2.35	0.16	0.08	0.06	5.10	0.36	0.06	0.05
筋肉	0.32	0.04	<0.02	<0.02	0.72	0.07	<0.02	<0.02
骨	0.19	0.03	<0.02	<0.02	0.59	0.06	<0.02	<0.02
脾臓	0.40	0.05	0.02	<0.02	0.92	0.08	0.02	<0.02
腎臓	0.82	0.15	0.06	<0.02	1.60	0.16	0.06	0.03
副腎	1.34	0.10	0.07	0.03	2.66	0.15	0.05	0.03
肝臓	3.23	0.48	0.18	0.08	3.93	0.41	0.16	0.08
肺臓	0.50	0.06	0.02	<0.02	1.09	0.09	0.02	<0.02
心臓	0.52	0.06	0.02	<0.02	1.18	0.09	0.02	<0.02
胸腺	0.38	0.04	0.03	0.02	0.84	0.07	0.02	<0.02
精嚢	0.30	0.04	0.04	<0.02	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	0.95	0.09	0.02	<0.02
輸卵管	-	-	-	-	0.63	0.06	<0.02	<0.02
脳	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	<0.02	<0.02	<0.02
脳下垂体	0.35	<0.2	<0.2	<0.2	0.49	<0.2	<0.2	<0.2
胃	1.00	0.31	0.05	0.02	1.70	0.16	0.06	0.02
小腸	1.10	0.19	0.03	0.02	2.31	0.21	0.03	<0.02
盲腸	6.14	0.47	0.05	<0.02	4.96	1.05	0.11	<0.02
盲腸内容物	82.4	18.1	0.59	0.03	79.7	14.8	2.50	<0.02

第4表 ミルベメクチン 25mg/kg
単回投与ラットの組織中¹⁴C濃度 (M. A₄換算値)

組織	放射能 (¹⁴ C) 濃度 (M. A ₄ 換算値 ; ppm)							
	雄				雌			
	6時間	1日	3日	7日	6時間	1日	3日	7日
血液	1.4	0.2	0.1	<0.1	1.5	0.3	0.1	<0.1
脂肪(皮下)	22.3	3.3	0.8	0.2	22.0	5.2	0.9	0.3
脂肪(腹腔)	23.1	3.0	0.4	0.1	19.9	5.7	0.9	0.2
筋肉	2.2	0.2	<0.1	<0.1	2.9	0.5	<0.1	<0.1
骨	1.7	0.2	<0.1	<0.1	2.3	0.5	<0.1	<0.1
脾臓	3.0	0.4	0.1	<0.1	3.8	0.6	0.1	<0.1
腎臓	5.7	0.9	0.3	0.2	6.6	1.2	0.3	0.2
副腎	11.7	0.9	<0.1	<0.1	12.9	1.3	<0.1	<0.1
肝臓	16.4	2.8	0.8	0.3	15.0	2.7	0.9	0.3
肺臓	3.7	0.4	<0.1	<0.1	4.7	0.7	0.1	<0.1
心臓	3.8	0.5	0.1	<0.1	5.6	0.8	0.1	<0.1
胸腺	3.1	0.3	<0.1	<0.1	4.1	0.6	<0.1	<0.1
精嚢	2.0	0.2	<0.1	<0.1	-	-	-	-
卵巣	-	-	-	-	5.0	0.7	<0.1	<0.1
輸卵管	-	-	-	-	2.7	0.4	<0.1	<0.1
脳	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	0.5	0.1	<0.1	<0.1
脳下垂体	2.4	<1	<1	<1	1.8	<1	<1	<1
胃	5.1	1.2	0.2	<0.1	6.2	0.8	0.2	<0.1
小腸	7.0	1.0	0.1	<0.1	10.0	1.5	0.2	<0.1
盲腸	18.9	2.0	0.7	<0.1	13.3	2.9	0.5	<0.1
盲腸内容物	238.0	72.7	3.4	0.2	221.0	55.9	10.9	0.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

第5表 ^{14}C -M. A₄連続投与¹⁾終了後のラット体内組織中の ^{14}C 濃度 (M. A₄換算値)

