

（案）

農薬評価書

スピノサド

2009年8月21日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) 動物体内運命試験 (^{14}C -スピノシン A)	10
(2) 生体内蓄積性 (^{14}C -スピノシン A)	13
(3) 動物体内運命試験 (^{14}C -スピノシン D)	14
2. 植物体内運命試験	15
(1) 水稻 (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)	15
(2) キャベツ (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)	16
(3) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 (^{14}C -スピノシン A)	16
(4) かぶ (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)	17
(5) りんご (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)	18
3. 土壌中運命試験	19
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	19
(2) 好氣的土壌中運命試験	20
(3) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	21
(3) 水中光分解試験 (自然水)	22
5. 土壌残留試験	22
6. 作物残留試験	23

1	7. 一般薬理試験	24
2	8. 急性毒性試験	25
3	(1) 急性毒性試験（ラット）	25
4	(2) 急性神経毒性試験（ラット）	26
5	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
6	10. 亜急性毒性試験	26
7	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	26
8	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	27
9	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	29
10	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	31
11	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
12	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	32
13	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	33
14	(3) 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	34
15	(4) 18 カ月間発がん性試験（マウス）（補足試験）	36
16	12. 生殖発生毒性試験	37
17	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	37
18	(2) 発生毒性試験（ラット）	39
19	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	39
20	13. 遺伝毒性試験	40
21	14. その他の試験	41
22	(1) スピノシン A 及び D の毒性比較試験（ラット）	41
23	(2) 28 日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）	42
24		
25	Ⅲ. 食品健康影響評価	44
26		
27	・別紙 1：代謝物/分解物略称	47
28	・別紙 2：検査値等略称	50
29	・別紙 3：作物残留試験成績	51
30	・別紙 4：推定摂取量	55
31	・参照	56
32		
33		

1 <審議の経緯>

1999 年 4 月 19 日 初回農薬登録
2004 年 12 月 10 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準設定依頼（適用拡大：トマト）
2004 年 12 月 10 日 インポートトレランス申請（米、小麦、大麦及びとうもろ
こし）
2004 年 12 月 22 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発食安第 1222001 号）
2004 年 12 月 24 日 関係書類の接受（参照 1～55）
2005 年 1 月 6 日 第 76 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 56）
2005 年 3 月 2 日 第 25 回農薬専門調査会（参照 57）
2005 年 11 月 7 日 追加資料受理（参照 58）
2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 59）
2006 年 7 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて追加要請（厚生労働省発食安第 0718006 号）、関係
書類の接受（参照 60）
2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 61）
2006 年 10 月 4 日 第 5 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 62）
2007 年 11 月 20 日 追加資料受理（参照 63）
2008 年 3 月 5 日 第 20 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 64）
2009 年 3 月 30 日 第 49 回農薬専門調査会幹事会（参照 65）
2009 年 7 月 21 日 第 53 回農薬専門調査会幹事会（参照 66）
2009 年 8 月 21 日 第 54 回農薬専門調査会幹事会（参照 67）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2006 年 6 月 30 日まで）	（2006 年 12 月 20 日まで）	（2009 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2006年3月31日まで）

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

*：2005年10月1日から

3

（2007年3月31日まで）

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

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友恵
林 真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	*：2007年4月11日から
小林裕子	西川秋佳**	**：2007年4月25日から
三枝順三	布柴達男	***：2007年6月30日まで
		****：2007年7月1日から

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	*：2009年1月19日まで
三枝順三***	根本信雄	**：2009年4月10日から
		***：2009年4月28日から

要 約

1 土壌放線菌（*Saccharopolyspora spinosa*）由来マクロライド系殺虫剤である
2 スピノサド（スピノシン A とスピノシン D の混合物、CAS No. 168316-95-8
3 [131929-60-7 + 131929-63-0]）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響
4 評価を実施した。

5 評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、キ
6 ャベツ、かぶ及びりんご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性
7 毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、
8 慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラッ
9 ト）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

10 試験結果から、スピノサド投与による影響は、主にリン脂質症と考えられる臓
11 器及び組織の空胞化あった。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつ
12 た。

13 各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん
14 性併合試験の 2.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数
15 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：スピノサド

7 英名：spinosad (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

12 <スピノシン A>

13 (2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*
14 -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6
15 -テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ) -9-エチル
16 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-ヘキサデカヒドロ-14
17 -メチル-1*H*-8-オキサシクロドデカ[*b*]*as*-インダセン-7,15-ジオン

18 <スピノシン D>

19 (2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*
20 -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ) -13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6
21 -テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ) -9-エチル
22 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-ヘキサデカヒドロ-4,14
23 -ジメチル-1*H*-8-オキサシクロドデカ[*b*]*as*-インダセン-7,15-ジオン

25 英名：mixture of spinosyn A and spinosyn D

26 <spinosyn A>

27 (2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*
28 -methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6
29 -tetradecoxy- β -D-erythroxyranosyloxy)-9-ethyl
30 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-14
31 -methyl-1*H*-8-oxacyclododeca[*b*]*as*-indacene-7,15-dione

32 <spinosyn D>

33 (2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*
34 -methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6
35 -tetradecoxy- β -D-erythroxyranosyloxy)-9-ethyl
36 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-4,14
37 -dimethyl-1*H*-8-oxacyclododeca[*b*]*as*-indacene-7,15-dione

CAS (No. 168316-95-8 [131929-60-7 + 131929-63-0])

和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-
-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*)-5
-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-6-メチル-2*H*ピラン-2-イル]オキシ]-9
-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-テトラデカヒドロ
-14-メチル-1*H-as*-インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-
-メチル- α -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*)-5
-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-6-メチル-2*H*ピラン-2-イル]オキシ]-9
-エチル-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-テトラデカヒドロ-4,14
-ジメチル-1*H-as*-インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

英名：mixture with spinosynA and spinosyn D

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-[(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-
-methyl- α -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*)-5
-(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*pyran-2-yl]oxy]-9
-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro
-14-methyl-1*H-as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-[(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-
-methyl- α -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*)-5
-(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*pyran-2-yl]oxy]-9
-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro-4,14
-dimethyl-1*H-as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

4. 分子式

スピノシン A : C₄₁H₆₅NO₁₀

スピノシン D : C₄₂H₆₇NO₁₀

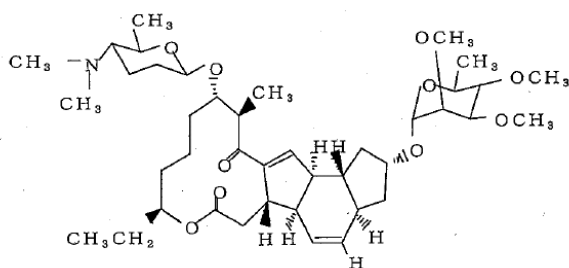
5. 分子量

スピノシン A : 731.98

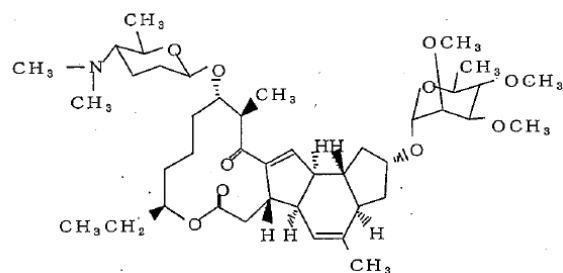
スピノシン D : 746.00

6. 構造式

スピノシン A



スピノシン D



7. 開発の経緯

スピノサドは、1985 年にダウ・エランコ社（現ダウ・アグロサイエンス社）により開発されたマクロライド系の殺虫剤であり、抗菌活性はない。作用機構は明らかではないが、ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化に關与する働きや GABA 受容体の機能に影響し、昆虫の神経伝達系に關与し、不随意筋の収縮を引き起こし体の痙攣と共に衰弱させ、最終的に死に至らしめると考えられている。

スピノサドは、スピノシン A 及び D の混合物で、原体中にはそれぞれ 72% 及び 4% 以上（2 成分の合計で 82% 以上）含まれる。米国等 34 カ国で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では 1999 年に果実、茶、野菜等を対象に初めて登録された。

2004 年には、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請（トマト）及びインポートトレランス申請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1～4）は、スピノシン A のアグリコン環を ^{14}C で均一に標識したもの（ ^{14}C -スピノシン A）及びスピノシン D のアグリコン環を ^{14}C で均一に標識したもの（ ^{14}C -スピノシン D）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はスピノシン A またはスピノシン D に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）動物体内運命試験（ ^{14}C -スピノシン A）

Fischer ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に ^{14}C -スピノシン A を 10 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 100 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回強制経口投与、または低用量反復投与¹し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

投与された ^{14}C -スピノシン A は速やかに吸収され、最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は低用量群では雌雄とも 1 時間、高用量群では雄で 6 時間、雌で 2 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)		10		100	
性別		雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)		1	1	6	2
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)		0.84	0.57	4.73	3.89
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	0.52	0.59	5.53	3.48
	β 相	9.67	9.60	22.6	21.8

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁中、尿中及び呼気中排泄率、組織及びカーカスの合計から、スピノサドの吸収率は低用量群で 69.6～71.0%、高用量群で 70.6～72.1%であった。（参照 2）

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。（参照 2）

¹ 非標識スピノシン A を 14 日間反復強制投与した後、 ^{14}C -スピノシン A を低用量単回強制経口投与。

1 表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与条件	性別	C _{max} 時付近*	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(131)、十二指腸(52.8)、肝臓(29.4)、肺(21.4)、副腎(12.9)、甲状腺(12.3)、リンパ節(9.58)、腎臓(9.05)、脾臓(7.42)、腎周囲脂肪(4.22)、心臓(3.88)、胸腺(3.44)、皮膚(1.77)、骨(1.70)、カーカス(1.31)、骨格筋(0.763)、血液(0.406)	すべて 0.6 未満
	雌	胃腸管(87.2)、肝臓(38.1)、十二指腸(29.1)、肺(28.4)、副腎(17.1)、リンパ節(12.1)、腎臓(11.2)、脾臓(9.36)、腎周囲脂肪(8.44)、甲状腺(8.29)、皮膚(2.25)、骨(1.92)、カーカス(1.44)、骨格筋(0.864)、血液(0.441)	すべて 0.7 未満
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(706)、リンパ節(370)、副腎(269)、腎周囲脂肪(265)、肺(257)、肝臓(148)、甲状腺(134)、胸腺(113)、腎臓(100)、脾臓(98.0)、十二指腸(72.3)、皮膚(68.7)、カーカス(49.8)、骨(43.1)、心(37.6)、骨格筋(31.6)、生殖腺(13.6)、血液(4.47)	腎周囲脂肪(13.2)、甲状腺(7.42)、リンパ節(7.19)、腎臓(7.10)、副腎(3.10)、胃腸管(2.21)、肝臓(2.00)、カーカス(1.48)、皮膚(1.34)、肺(1.13)、胸腺(1.08)、脾臓(1.05)、その他(1.00 未満)
	雌	胃腸管(986)、甲状腺(963)、肝臓(318)、肺(241)、リンパ節(216)、副腎(206)、腎周囲脂肪(181)、十二指腸(164)、生殖腺(121)、腎臓(116)、脾臓(88.4)、胸腺(68.8)、カーカス(58.1)、心(47.3)、皮膚(24.6)、骨格筋(14.9)、血液(4.46)	腎周囲脂肪(41.0)、甲状腺(14.2)、腎臓(9.51)、リンパ節(7.78)、胃腸管(5.97)、生殖腺(5.97)、副腎(4.40)、カーカス(3.48)、脾臓(2.89)、肝臓(2.79)、肺(2.37)、胸腺(1.95)、骨格筋(1.91)、その他(1.00 未満)
10 mg/kg 体重 (反復)	雄	胃腸管(118)、肝臓(36.9)、肺(29.3)、十二指腸(16.5)、副腎(16.0)、リンパ節(15.5)、腎臓(12.7)、脾臓(10.7)、腎周囲脂肪(8.50)、胸腺(6.08)、カーカス(2.32)、骨(2.21)、皮膚(1.84)、骨格筋(1.46)、甲状腺(0.709)、血液(0.615)	すべて 0.4 未満
	雌	胃腸管(102)、肝臓(42.4)、肺(40.6)、副腎(25.2)、リンパ節(23.0)、腎臓(18.2)、十二指腸(16.6)、脾臓(14.1)、腎周囲脂肪(14.0)、生殖腺(9.56)、胸腺(7.66)、カーカス(3.16)、骨(2.74)、皮膚(2.74)、骨格筋(1.85)、甲状腺(0.827)、血液(0.653)	すべて 0.4 未満

2 注) 胃腸管は内容物を含む。 *：雄で投与 6 時間後、雌で投与 2 時間後。

3 ③ 代謝物同定・定量

4 投与後 12 時間の尿、投与後 24 時間の糞及び投与後 6～8 時間の胆汁にお
5 ける代謝物は表 3 に示されている。6 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、L（親化合物のグルタチオン抱合体）、
7 O 及び P（ともに O-脱メチル化スピノシン A のグルタチオン抱合体）であ
8 った。親化合物は尿中で総投与放射能（TAR）の 0.04～0.4%、糞中で 5.3～
9 6.4%TAR、胆汁中で 1.1%TAR 以下であった。
10

1 表 3 尿、糞及び胆汁における代謝物（%TAR）

投与量	試料	スピノシン A	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.04~0.1	O+P(1.0~1.5)、M+N(0.6~0.7)、L(0.3~0.4)、 J+K(0.3)、XA(0.1~0.2)、B(0.1)
	糞	6.1~6.3	Q(12.5~13.7)、O+P(10.1~11.5)、R(雄 11.7、 雌 N.D.)、H(雄 N.D.、雌 11.0)、J+K(10.9~8.4)、 L(1.3~6.7)
	胆汁	雄：1.1 雌：N.D.	L(雄:5.2,雌:N.D.)、O+P(1.8~5.9)
100 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.1~0.4	O+P(0.4~1.0)、L(0.8~1.0)、J+K(0.2)、 M+N(0.1~0.2)、XA(0.1~0.2)、B(0.1~0.2)
	糞	5.4~6.4	Q(8.3~11.2)、R(4.0~9.6)、L(4.6~9.3)、O+P(2.1 ~7.6)、J+K(1.1~5.2)
	胆汁	N.D.	L(2.5~3.5)、O+P(1.4~2.4)
10 mg/kg 体重 (反復)	尿	0.1~0.2	O+P(1.0~1.8)、M+N(0.5~0.7)、J+K(0.5)、 L(0.3~0.5)、B(0.1)、XA(0.1~0.2)
	糞	5.3~5.9	H(11.4~18.6)、Q(14.1~15.2)、O+P(8.4~ 16.6)、J+K(8.5~14.3)、その他(3.3 未満)