組織	放射能 (^{14}C) 濃度 (M. A ₄ 換算値 ; ppm)			
	雄		雌	
	1日後	7日後	1日後	7日後
血液	0.10	0.05	0.12	0.06
脂肪(皮下)	0.46	0.07	0.47	0.08
脂肪(腹腔)	0.61	0.05	0.55	0.06
筋肉	0.06	0.01	0.06	0.02
骨	0.06	0.01	0.06	0.02
脾臓	0.13	0.07	0.16	0.08
腎臓	0.47	0.19	0.42	0.19
副腎	0.29	0.05	0.35	0.09
肝臓	1.12	0.21	0.87	0.30
肺臓	0.12	0.03	0.13	0.04
心臓	0.16	0.04	0.15	0.06
胸腺	0.10	0.02	0.08	0.03
精囊	0.05	<0.01	-	-
卵巢	-	-	0.18	0.05
輸卵管	-	-	0.06	0.01
脳	0.02	0.01	0.03	0.01
脳下垂体	0.3	<0.1	0.3	<0.1
胃	0.18	0.02	0.27	0.02
小腸	0.27	0.09	0.36	0.07
盲腸	0.93	0.05	0.74	0.02
盲腸内容物	17.53	0.19	18.45	0.11

¹⁾ 2.5 mg/kg/回/日、10日間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 胆汁排泄試験 (試験 3)

放射能の胆汁への排泄量は、投与後 24 時間以内で投与放射能の 42%であった。

胆汁中と糞中のそれぞれの中性成分の代謝物の組成がきわめて類似していたことから、糞中代謝物の多くは胆汁排泄によるものと考えられる (第 6、7 表)。

第 6 表 ^{14}C -M. A₄ 投与ラット¹⁾の胆汁中²⁾の放射能の性質

分 画	投与放射能に対する%
合 計	

¹⁾ 胆管にカニューレを挿入した雄ラット

²⁾ 投与 (2.5mg/kg) 後、6 時間までに採取した胆汁

(3) 代謝物の検索 (試験 4) (第 7 表)

1) 尿及び糞中代謝物

単回投与試験の 48 時間までに排泄された尿には、親化合物としては 0.1%程度しか存在せず、尿中代謝物の多くは
であった。

糞中代謝物として

が検出された。糞中代謝物の中に水相に分配される極性の大きい代謝物も検出されたが、これらの代謝物は多数の微量成分から成っていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

第7表 ^{14}C -M. A₃および ^{14}C -M. A₄単回投与ラットの糞及び尿¹⁾中代謝物

代 謝 物		投与放射能に対する%			
		M. A ₃		M. A ₄	
		雄	雌	雄	雌
糞 中 代 謝 物					
	小 計				
尿 中 代 謝 物					
	小 計				
合 計					

¹⁾ 投与 (25mg/kg) 後 2 日までに排泄されたもの

2) 血液と肝臓中放射能の性質

^{14}C -M. A₄を投与した 6 時間後には、血液中放射能のうち
であった。

肝臓中には、肝臓中放射能のうち

であった。

は、糞尿中に検出され
なかったが、ラット体内では 以外にこれらの経路によっても代謝が進行している
ものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) ラット体内における代謝 (^{14}C -M. A₄)

(資料 代謝 2)

試験機関 コーヴァンス ラボラトリーズ

報告書作成年 2000 年

供試標識化合物：

構造式；

化学名；

比放射能及び放射化学的純度；

供試動物：Fischer 系ラット (F344-NH1aCVF)、7-16 週令、体重；雄 137~254g、雌 128~211g
飼育は室温 18~26°C、湿度 50%、明暗条件各 12 時間で行った。

試験方法：

投与； ^{14}C -M. A₄ 及び非標識 M. A₄ を 1% CMC 水溶液に懸濁し、投与液を調製した。
低用量は 2.5mg/kg、高用量は 25mg/kg とし、強制経口投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験構成；下表の通り、試験を行った。

検討項目	用量	回数・経路	動物数	試料採取時間
排泄	2.5mg/kg	単回経口	雌雄各5匹 ²⁾	糞尿：6、12、24、48、72、96、120、144、168
	25mg/kg	単回経口	雌雄各5匹 ²⁾	
	2.5mg/kg	反復経口 ¹⁾	雌雄各5匹 ²⁾	
血漿中濃度	2.5mg/kg	単回経口	雌雄各5匹	血液 ⁴⁾ ：1、2、3、4、6、8、24、72、168
	25mg/kg	単回経口	雌雄各5匹	糞尿：24、48
胆汁排泄	2.5mg/kg	単回経口	雌雄各4匹	胆汁：24、48
	25mg/kg	単回経口	雌雄各4匹	糞尿：6、12、24、48
組織分布	2.5mg/kg	単回経口	雌雄各9匹 ^{2)、3)}	雄：3、6、24 雌：2、6、24
	25mg/kg	単回経口	雌雄各9匹 ^{2)、3)}	雄：2、6、24 雌：2、6、24
対照	—	—	雌雄各2匹	糞尿：6、12、24、48、72、96、120、144、168