2 N.D.：検出されず

3 腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物は表 4 に示されている。

4 C_{max} 時の各組織中の主要成分は親化合物、代謝物 B 及び J であった。他
5 に、肝臓では L、O 及び C、甲状腺では F 及び G が認められた。

7 表 4 腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物（%TAR）

投与量	試料	C _{max} *時		1/2C _{max} *時	
		親化合物	代謝物	親化合物	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.3-0.6	B+J(0.3-0.4)	0.02-0.1	B+J(0.1-0.4)、
	肝臓	4.0-6.0	B+J(3.0-3.4)、 O(0.5-1.7)、L(0.6-0.8)、 C(0.1-0.3)	N.D.-0.4	B+J(0.5-1.3)、O(0.2-0.4)、 L(≤0.06)、C(≤0.1)
	肺	0.5-1.0	B+J(0.6)	0.2	B+J(0.2-1.0)
	血漿	0.02-0.03	B+J(0.02-0.03)	N.D.	B+J(0.01-0.03)
	甲状腺	0.01	B+J(<0.01)、 F+G(≤0.01)	N.D.-<0.01	B+J(<0.01)、F+G(≤0.01)
100 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.3-0.9	B+J(0.2-0.4)	0.1	B+J(0.1-0.2)
	肝臓	1.7-10.0	B+J(2.0-2.3)、 O(0.2-0.5)、L(0.3-0.8)、 C(0.1)	0.3-0.4	B+J(0.6-0.7)、O(0.2-0.4)、 L(0.1)、C(0.03-0.04)
	肺	0.5-1.3	B+J(0.4-0.6)	0.1-0.2	B+J(0.3-0.4)
	血漿	0.01-0.05	B+J(0.01)	0.01	B+J(0.01)
	甲状腺	0.01	F+G(<0.01)	<0.01	B+J(<0.01)、F+G(<0.01)

9 * (C_{max})：低用量群：1 時間、高用量群雄：6 時間、雌：2 時間10 ** (1/2C_{max})：低用量群雄：6 時間、雌：12 時間、高用量群雄：12 時間、雌：24 時間

11 N.D.：検出されず

^{14}C -スピノシン A の吸収、排泄経路、排泄率及び代謝に性差は認められなかった。反復投与後の運命は単回投与後と差がなかった。（参照 2）

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄は、低用量群でそれぞれ 81.7～83.6 及び 7.9～9.7%TAR、高用量群でそれぞれ 81.6～85.3TAR 及び 7.3～9.7%TAR、反復投与群でそれぞれ 82.3～86.9 及び 6.7～7.8%TAR であった。（参照 2）

b. 胆汁中排泄

投与後 24 時間の胆汁中排泄は、低用量群で 38.3～44.1%TAR、高用量群で 40.7～41.1%TAR であった。（参照 2）

（2）生体内蓄積性（ ^{14}C -スピノシン A）

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -スピノシン A を低用量で 3 または 7 日間、強制経口投与し、生体内蓄積性について検討された。

3 または 7 日間投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

いずれの投与群も、主な排泄経路は糞中であつた。最終投与後 7 日間の糞中に 80.1～87.3%TAR、尿中に 4.9～5.9%TAR が排泄され、単回投与試験の結果とほぼ同程度であつた。投与回数の影響は認められなかった。

放射能濃度が最も高かった組織は、3 及び 7 日間投与群ともに、最終投与 1 日後の胃腸管（それぞれ 24.6 $\mu\text{g/g}$ 及び 20.3 $\mu\text{g/g}$ ）であつた。最終投与 1 日後の腎周辺脂肪は、7 日間投与群（5.46 $\mu\text{g/g}$ ）が 3 日間投与群（2.93 $\mu\text{g/g}$ ）の約 2 倍であつた。

いずれも場合においても消失は速やかであつたが、その中では甲状腺、腎臓及び脾臓での消失が緩やかであつた。（参照 3）

1 表 5 3 または 7 日間投与後の主要組織の残留放射能濃度 (μg /g)

投与群	投与後日数	組織名 (放射能濃度)
3 日間 投与	1 日	胃腸管(24.6)、リンパ節(3.08)、腎周辺脂肪(2.93)、肺(2.37)、 甲状腺(2.22)、腎臓(2.05)、副腎(2.00)、肝臓(1.99)
	7 日	腎臓(0.570)、甲状腺(0.422)、腎周辺脂肪(0.353)、骨(0.301)、 心臓(0.139)、リンパ節(0.116)
7 日間 投与	1 日	胃腸管(20.3)、腎周辺脂肪(5.46)、腎臓(4.90)、リンパ節 (4.11)、肺(3.81)、肝臓(2.81)、甲状腺(2.02)、副腎(1.89)、 脾臓(1.76)
	7 日	下垂体(2.04)、甲状腺(1.12)、腎臓(1.08)、腎周辺脂肪 (0.589)、肝臓(0.518)、脾臓(0.277)、リンパ節(0.240)、副 腎(0.238)
	14 日	甲状腺(0.850)、腎臓(0.350)、脾臓(0.256)、肝臓(0.205)、 腎周辺脂肪(0.163)、副腎(0.161)、リンパ節(0.152)
	21 日	甲状腺(0.433)、腎臓(0.149)、副腎(0.115)、肝臓(0.114)、 脾臓(0.109)、腎周辺脂肪(0.101)

2
3 (3) 動物体内運命試験 (¹⁴C-スピノシン D)

4 Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-スピノシン D を高用量で単回強
5 制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

6 投与後 168 時間の糞及び尿中排泄はそれぞれ 83.8～92.5 及び 2.8～
7 5.0%TAR であった。投与後 24 時間の胆汁中排泄は 35.7%TAR であり、吸
8 収率は 60.5% であった。また、投与後 24 時間の糞及び尿中に 71.1～
9 75.6%TAR が排泄されたことから、速やかに排泄されることが示唆された。
10 性差は認められなかった。

11 主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

12
13 表 6 主要組織における残留放射能濃度 (μg /g)

投与群	性別	投与 168 時間後
100 mg/kg 体重 単回	雄	腎周囲脂肪(11.1)、リンパ節(3.12)、腎臓(2.62)、肝臓(1.80)、胃腸管(1.61)、 脾臓(0.702)、カーカス(0.642)、皮膚(0.523)、肺(0.492)、胸腺(0.401)
	雌	腎周囲脂肪(10.7)、卵巣(3.03)、腎臓(2.03)、リンパ節(1.98)、胃腸管(1.57)、 肺(1.12)、肝臓(1.06)、カーカス(0.531)、脾臓(0.504)、筋肉(0.494)

14 投与後 12 時間の尿、投与後 24 時間の糞及び投与後 2～4 時間または投与
15 後 6～8 時間の胆汁における代謝物は表 7 に示されている。

16 糞中の主要代謝物は、腸内細菌によりグルタチオン抱合体から生成されたと
17 考えられる W と推定された。尿及び糞中では、親化合物の他、U (N-脱メ
18 チル化スピノシン D のグルタチオン抱合体) が認められた。胆汁中の主要代
19 謝物は T (スピノシン D のグルタチオン抱合体) 及び U であった。

20 スピノシン D とスピノシン A の吸収、排泄経路、排泄率及び代謝は類似し
21

ていた。（参照 4、5）

表 7 尿、糞及び胆汁中における代謝物（%TAR）

投与群	試料		スピノシン D	代謝物
100 mg/kg 体重 単回	尿		0.03～0.04	T(0.99～1.02)、U(0.37)
	糞		34.5～35.2	W(9.09～11.6)、T(6.56～7.99)、U(2.86～3.18)、M(3.00～3.11)、E(0.44～0.47)
	胆汁	2～4 時間	0.03	T(6.81)、U(1.35)
		6～8 時間	0.01	T(2.16)、U(1.05)

2. 植物体内運命試験

（1）水稻（¹⁴C-スピノシン A 及び ¹⁴C-スピノシン D）

¹⁴C-スピノシン A または ¹⁴C-スピノシン D を、200 g ai/ha となるように水稻（品種：Japonica M202）の苗を移植する前の植穴部に処理し、処理 1、2、7、15 及び 28 日後ならびに穂ばらみ期（65 日後）及び収穫期（119 日後）に試料（田面水、茎葉部あるいは穀粒、稲わら）を採取し、植物体内運命試験が実施された。

¹⁴C-スピノシン A 及び D は、土壌から根を経由して吸収され、植物地上部へ移行した。処理 65 日後の茎葉部の総残留放射能濃度は、¹⁴C-スピノシン A 及び D 処理区でそれぞれ 0.219 及び 0.159 mg/kg であった。穀粒への移行は少なく、¹⁴C-スピノシン A 処理で 0.02 mg/kg、¹⁴C-スピノシン D 処理では検出限界未満であった。その大部分はもみ殻（¹⁴C-スピノシン A 処理：0.06 mg/kg、¹⁴C-スピノシン D 処理：0.02 mg/kg）に存在し、玄米への残留は定量限界（0.004 mg/kg）未満であった。

処理 7 日後の主要成分は、スピノシン A 及び D、代謝物 B 及び E（スピノシン B/D）であり、合計で総残留放射能（TRR）の約 70% であった。これらは、処理 65 日後の茎葉部では 16～33%TRR に減少し、残りの総残留放射能のすべてが極性及び非抽出残留物であった。収穫期の稲わらでは、¹⁴C-スピノシン A 処理区で 0.604 mg/kg、¹⁴C-スピノシン D 処理区で 0.282 mg/kg であった。もみ殻中の残留物のパターンは、稲わらと類似していた。

玄米中には、スピノサドの基本骨格を有する残留物は認められなかった。水稻におけるスピノシン A 及び D の主要代謝経路は、N-ホルミル中間体を経由した N-脱メチル化によりそれぞれ代謝物 B 及び E が生成し、次いで、マクロライド環が開裂し、より極性の高い残留成分が生成して、最後に酸洗浄剤線維質（ADF）画分と関連する様々な非抽出成分となったと考えられた。

田面水の総残留放射能濃度は、処理 2 日後に最高（¹⁴C-スピノシン A：0.28 mg/L、¹⁴C-スピノシン D：0.13 mg/L）となり、処理 28 日後にはそれぞれ 0.01 mg/L 以下となった。（参照 6、7、63）

1 **（２）キャベツ（¹⁴C-スピノシン A 及び ¹⁴C-スピノシン D）**

2 ¹⁴C-スピノシン A または ¹⁴C-スピノシン D をそれぞれ 1,550 g ai/ha と
3 るようにキャベツ（品種：Brassica oleracea var.Wakamine）に散布し、処
4 理直後、処理 3、10、19 及び 34 日後の茎葉（上/下）部、根部あるいは結球
5 部を試料として、植物体内運命試験が実施された。

6 葉における総残留放射能濃度は、¹⁴C-スピノシン A 散布区の処理直後では
7 29.4～74.4 mg /kg であったが、処理 34 日後には 0.727～0.778 mg/kg に減
8 衰した。また、¹⁴C-スピノシン D 散布区の処理直後では 52.3～89.1 mg/kg
9 であったが、処理 34 日後には 0.717～0.891 mg/kg に減衰した。¹⁴C-スピノ
10 シン A 及び D 散布区の処理 34 日後では、下葉から 2.04～2.48 mg/kg、結球
11 部から 0.030～0.037 mg/kg 以下、根部から 0.2～0.4 mg/kg の残留放射能が
12 検出された。

13 処理直後、スピノシン A 及び D は 40.6～48.0%TRR に減少し、代謝物 B
14 及び E がそれぞれ 19.1～19.9%TRR を占めた。B 及び E は、処理 3 日後に
15 はそれぞれ 10.2～13.4 及び 12.5～15.2%TRR、処理 10 日後にはそれぞれ 2.3
16 ～5.3 及び 10.4～6.2%TRR、処理 34 日後にはそれぞれ 0.6～4.5 及び 1.2～
17 4.1%TRR に減少した。

18 ¹⁴C-スピノシン A 及び D の処理直後では、親化合物、代謝物 B（スピノシ
19 ン A の *N*-脱メチル体）及び E（スピノシン D の *N*-脱メチル体）が認めら
20 れた。早い段階での分解は光によるものと考えられた。10%TRR を越す非極
21 性放射性化合物は、親化合物と *N*-脱メチル化体のみであった。非極性代謝
22 物として代謝物 K が検出された。

23 スピノシン A の主な代謝物は、代謝物 B 及び K であった。スピノシン D
24 の代謝物については同定されていない。処理 3 日後以降の試料から検出され
25 た残留物については、水層画分及び抽出残渣放射能の特性の検討から、植物
26 成分への同化が考えられた。（参照 7、8、63）

27
28 **（３）土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験（¹⁴C-スピノシン A）**

29 プラスチックポット栽培のキャベツ（品種：初秋）の土壌に ¹⁴C-スピノシ
30 ン A を 0.5 mg/kg になるように添加し、スピノシン A の土壌からキャベツへ
31 の吸収移行及び代謝試験が実施された。

32 土壌は処理直後、処理 13 及び 69 日後（最終収穫日）に採取した。キャベ
33 ツは処理 13 及び 69 日後に採取し、処理 13 日後の試料は地上部及び根部、
34 処理 69 日後の試料は結球部、外葉及び根部に分画された。

35 土壌中放射能の減衰速度は遅く、処理 69 日後には 0.416 mg/kg (84.5%TAR)
36 の放射能が残留していた。土壌中でスピノシン A は速やかに代謝され、処理
37 13 日後には 0.14 mg/kg (29%TAR)、処理 69 日後には 0.08 mg/kg (17%TAR)
38 となった。B は、処理直後を除いて主要な分解物であり、処理 13 日後に増加し