¹⁾ 非標識体を1日1回、14日間投与後、15日目に標識体を含む投与液を1回投与した。

²⁾ 屠殺後、次の組織・器官を採取した。

[副腎、血液、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、脳、眼球、脂肪(生殖器部位)、心、腸管、腸管内容物(含洗浄液)、腎、肝、肺、リンパ節(腸間膜)、筋肉(骨格筋)、卵巣、睪、下垂体、血漿、皮膚、脾、胃、胃内容物(含洗浄液)、精巣、甲状腺(含胸腺、上皮小体)、膀胱、子宮、カルカス(組織分布を除く)]

³⁾ 雌雄各3匹のラットを対象に、Cmax、1/2Cmax及び1/10Cmaxの3時点で、各組織を採取した。

⁴⁾ 各試料採取時間に、各群雌雄それぞれ2～3匹の頸静脈より血液0.3mlを採取し、血漿を調製した。

分析；採取した全ての試料(ケージ洗浄液を含む)の放射能濃度をLSCを用いて測定し、糞、尿、胆汁、肝、腎及び血漿を対象として、TLC、HPLC及びLC/MSを用いて代謝物の同定、定量を行った。なお、必要に応じ一部試料を対象にして、酵素及び酸処理を実施した。

結果：

排泄；結果の概要を下表に示した。

投与量	投与回数	性	試料	投与後時間										
				0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	累積(0-168)	
2.5 mg/kg	単回	雄	尿	2.45	4.05	1.36	0.68	0.17	0.15	0.18	0.14	0.12	9.29	合計 ¹⁾
			糞	1.46	27.0	49.8	5.11	0.82	0.29	0.19	0.11	0.09	84.8	98.9
		雌	尿	0.78	2.31	1.02	0.38	0.11	0.06	0.10	0.10	0.06	4.92	合計 ¹⁾
			糞	2.92	8.62	65.7	18.2	3.02	0.96	0.31	0.15	0.09	100	106
25 mg/kg	単回	雄	尿	1.37	2.99	1.31	0.49	0.33	0.24	0.16	0.14	0.17	7.19	合計 ¹⁾
			糞	2.83	29.7	41.0	5.86	0.93	0.32	0.72	0.10	0.15	81.5	93.7
		雌	尿	0.37	1.70	0.75	0.30	0.07	0.04	0.02	0.02	0.01	3.28	合計 ¹⁾
			糞	0.08	21.6	53.1	14.8	2.00	0.66	0.28	0.14	0.11	92.8	96.8
2.5 mg/kg	反復	雄	尿	2.64	2.91	0.58	0.41	0.14	0.16	0.18	0.11	0.10	7.22	合計 ¹⁾
			糞	3.08	33.4	42.4	4.80	0.54	0.21	0.11	0.08	0.06	84.7	94.5
		雌	尿	1.03	2.52	0.57	0.21	0.05	0.03	0.02	0.02	0.02	4.48	合計 ¹⁾
			糞	0.03	35.9	46.2	7.73	1.11	0.33	0.16	0.10	0.07	91.6	97.4

注) 表中の数値は投与量に対する割合(%)。

¹⁾ 合計値にはケージ洗浄放射能、体内残留放射能を含めた。

投与した放射能の回収率は、93.7%～106%であり、糞中には81.5%～100%、尿中には3.28%～9.29%の放射能が排泄された。投与放射能の排泄は速やかで、投与24時間以内に処理放射能の約80%以上が排泄された。また、単回投与と反復投与に排泄パターンの差は認められなかった。なお、168時間後に動物体内に残留する放射能は処理量の0.44%以下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血漿中濃度；結果の概要を下表に示した。

投与量	性	投 与 後 時 間								
		1	2	3	4	6	8	24	72	168
2.5mg/kg	雄	0.240	0.308	0.313	0.200	0.127	0.091	0.007	0.001	ND
	雌	0.233	0.255	0.244	0.221	0.159	0.123	0.018	0.003	ND
25mg/kg	雄	1.25	2.64	1.99	2.39	1.70	0.948	0.139	0.016	0.003
	雌	1.80	2.29	2.00	1.93	1.30	1.84	0.226	0.030	0.008

注) 表中の数値は、血漿中親化合物換算濃度 (ppm)。 ND : 検出せず。

これらの血漿中濃度から、以下のパラメーターを算出した。

投与量	性	最高血漿中濃度 (C _{max})	最高濃度到達 時間 (t _{max})	半減期 (t _{1/2})	AUC (0~168時間)	AUC (0~∞)
2.5mg/kg	雄	0.313ppm	3.0時間	10.9時間	2.48μg・時間/g	2.50μg・時間/g
	雌	0.255ppm	2.0時間	13.0時間	3.14μg・時間/g	3.19μg・時間/g
25mg/kg	雄	2.64ppm	2.0時間	27.4時間	27.1μg・時間/g	27.3μg・時間/g
	雌	2.29ppm	2.0時間	31.7時間	37.9μg・時間/g	38.3μg・時間/g

最高血漿中濃度は、投与後2~3時間に認められた。血漿中濃度は、投与後24時間までに急速に減衰し、その後は徐々に減少した。

各パラメーターとも各群の雌雄でほぼ同様な値となり、性差は認められなかった。25mg/kg投与群の最高血漿中濃度とAUCは、2.5mg/kg投与群の約10倍となり、半減期も延長されることが認められた。

胆汁排泄；結果の概要を下表に示した。

投与量	性	試料	投 与 後 時 間					合計 ¹⁾
			0-6	6-12	12-24	24-48	累積(0-48)	
2.5 mg/kg	雄	胆汁	38.4			2.64	41.0	合計 ¹⁾ 86.1
		尿	2.16	1.87	1.64	0.51	6.18	
		糞	0.04	18.3	14.8	3.10	36.2	
	雌	胆汁	42.0			1.79	43.8	合計 ¹⁾ 93.6
		尿	1.41	1.18	0.67	0.29	3.55	
		糞	0.07	24.8	15.5	4.21	44.7	
25 mg/kg	雄	胆汁	32.4			3.31	35.7	合計 ¹⁾ 99.6
		尿	0.85	1.43	1.86	0.53	4.68	
		糞	1.01	13.8	36.7	3.81	55.3	
	雌	胆汁	22.8			4.81	27.6	合計 ¹⁾ 98.0
		尿	0.34	0.42	1.18	0.52	2.46	
		糞	2.25	7.72	42.7	12.1	64.8	

注) 表中の数値は投与量に対する割合(%)。

¹⁾ 合計値にはケージ洗浄放射能、体内残留放射能を含めた。

2.5mg/kg投与群の胆汁に投与放射能の約40%が認められ、25mg/kg投与群では約30%が認められたことから、胆汁排泄は本剤の主排泄経路であると考えられた。

[申請者注] 本剤の吸収率は、胆汁、尿及び体内残留放射能の合計から、次表の通り、算出した。

投与量	性	胆汁	尿	体内残留量	吸収率
2.5 mg/kg	雄	41.0%	6.18%	1.91%	49.1%
	雌	43.8%	3.55%	1.23%	49.6%
25 mg/kg	雄	35.7%	4.68%	1.51%	41.9%
	雌	27.6%	2.46%	2.79%	32.9%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

組織分布；結果の概要を下表に示した。なお、排泄試験に用いたラットの組織分布データを投与後 168 時間のデータとした。

[2. 5mg/kg 投与群、単回投与]