たが（0.15 mg/kg、31%TAR）、処理 69 日後には減少した（0.12 mg/kg、24%TAR）。

キャベツの地上部及び根部では、処理 13 日後にそれぞれ 0.01%TAR となり、処理 69 日後にはいずれも検出限界未満となった。

処理 13 日後では、スピノシン A の一部は土壤に比較的弱い吸着状態で存在し、これがキャベツ根部に微量吸収されるが、土壤中残留物は時間の経過とともに次第に強く土壤に吸着され、キャベツに吸収されなくなると考えられた。また、初期に吸収されたスピノシン A は地上部へは移行し難く、移行したとしても肥大生長による希釈効果により、可食部である結球部では放射能が検出されないレベルに低下するものと推定された。（参照 7、9、63）

（４）かぶ（¹⁴C-スピノシン A 及び ¹⁴C-スピノシン D）

乳剤に調製した ¹⁴C-スピノシン A（800 g ai/ha）または ¹⁴C-スピノシン D（1,700 g ai/ha）をかぶ（品種：Brassica rapa）に散布し、処理直後、10、24 及び 48 日後に採取した根及び茎葉部を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

処理直後の総残留放射能濃度は、葉では ¹⁴C-スピノシン A 及び D でそれぞれ 38.9 及び 20.3 mg/kg、根では 3.53 及び 1.69 mg/kg であった。

¹⁴C-スピノシン A 処理直後の葉では、抽出液（99.0%TRR）中の 31.7 mg/kg（81.4%TRR）が親化合物、代謝物 B 及び K の含量（代謝物 B+K）が 2.84 mg/kg（7.3%TRR）であった。処理 8 日後には、親化合物は 0.001 mg/kg（0.2%TRR）、代謝物 B+K は 0.003 mg/kg（0.9%TRR）となり、ともに経時的に減少した。TLC の原点及びその他の成分は、処理 10 日後に最大（それぞれ 6.07 及び 5.08 mg/kg）となり、処理 48 日後には 0.032 及び 0.017 mg/kg に減少した。

¹⁴C-スピノシン D 処理直後の葉では 98.6%TRR が抽出され、13.9 mg/kg（68.2%TRR）が親化合物であり、E が 3.32 mg/kg（16.3%TRR）検出された。処理 48 日後には、親化合物は 0.001 mg/kg（0.2%TRR）、E は検出限界未満となった。

¹⁴C-スピノシン A 処理区の根では、処理当日に親化合物が 3.07 mg/kg、B+K が 0.166 mg/kg 検出され、処理 48 日後にはそれぞれ 0.047 mg/kg（26.4%TRR）及び 0.013 mg/kg（7.4%TRR）に減少した。光の直射が妨げられた根では、処理 48 日後でも葉に比べて残留量が多かった。

¹⁴C-スピノシン D 処理区の根では、処理当日に親化合物が 1.35 mg/kg（79.6%TRR）、E が 0.151 mg/kg（8.9%TRR）検出され、処理 48 日後にはそれぞれ 0.018 mg/kg（19.0%TRR）及び 0.006 mg/kg（6.8%TRR）に減少した。

また、¹⁴C-スピノシン A 及び D とともに、処理 10 日後の根でも原点部分と

その他の成分が最大に達し、その後、減少して処理 48 日後に 0.004～0.017 mg/kg となった。

処理 10 日後の試料抽出液の酸分解により、F 及び psK が生成した。これらは抽出放射能の 9 及び 6%TRR を占めた。このことから、スピノシン A あるいは K に類似した構造の代謝物が残留していることが示された。

葉と同様に、処理 10～24 日後の根部での有機溶媒抽出物を酸分解することで 26～29%TRR の F と 3～6%TRR の psK が検出された。このことは、葉において認められたことと同じであった。（参照 7、10、63）

（５）りんご（¹⁴C-スピノシン A 及び ¹⁴C-スピノシン D）

乳剤に調製した ¹⁴C-スピノシン A（750 g ai/ha）または ¹⁴C-スピノシン D（1,150 g ai/ha）を 80～100 個の果実を付けたりんご（品種：レッドデリシャス）の木に散布し、処理直後、3、7、14、28 及び 42 日後に採取した果実及び葉を試料とする植物体内運命試験が実施された。また、光分解の影響を見るため、一部のりんご果実は散布後 3～7 日間遮光、さらに、一部の試料には散布時に覆いをした。

りんご果実の ¹⁴C-スピノシン A 及び D 処理区における総残留放射能濃度は、散布直後でそれぞれ 2.70 及び 0.98 mg/kg、処理 42 日後でそれぞれ 1.25 及び 0.513 mg/kg であった。¹⁴C-スピノシン A 及び D のいずれにおいても、残留放射能は主に果実洗浄液（表面洗浄液）に存在した。処理 42 日後の果皮及び果肉では、¹⁴C-スピノシン A 処理ではそれぞれ 0.331 及び 0.119 mg/kg、¹⁴C-スピノシン D 処理ではそれぞれ 0.168 及び 0.044 mg/kg の残留放射能が検出された。

スピノシン A 及び D は処理 3 日後でそれぞれ 33.4 及び 10.2%TRR であり、いずれも速やかに代謝されることが示唆された。処理 14 日後の試料では、代謝物 B 及び E 以外にアミノ糖の部分に変換された代謝物のみが検出されたのに対し、処理 42 日後にこれらは検出されず、ラムノース部分及びアグリコン部分への代謝は遅れて進行し、生成した代謝物の極性は高いと考えられた。

遮光試料については、スピノシン A 及び D の分解は遅く、処理 3～7 日後にかけて親化合物、代謝物 B 及び E はほとんど変化がなかった。非遮光区の試料に比べて濃度が 9～19%高く、果皮及び果肉中の残留放射能は 7～18%低かった。このことは、光分解が遮光により妨げられたものと考えられた。非遮光区では親化合物消失の一方で極性物質が増加した。散布時に覆いをした試料中の残留放射能は、処理直後及び処理 42 日後でそれぞれ 0.002 mg/kg 及び 0.017 mg/kg と極めて低く、若干の放射能の移行が観察された。処理 42 日後の果実中放射能の分布は、洗浄液、果皮及び果肉でそれぞれ 10.7、24.5 及び 64.7%TRR であった。

¹⁴C-スピノシン A 及び D 処理区の葉における総残留放射能濃度は、散布直後でそれぞれ 217 及び 88.7mg/kg、処理 28 日後でそれぞれ 128 及び 43.1 mg/kg であった。¹⁴C-スピノシン A 及び D 処理区ともに、処理直後の試料では 98.1～98.7%TRR が葉面洗浄にて回収されたが、それ以後の試料では洗浄液中の放射能は減少し、処理 28 日後では 57.5～61.0%TRR となった。スピノシン A 及び D はいずれも急速に分解されることが示唆され、処理 7 日後までにスピノシン A は 10%TRR に減少し、スピノシン D は検出されなかった。これに伴って、極性代謝物及び非抽出性の放射性残留物の割合が増えた。

遮光試料では、処理 3 日後及び 7 日後における葉の抽出性放射能は 97%TRR と一定であり、処理 3 日後にはスピノシン A 及び D が 77.2 及び 84.2%TRR を占め、極性代謝物は少なかった。移行性検討用試料中の総残留放射能は徐々に増加し、処理 28 日後に 0.8 mg/kg 検出された。