組 織 器 官	雄				雌			
	3 時間	6 時間	24 時間	168 時間	2 時間	6 時間	24 時間	168 時間
副 腎	1.88	0.762	0.049	0.002	2.09	1.37	0.109	0.008
	0.02	0.01	<0.005	<0.005	0.03	0.02	<0.005	<0.005
血液	0.359	0.182	0.015	0.004	0.297	0.186	0.023	0.007
	0.52	0.20	0.02	0.01	0.23	0.17	0.03	0.01
骨 (大腿骨)	0.293	0.123	0.008	ND	0.353	0.216	0.019	ND
	0.03	0.01	<0.005	ND	0.04	0.03	<0.005	ND
骨髓 (大腿骨)	0.777	0.358	0.023	ND	1.46	1.01	0.046	ND
	0.01	<0.005	<0.005	ND	0.01	<0.005	<0.005	ND
脳	0.048	0.021	0.003	0.001	0.050	0.032	0.006	0.001
	0.02	0.01	<0.005	<0.005	0.02	0.01	<0.005	<0.005
眼球	0.117	0.059	0.007	<0.0005	0.106	0.073	0.011	0.001
	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪(生殖 器位)	1.55	0.994	0.164	0.009	1.62	1.98	0.441	0.019
	0.54	0.35	0.07	0.01	1.92	2.35	0.65	0.03
心	0.722	0.346	0.045	ND	0.749	0.516	0.059	0.001
	0.10	0.04	0.01	ND	0.09	0.06	0.01	<0.005
腸 管	6.72	2.96	0.178	ND	6.07	2.91	0.161	0.004
	8.03	3.48	0.23	ND	6.34	3.18	0.20	0.01
腸 管 内容物	1.60	3.45	0.003	ND	2.78	7.02	0.006	ND
	18.9	22.0	0.03	ND	28.8	50.0	0.07	ND
腎	0.894	0.436	0.064	0.016	0.778	0.464	0.069	0.028
	0.27	0.14	0.02	0.01	0.23	0.14	0.02	0.01
肝	4.09	1.86	0.240	0.029	2.59	1.74	0.234	0.040
	5.37	2.54	0.48	0.09	2.79	2.09	0.35	0.07
肺	0.412	0.169	0.028	0.003	0.489	0.263	0.030	0.006
	0.09	0.03	0.01	<0.005	0.11	0.06	0.01	<0.005
リンパ節 (腸間膜)	1.13	0.802	0.083	0.005	1.65	1.34	0.104	0.008
	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.05	0.04	<0.005	<0.005
筋肉 (骨格筋)	0.503	0.225	0.017	ND	0.529	0.328	0.030	0.001
	0.30	0.15	0.01	ND	0.25	0.21	0.02	<0.005
卵 巢	—	—	—	—	0.856	0.714	0.089	0.006
	—	—	—	—	0.02	0.02	<0.005	<0.005
脾	1.14	0.735	0.051	0.005	1.59	1.11	0.093	0.007
	0.19	0.13	0.01	<0.005	0.25	0.21	0.01	<0.005
下垂体	0.699	0.271	ND	ND	0.722	0.293	0.027	ND
	<0.005	<0.005	ND	ND	<0.005	<0.005	<0.005	ND
血 漿	0.330	0.157	0.010	ND	0.279	0.181	0.018	<0.0005
	—	—	—	—	—	—	—	—
皮 膚	0.522	0.265	0.063	0.007	0.654	0.453	0.069	0.016
	0.54	0.24	0.05	0.01	0.43	0.31	0.04	0.01
脾	0.608	0.307	0.036	0.001	0.647	0.431	0.043	0.013
	0.06	0.03	<0.005	<0.005	0.06	0.04	<0.005	<0.005
胃	23.9	4.04	0.086	ND	38.4	5.37	0.116	0.004
	5.03	0.82	0.02	ND	7.64	1.04	0.02	<0.005
胃内容物	3.74	6.49	0.219	ND	28.2	3.85	0.983	ND
	12.6	33.1	0.79	ND	5.90	12.3	2.83	ND
精 巢	0.139	0.085	0.009	ND	—	—	—	—
	0.08	0.05	0.01	ND	—	—	—	—
甲状腺 胸 腺上皮小体	0.543	0.254	0.024	ND	0.760	0.426	0.041	ND
	0.04	0.02	<0.005	ND	0.03	0.02	<0.005	ND
膀 胱	0.669	0.503	0.036	ND	0.395	0.438	0.071	0.003
	0.01	0.01	<0.005	ND	<0.005	0.01	<0.005	<0.005
子 宮	—	—	—	—	0.435	0.348	0.044	0.002
	—	—	—	—	0.02	0.03	<0.005	<0.005
カルカス	—	—	—	0.006	—	—	—	0.008
	—	—	—	0.26	—	—	—	0.28
合 計 ¹⁾	52.7	63.4	1.76	0.38	55.2	72.3	4.28	0.43

注) 表中の上段の数値は組織器官中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は投与量に対する割合 (%)。ND：検出せず。 —：試料なし。 ¹⁾ 投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[25mg/kg 投与群、単回投与]

組 織 器 官	雄				雌			
	2時間	6時間	24時間	168時間	2時間	6時間	24時間	168時間
副 腎	22.4	18.0	1.33	0.056	25.4	26.0	3.60	0.068
	0.03	0.02	<0.005	<0.005	0.04	0.03	<0.005	<0.005
血液	2.70	2.16	0.264	0.032	2.51	2.58	0.494	0.047
	0.33	0.24	0.03	0.01	0.25	0.22	0.05	0.01
骨 (大腿骨)	3.26	2.86	0.226	ND	3.43	4.67	0.732	0.003
	0.04	0.03	<0.005	ND	0.04	0.06	0.01	<0.005
骨髓 (大腿骨)	11.7	9.47	0.608	0.017	18.9	30.5	3.41	0.072
	0.01	0.01	<0.005	<0.005	0.01	0.02	<0.005	<0.005
脳	0.963	0.677	0.083	0.007	0.939	1.08	0.171	0.014
	0.04	0.02	<0.005	<0.005	0.03	0.04	0.01	<0.005
眼球	1.52	1.16	0.128	0.007	1.34	1.47	0.235	0.010
	0.01	0.01	<0.005	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
脂肪(生殖 器附近)	20.4	31.9	9.21	0.114	14.4	33.7	13.9	0.238
	0.80	1.07	0.33	0.01	1.67	4.28	2.08	0.04
心	9.94	6.98	0.698	0.045	10.1	11.2	1.47	0.057
	0.13	0.09	0.01	<0.005	0.14	0.13	0.02	<0.005
腸 管	59.3	35.7	2.30	0.018	57.8	36.3	5.94	0.035
	6.98	4.23	0.33	<0.005	6.22	3.71	0.70	0.01
腸 管 内容物	45.1	78.4	5.83	0.016	43.4	51.1	12.9	0.019
	31.6	50.3	7.61	0.03	32.4	41.3	14.5	0.03
腎	15.1	10.4	1.41	0.145	13.7	14.3	2.30	0.188
	0.49	0.34	0.05	0.01	0.40	0.42	0.07	0.01
肝	48.5	32.8	4.51	0.274	48.1	35.0	5.31	0.310
	6.40	4.32	0.90	0.06	5.10	3.82	0.76	0.06
肺	9.64	7.16	0.608	0.032	10.2	10.9	1.51	0.048
	0.18	0.13	0.01	<0.005	0.22	0.22	0.03	<0.005
リンパ節 (腸間膜)	20.2	19.5	2.28	0.058	17.5	27.2	4.36	0.067
	0.06	0.06	<0.005	<0.005	0.06	0.09	0.01	<0.005
筋 肉 (骨格筋)	5.36	5.23	0.543	ND	4.87	7.99	1.06	0.020
	0.27	0.31	0.03	ND	0.27	0.50	0.05	<0.005
卵 巢	—	—	—	—	9.75	15.9	3.18	0.059
	—	—	—	—	0.03	0.04	0.01	<0.005
脾	19.5	14.8	1.40	0.035	22.7	22.6	3.59	0.065
	0.36	0.27	0.02	<0.005	0.39	0.38	0.07	<0.005
下垂体	9.35	4.92	0.359	ND	9.30	8.39	1.11	0.019
	<0.005	<0.005	<0.005	ND	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
血 漿	3.09	2.27	0.173	0.001	2.98	2.87	0.441	0.005
	—	—	—	—	—	—	—	—
皮 膚	5.90	6.24	1.40	0.056	4.42	7.65	2.42	0.197
	0.63	0.41	0.12	0.01	0.33	0.48	0.20	0.02
脾	6.95	5.07	0.477	0.049	7.71	8.12	1.21	0.086
	0.07	0.05	<0.005	<0.005	0.08	0.07	0.01	<0.005
胃	217	18.9	0.989	0.023	164	30.4	2.35	0.039
	4.66	0.39	0.02	<0.005	3.45	0.62	0.05	<0.005
胃内容物	40.8	4.60	0.203	ND	41.0	8.54	0.133	ND
	10.3	2.78	0.08	ND	12.0	2.31	0.04	ND
精 巢	2.13	2.01	0.168	ND	—	—	—	—
	0.12	0.11	0.01	ND	—	—	—	—
甲状腺胸 腺上皮小体	7.82	5.66	0.568	ND	8.97	12.2	1.58	0.008
	0.06	0.04	<0.005	ND	0.05	0.07	0.01	<0.005
膀 胱	5.10	7.21	1.29	0.028	3.86	6.18	1.05	0.052
	0.01	0.01	<0.005	<0.005	0.01	0.01	<0.005	<0.005
子 宮	—	—	—	—	4.38	6.50	1.63	0.018
	—	—	—	—	0.03	0.04	0.01	<0.005
カルカス	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	0.23	—	—	—	0.26
合 計 ¹⁾	63.6	65.2	9.57	0.36	63.3	58.9	18.7	0.43