初期の試料では、アグリコンやラムノース部分には変化がないにもかかわらず、処理 28 日後の試料では逆に変化のない代謝物が存在しなかったことから、アミノ糖部分への代謝反応が最初の変換であり、それに引き続きアグリコンやラムノース部分への代謝が進行するものと考えられた。主要代謝物はアミノ糖の *N*-脱メチル体、水酸化体及びそれらの抱合体、さらに生体内の代謝経路に取り込まれて生成した植物構成成分を含む高極性の残留物であった。（参照 7、11、12、63）

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的湛水土壌中運命試験

湛水状態にした鉦質土・埴壤土（福岡）または火山灰土・壤土（茨城）に ¹⁴C-スピノシン A を乾土あたり 10.6 mg/kg または D を乾土あたり 11.2 mg/kg の濃度で土壌の水面に添加し、25℃の暗条件下で 100 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布は表 8 に示されている。

表 8 好氣的湛水土壌における放射能分布（%TAR）

試料		土壌		抽出残渣		水			¹⁴ CO ₂
処理後日数		0 日	100 日	0 日	100 日	0 日	3 日	100 日	100 日
[¹⁴ C]スピノシン A	福岡土壌	88.6	27.7	1.5	38.7	15.4	1.8	8.5	19.9
	茨城土壌	77.2	39.5	10.1	51.9	14.5	1.1	2.1	7.7
[¹⁴ C]スピノシン D	福岡土壌	90.9	35.8	1.2	33.1	10.0	2.7	10.8	15.3
	茨城土壌	81.9	42.2	9.0	45.0	11.6	0.8	2.2	3.4

スピノシン A の主要分解物は B（処理 35 日後の福岡土壌で 28.8%TAR、茨城土壌で 15.7%TAR）及び AK（処理 49 日後の福岡土壌で 15.8%TAR）であった。スピノシン A の推定半減期は両土壌ともに 28 日であった。B の

推定半減期は、福岡土壌で 20 日、茨城土壌で 7.5 日、AK の福岡土壌での推定半減期は 35 日であった。

スピノシン D の主要分解物は E 及び AL であった。スピノシン D の推定半減期は、福岡土壌で 32 日、茨城土壌で 37 日であった。B の推定半減期は、福岡土壌で 16 日、茨城土壌で 7.3 日、AL の推定半減期は福岡土壌で 40 日であった。（参照 7、13）

（２）好氣的土壌中運命試験

滅菌または非滅菌の好氣的土壌（シルト質壤土及び砂壤土：いずれも米国）に、 ^{14}C -スピノシン A を乾土あたり 0.4 mg/kg または D を乾土あたり 0.2 mg/kg の濃度で均一に混和し、25℃の暗条件下で 1 年間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期はシルト質壤土で 17 日、砂壤土で 9 日であった。処理 1 年後の親化合物は 0.9～1.6%TAR、生成した $^{14}\text{CO}_2$ はシルト質壤土で 21.1%TAR、砂壤土で 15.5%TAR であった。抽出性放射能は時間の経過とともに減少し、処理 1 年後では 16.4～26.7%TAR となった。非抽出性放射能は増加し、処理 1 年後に 43.4～51.2%TAR となった。主要分解物は B（シルト質壤土で処理 56 日後に 56.4%TAR、処理 364 日後に 2.8%TAR、砂壤土で処理 28 日後に 61.3%TAR、処理 364 日後に 6.0%TAR）であった。他に YA、YB、XA 及び Z 等の分解物が検出されたが、シルト質壤土で YA が処理 182 日後に 8.1%TAR 認められ、後に減少した以外は、5%TAR を超えなかった。

非滅菌土壌におけるスピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 15 日であり、処理 91 日後以降は検出されなかった。処理 1 年後までに生成した $^{14}\text{CO}_2$ は、2.9%TAR であった。抽出性放射能は経時的に減少し、処理 182 日後には 49.5%TAR であった。一方、非抽出性放射能は増加し、処理 182 日後に 42.1%TAR となった。主要分解物は E（シルト質壤土で処理 28 日後に 68.2%TAR）で、その他の分解物は 5%TAR を超えなかった。

滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期は、シルト質壤土で 128 日、砂壤土で 240 日であった。スピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 177 日であった。分解物として、スピノシン A 処理では B、スピノシン D 処理では E が認められた。このことから、スピノシン A 及び D の分解は非生物的にも起こることが示唆されたが、分解速度は非滅菌土壌に比較して遅いことから、土壌中におけるスピノサドの分解は主に微生物によるものと考えられた。（参照 7、14）

（３）土壌吸着試験

４種類の国内土壌（淡色黒ボク土：北海道、褐色火山灰土壌：茨城、灰色台地土：愛知及び沖積土・鉾質土：高知）を用いた土壌吸着試験が実施された。

スピノシン A では、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 12.6～50.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 570～4,230 であった。

スピノシン D では、北海道十勝土壌における K_{ads} は 29.1、 K_{oc} は 1,320 であったが、他の 3 土壌では土壌吸着性が強く、残存する水槽の濃度は最高濃度添加区において検出限界（0.003 mg/kg）の 3～4 倍程度であり、以降の高次試験の実施は不可能であった。

スピノシン A 及び D の土壌中での移動性は極めて小さいと考えられた。（参照 7、15）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験 上路委員修文

^{14}C -スピノシン A または D を pH 5（酢酸緩衝液）、7（トリス塩酸緩衝液）及び 9（炭酸緩衝液）の各緩衝液に 2 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、25℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

スピノシン A 及び pH 5 において安定であり、pH 7 及び 9 における推定半減期はそれぞれ 648 日及び 200 日であった。スピノシン D は pH 5 及び 7 において安定であり、pH 9 における推定半減期は 259 日であった。主要分解物は AA 及び AB であった。（参照 7、16）

【上路委員】暗所での試験か。

【事務局より】抄録に記載がありません。

（２）水中光分解試験（緩衝液）

^{14}C -スピノシン A または ^{14}C -スピノシン D を、pH 7 のトリス塩酸緩衝液（滅菌）にそれぞれ 1.96 または 2.00 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、25.1 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ で自然太陽光下（光量：4.58 $\times 10^{-3}$ ein/cm²/日、波長：200～460 nm）または暗所で最長 48 時間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

スピノシン A 及び D の推定半減期は、自然太陽光下でそれぞれ 0.93 及び 0.82 日、暗所下でそれぞれ 30.3 及び 59.1 日であった。

自然太陽光下において、48 時間後のスピノシン A は 30.5% TAR であり、主要分解物として AC（15.9% TAR）、AE（7.6% TAR）及び AJ（4.7% TAR）が認められた。一方、48 時間後のスピノシン D は 20.0% TAR であり、主要分解物として AD（15.6% TAR）、AF（3.6% TAR）等が認められた。（参照 7、17）

（３）水中光分解試験（自然水） 上路委員修文

¹⁴C-スピノシン A または ¹⁴C-スピノシン D を、pH 9.2 の自然水（米国インディアナ州、農業用貯水池）にそれぞれ 2.0 または 0.2 µg/mL となるように添加した後、25±0.5℃、自然太陽光下〔米国インディアナ州（北緯 39.9°）：光強度は真夏の光の 1/3〕または暗所下で最長 48 時間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