注) 表中の上段の数値は組織器官中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は投与量に対する割合 (%)。

ND: 検出せず。 —: 試料なし。 ¹⁾ 投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[2.5mg/kg 投与群、反復投与]

組 織 器 官	雄	雌
	168 時間	168 時間
副 腎	ND	0.008
	ND	<0.005
血液	0.004	0.007
	—	—
骨 (大腿骨)	ND	ND
	ND	ND
骨髓 (大腿骨)	ND	ND
	ND	ND
脳	ND	ND
	ND	ND
眼球	ND	<0.005
	ND	<0.005
脂肪(生殖 器部位)	0.008	0.019
	<0.005	0.01
心	ND	0.003
	ND	<0.005
腸 管	ND	ND
	ND	ND
腸 管 内容物	0.002	0.003
	0.02	0.03
腎	0.019	0.023
	0.01	0.01
肝	0.036	0.041
	0.08	0.07
肺	0.003	0.006
	<0.005	<0.005
リンパ節 (腸間膜)	0.001	0.009
	<0.005	<0.005
筋 肉 (骨格筋)	ND	ND
	ND	ND
卵 巢	—	0.004
	—	<0.005
脾	ND	ND
	ND	ND
下垂体	ND	ND
	ND	ND
血 漿	ND	<0.005
	—	—
皮 膚	0.007	0.015
	0.01	0.01
脾	ND	0.011
	ND	<0.005
胃	0.001	0.004
	<0.005	<0.005
胃内容物	ND	ND
	ND	ND
精 巢	<0.0005	—
	<0.005	—
甲状腺胸 腺上皮小体	ND	0.004
	ND	<0.005
膀 胱	ND	ND
	ND	ND
子 宮	—	0.002
	—	<0.005
カルカス	0.007	0.008
	0.25	0.29
合 計 ¹⁾	0.37	0.44

注) 表中の上段の数値は組織器官中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は投与量に対する割合 (%)。
 ND : 検出せず。 — : 試料なし。 ¹⁾ 投与量に対する割合 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

単回投与では、両投与群とも投与後 2～6 時間では、消化管及び肝の放射能濃度が最も高く、次いで副腎、腎、脾、リンパ節及び脂肪の放射能濃度が高いことが認められた。投与後 24 時間では、全ての組織器官で放射能濃度は急速に低下し、投与後 168 時間では更に低下が進み放射能が検出されない組織器官が認められた。

反復投与群の投与後 168 時間における組織器官の放射能濃度は、単回投与群とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性は認められないと考えられた。

代 謝；結果の概要を下表に示した。

[糞及び尿－排泄試験]

	投与量、回数 性	2.5mg/kg、単回		25mg/kg、単回		2.5mg/kg、反復	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
糞							
	M. A ₄ [①]	ND	ND	30.99	37.38	ND	ND
	小 計						
尿							
	小 計						
糞尿中合計							

注) 表中の数値は投与量に対する割合 (%)。 ND：検出せず。

糞抽出物の放射能分布パターンは、2.5mg/kg 投与群雌雄における単回投与と反復投与でほぼ同様であった。

各群の中性抽出物に代謝物として、

が認められ、25mg/kg 投与群では処理量の約 30～40%を占める未変化の親化合物 [①] が認められた。また、酸性及び水溶性抽出物には、多数の微量代謝物が存在することが認められた。これらの代謝物を対象にプロテアーゼ、グルクロニダーゼ及び酸処理を行ったが、変化は認められなかった。また、2.5mg/kg 反復投与群の雌の抽出残渣をプロテアーゼ処理したところ、投与放射能の 4.1%が遊離した。

尿の主代謝物として

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

認められた。

また、

尿をプロテアーゼ、グルクロニダーゼ及び酸処理したが、変化は認められなかった。

[胆汁－胆汁排泄試験]

投与量 投与後時間 性	2.5mg/kg				25mg/kg			
	0～24時間		24～48時間		0～24時間		24～48時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
M. A ₄ [①]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁合計								