自然太陽光下における推定半減期は、スピノシン A 及び D とともに 4.3 時間であった。

48 時間後、自然太陽光下におけるスピノシン A は 4.7%TAR、スピノシン D は 5.5%TAR であったが、暗所下ではいずれも安定であり、スピノシン A が 88.9%TAR、スピノシン D が 87.5%TAR を占めた。主要分解物は DE 及び E であった。（参照 7、18）

【上路委員】主要分解物が D？ この光分解試験の出発物質はなにか。

【事務局より】確認したところ、D ではなく E（N-脱メチルスピノシン D）の間違いでした。

５．土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（岩手）及び洪積土・埴壤土（石川）を用いて、スピノシン A 及び D、分解物 B 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 9 に示されている。推定半減期は、スピノシン A では 4～82 日、スピノシン D では 6～90 日、スピノシン A 及び D の含量では 4～84 日であった。B の最高値は 90 日後に 0.17 mg/kg、E の最高値は 0.01 mg/kg であり、これらの推定半減期は算出されなかった。

表 9 土壌残留試験成績①

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）		
			スピノシン A	スピノシン D	A+D
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土	12	7	10
		洪積土・埴壤土	82	90	84
圃場試験	600 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	4	6	4
		洪積土・埴壤土	19	18	18

※容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブルを使用

1 沖積土・砂質埴土（高知）及び火山灰土・シルト質壤土（熊本）を用いて、
2 スピノシン A 及び D ならびに分解物 B 及び A17 を分析対象化合物とした土壌
3 残留試験（容器内及び水田圃場）が実施された。

4 結果は表 10 に示されている。スピノシン A 及び D ならびに分解物 B 及び
5 A17 の 4 成分の合計で 5～9 日、スピノシン A 及び D ならびに分解物 B の 3
6 成分の合計で 25～45 日であった。（参照 19）

8 表 10 土壌残留試験成績②

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
			成分合計※
容器内 試験	0.4 mg/kg	沖積土・砂質埴土	45
		火山灰土・シルト質壤土	25
水田圃場 試験	10 kg/ha	沖積土・砂質埴土	9
		火山灰土・シルト質壤土	5

9 ※容器内ではスピノシン A、D 及び分解物 B の 3 成分合計、
10 水田圃場ではスピノシン A、D、分解物 B 及び A17 の 4 成分合計

11 6. 作物残留試験

12 果実、野菜、茶等を用いて、スピノシン A 及び D を分析対象化合物とした作物
13 残留試験が実施された。

14 結果は別紙 3 に示されている。国内で栽培された農産物における、スピノシ
15 ン A 及び D の含量の最高値は、もも（果皮）を除くと、50 g ai/ha で 2 回散布
16 し、最終散布 7 日後に収穫したみつば（茎葉）の 1.55 mg/kg であった。

17 作物残留試験の含量分析値を用いて、スピノシン A 及び D を暴露評価対象化
18 合物とした場合、国内で栽培された農産物から摂取される推定摂取量が表 11 に
19 示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使
20 用方法から、スピノシン A 及び D が最大の残留を示す使用条件ですべての適
21 用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に
22 行った。（参照 20、53、54）

23 表 11 食品中より摂取されるスピノシン A 及び D（含量）の推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児 (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (μg/人/日)	55.4	36.4	65.3	54.9

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 21）

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	自発運動及び身づくろいの減少、反応性の低下
		Wistar ラット	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	自発運動減少、反応性の低下
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2～5 日後に低下、7 日後に回復
	脳波	Wistar ラット	雄 3	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	波形パターンには変化がなかったが、Total power が投与前に比べて減少
	ヘキソバルビ タル睡眠	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	延長傾向（有意差なし）
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	10 匹中 1 匹に強直性屈曲・伸展及び間代性痙攣、昏睡 死亡：陽性対照群でのみ 4 例
循環器系 血圧・心拍数		Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	血圧低下、5,000 mg/kg 体重 では心拍数も低下 死亡：5,000 mg/kg 体重群で 投与 8 日後に 1 例
自律神経系 瞳孔径		Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2～5 日後に散瞳
消化器系 小腸炭末 輸送能		ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋 懸垂動作		ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液系 凝固		ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	1,500 mg/kg 体重のみで PT 延長がみられたが、用量相関 性はなく、投与による影響と は考えられなかった

*：いずれの試験も、スピノサド原体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁

—：最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ラット）

スピノサドの急性毒性試験が実施された²。各試験の結果は表 13 に示されている。（参照 22～24）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>7,500	5,270	流涙、着色鼻漏及び会陰部の汚れ 雄：7,500 mg/kg 体重、雌：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり、死亡例では流涎、加速呼吸及び横臥
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	6,120	7,120	会陰部の汚れ、活動低下及び消瘦 雄： 5,000 5,500 mg/kg 体重以上、雌：7,500 mg/kg 体重で死亡例あり
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		腹部の汚れ、鼻周囲の血様付着物及び血涙 雄：5.18 mg/L、雌：0.90 mg/L 以上で死亡例あり
		>5.18	>5.18	

注）：経口投与試験では 0.5%メチルセルロース（MC）水溶液に懸濁

【事務局より】

は、3月30日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

代謝物 B 及び K の ICR マウス用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 14 に示されている。代謝物 K により 10 例が死亡した。

1 例は死因不明であったが、9 例には剖検時に肺のうっ血及び暗色化、血胸が認められたことから、9 例の死因は誤投与によるものと考えられた。（参照 25、26、63）

表 14 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,160	3,160	流涙及び活動低下 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重で死亡例あり、死亡例では会陰部の汚れ及び活動低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄とも 2,000 mg/kg 体重で死亡例あり

² 毒性試験に用いられたスピノサド原体のロットは、特に断りのない限り Lot.AGR293707/ACD13651（スピノシン A76.1%、スピノシン D:11.9%）である。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与による急性神経毒性試験が実施された。

630 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。いずれの投与群も神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

また、2,000 mg/kg 体重投与群においての雌雄各 5 例における病理組織学的検査において、大脳側頭葉、薄束核（延髄）、脊髄、下垂体後葉及び脊髄等の軸索鞘腫脹、錐体台形体（延髄）及び脊髄の神経線維変性、頸部及び腰部の背根神経節変性、視神経の血管萎縮、網膜萎縮、眼における血管及び角膜の鉍質沈着、炎症が認められたが、同様の頻度で対照群でも認められたため、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、630 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄で 200 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 27）

【事務局より】

は、3 月 30 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見（転記ミス、委員のコメントの反映忘れ、誤植等）。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 28、29）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 30）

10. 亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60、120 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 600 ppm 投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間が設定された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化が認められた。これらは、上皮細胞が肥大し、ろ胞内部のコロイドは対照群と比べて染色性が減少していた。ただし、4 週間の回復期間中に、重篤度及び発生率ともに減少していたため、可逆性であると考えられた。

600 ppm 投与群の雌雄で心絶対及び比重量³ならびにの増加、雄で肝比重量増加、雌でに心及び脾臓絶対比重量増加がみられたが、これらの臓器における病理組織学的検査では特に所見が認められなかった。

本試験において、600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm（雄：8.6 mg/kg 体重/日、雌：10.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、31、32）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	・尿比重増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化	・甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局より】