注) 表中の数値は投与量に対する割合(%)。 ND: 検出せず。

胆汁抽出物の放射能分布パターンは、投与量及び雌雄にかかわらず、採取した各時点でほぼ同様であり、胆汁中放射能の約35～45%が水溶性分画に認められた。

中性抽出物に認められた代謝物は糞中代謝物と同様であったが、未変化の親化合物 [①] は認められなかった。また、酸性及び水溶性抽出物には、多数の微量代謝物が存在することが認められた。これらの代謝物を対象にプロテアーゼ、グルクロニダーゼ及び酸処理を行ったところ、

されていることが示唆された。

糞及び胆汁の代謝物を比較すると、低用量群では糞及び胆汁とも親化合物 M. A₄ [①] は認められなかった。しかし、高用量群の糞では M. A₄ [①] が主排泄物であったが、高用量群の胆汁には M. A₄ [①] は認められなかった。また、尿中に M. A₄ [①] は検出されなかった。このように、両投与群の胆汁及び尿に M. A₄ [①] が検出されなかったことは、吸収された全ての M. A₄ [①] が代謝されたことを示している。低用量群の糞には M. A₄ [①] が検出されていないことから、腸管における化学的分解、微生物分解などにより、M. A₄ [①] が完全に変換されたと考えられる。高用量群の糞には、投与量の約30～40%の M. A₄ [①] が検出されており、吸収されなかった M. A₄ [①] の腸管における変換に係わる経路が飽和状態であったことが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

[肝一組織分布試験]

投与量 投与後時間 性	2.5mg/kg						25mg/kg					
	3 雄	2 雌	6 雄	6 雌	24 雄	24 雌	2 雄	2 雌	6 雄	6 雌	24 雄	24 雌
メタノール抽出												
M. A ₄ [①]	0.057 1.38	0.069 2.68	ND	ND	—	—	7.803 16.09	8.879 18.46	0.903 2.75	1.069 3.05	ND	ND
肝合計												

注) 表中の上段の数値は肝中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は肝中放射能に対する割合 (%)。
 ND: 検出せず。 —: 試料中の放射エネルギーが低く、分析できず。

肝における主代謝物として、

が認められた。2.5mg/kg 投与群の投与後2～3時間、25mg/kg 投与群の投与後2及び6時間の肝には、未変化の親化合物 [①] が認められた。この他に、
 であると同定できた。なお、
 高い極性を示す多数の微量代謝物が、抽出物中に存在することも認められた。
 また、両投与群の雌の肝抽出残渣をプロテアーゼ処理したところ、肝中放射能の3.7～19.0%が遊離し、投与後時間の経過と共に遊離する割合が増加した。
 これらの成分は極性が高いことを確認した。

[腎一組織分布試験]

投与量 投与後時間 性	2.5mg/kg						25mg/kg					
	3 雄	2 雌	6 雄	6 雌	24 雄	24 雌	2 雄	2 雌	6 雄	6 雌	24 雄	24 雌
メタノール抽出												
M. A ₄ [①]	ND	ND	ND	ND	—	—	3.039 20.1	1.805 13.2	0.435 4.18	0.806 5.64	—	—
腎合計												

注) 表中の上段の数値は腎中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は腎中放射能に対する割合 (%)。
 ND: 検出せず。 —: 試料中の放射エネルギーが低く、分析できず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

腎における主代謝物として、

が認められた。25mg/kg 投与群の投与後 2 及び 6 時間の肝には、未変化の親化合物 [①] が認められた。

また、25mg/kg 投与群の雌の腎抽出残渣をプロテアーゼ処理したところ、腎中放射能の 2.3~8.9% が遊離し、投与後時間の経過と共に遊離する割合が増加した。これらの成分は極性が高いことを確認した。

[血漿-組織分布試験]

投与量	2.5mg/kg						25mg/kg					
	3	2	6	6	24	24	2	2	6	6	24	24
投与後時間 性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アセト/メタノール抽出												
M. A ₄ [①]	ND	ND	ND	ND	—	—	0.202 6.55	0.308 10.34	0.138 6.06	ND	—	—
血漿合計												

注) 表中の上段の数値は血漿中親化合物換算濃度 (ppm)、下段は血漿中放射能に対する割合 (%)。

ND: 検出せず。 —: 試料中の放射エネルギーが低く、分析できず。

血漿における主代謝物として、

が認められた。25mg/kg 投与群の投与後 2 及び 6 時間の肝には、未変化の親化合物 [①] が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

M. A₄のラットにおける代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。