は、3 月 30 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体⁴：0、50、150、450 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.0	17.9	57.2	110
	雌	8.1	23.1	71.5	142

各投与群で認められた主な所見は表 18 に示されている。

1,200 ppm 投与群では、投与 6 週後に雄 3 例、雌 2 例が死亡し、その他の

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

⁴ Lot.ACD13453（スピノサドとしての純度 77.678.2%）。【通常、純度は記載しておりませんので、削除いたしました。】

動物も悪液質を呈したため、全動物が投与 44 日にと殺された。

多くの臓器及び組織で認められた細胞質内空胞化あるいは空胞をもつリンパ球、組織球浸潤の電子顕微鏡観察により、これらには細胞質内層状封入体構造が確認され、この 2 つの病変における空胞は本質的に同等と考えられた。層状封入体構造は、リン脂質症の特徴的な所見と一致し、また、本剤はリン脂質症を起こす他の化合物と類似した化学構造を持っていることより、リン脂質症と同様のメカニズムで多くの臓器及び組織に空胞化をもたらすものと考えられた。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄でリンパ節のリンパ球空胞化及び壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：6.0 mg/kg 体重/日、雌：8.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、32、33、63）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm*	- 運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び消瘦 - 体重低下及び体重増加抑制 - RBC 低下 - WBC、Neu、Lym 及び Mon 増加 - Glu、BUN、T.Chol 及び TG 低下 - Glob 増加 - 脾腫、リンパ節腫大 - 肝多発性壊死、<u>肝臓の炎症</u> <u>脾臓の炎症（肝臓及び脾臓）</u> 『組織別の記載に変更』 - リンパ節の炎症及び壊死 - 空胞化（心筋、下垂体） - 胸腺萎縮	- 運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び消瘦 - 体重低下及び体重増加抑制 - RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下 - WBC、Lym 及び Mon 増加 - Glu 及び Alb 低下 - ALP 及び Glob 増加 - 脾腫 - 肝多発性壊死、小葉中心性肝細胞肥大 - 脾臓の炎症、脾髄外造血亢進 - リンパ節の炎症及び壊死 - 空胞化（心筋、下垂体） - 胸腺萎縮 - 子宮頸管粘膜下組織球浸潤
450 ppm 以上	体重増加抑制（4～6 週） 『4～6 週のための削除』 Lym 減少（450 ppm のみ） 『450 ppm のみなので削除』 - Ht、MCV 及び MCH 低下 - ALP、ALT 及び AST 増加 - Alb 低下 - 肝絶対<u>及び比</u>重量増加 『150 ppm の修正を反映』 - 腎及び脾絶対及び比重量増加 - 壊死（胸腺リンパ球、骨髓、脾リンパ球） - 肺胞内マクロファージ浸潤 - 胃粘膜の炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着 - 舌筋の筋炎症<u>及び再生</u>	- MCV 及び MCH 低下 - Neu 増加 - ALT 及び AST 増加 - 腎及び脾<u>絶対及び</u>比重量増加 - リンパ節腫大 - 肺胞内マクロファージ浸潤 - 肝臓の炎症 - 胃粘膜の壊死、炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着 - 舌の筋炎及び再生 - 骨格筋再生及び変性 - 空胞化（脾及び胸腺のリンパ球、腎皮質尿細管、睪腺房細胞、舌、卵管、子宮、子宮頸管、膺上皮細胞及びクッパー細胞） - 壊死（胸腺のリンパ球、<u>骨髓</u>、<u>脾リンパ球</u>）

	・骨格筋再生及び変性 ・膵腺房細胞空胞化及び萎縮 ・空胞化（肝細胞、舌、胸腺リンパ球、副腎の皮質網状層及び精巣上体上皮細胞） ・脾髄外造血亢進	・子宮内膜下組織球浸潤 ・リンパ節組織球浸潤
150 ppm 以上	・Hb 低下 ・肝比重量増加 『比重量のための削除。450 ppm は絶対及び比重量増加』 ・腎のう胞形成（150 ppm のみ） 『用量相関性なし』 ・胃粘膜石灰沈着及び壊死 ・リンパ節の多発性リンパ球壊死及び組織球浸潤 ・空胞化（リンパ節及び脾臓のリンパ球、腎皮質尿細管） ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・リンパ節のリンパ球空胞化及び多発性壊死 ・胃粘膜石灰沈着 ・空胞化（肝細胞、卵巣） ・骨髓壊死【1,200 ppm を除く】
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 * : 1,200 ppm 投与群は投与 44 日に全例がと殺、解剖された。臓器重量は測定されていない。

2

3

【事務局より】

は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載があるが、吉田専門委員を中心に見直し、削除すべきと判断された所見。

【吉田専門委員より】

本剤はリン脂質症を誘発するので、多くの臓器に空胞化が認められます。150ppm 群での頻度は低いものですが、その上の用量で同様の臓器に空胞化が認められていること、複数の臓器に空胞化が増加していることから、150ppm 群の低頻度の空胞化も投与による影響と考えるべきなので、この用量を LOAEL としました。

【西川専門委員より】

この場合、有意差なしを付記してはどうでしょうか。

【西川専門委員より】

骨髓壊【1,200 ppm を除く】を削除すべき。

【事務局より】

削除いたしました。

4

5 (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

6 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：雄は 0、150、300
7 及び 900/1,350 ppm、雌は 0、150、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は

表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,350/900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.89	9.73	33.4
	雌	5.38	10.5	29.9

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示されている。

1,350 ppm 投与群の雄 1 例が、投与 5 週時に瀕死状態に陥ったため切迫と殺されたため、この群の投与量は投与 38 日より 900 ppm に変更された。この 1 例は、死亡に先立って立位姿勢が保持できなくなった。

900 ppm 投与群の雌 1 例では、ALP が増加し、肝クッパー細胞増生と小肉芽腫が観察された。900 ppm 投与群の雌雄でみられた脾及び肝絶対及び比重増加は、これらの臓器における実質細胞の細胞質空胞化に伴うものであった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で空胞化及び集簇（白脾髄、リンパ節等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：4.89 mg/kg 体重/日、雌：5.38 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、32、34、63）

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350/900 ppm	・自発運動低下（2/4 例） ・水様性の赤または黒色便（1/4 例） ・眼脂 ・体重低下または体重増加抑制 ・摂餌量低下、消瘦 ・RBC、網状赤血球数、Ht 及び Hb 低下 ・WBC 及び Lym 減少 ・Alb 及び A/G 比低下 ・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・心及び甲状腺比重量増加 ・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・脾臓の淡褐色化及び水腫 ・甲状腺の赤色点 ・胸腺萎縮 ・白脾髄の萎縮 ・肺の泡沫細胞集簇 ・胃粘膜萎縮 ・クッパー細胞増生 ・動脈炎（肺、精巣、精巣上体、<u>大腿骨</u>、<u>脳脊髄</u>、<u>視神経</u>及び胸腔）	・体重低下または体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・軟便 ・Ht、Hb 及び MCH 低下 ・PLT、WBC 及び Lym 減少 ・Alb 及び A/G 比低下 ・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・甲状腺比重量増加 ・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・クッパー細胞増生 ・<u>胸腔動脈炎（胸腔）</u> 【西川専門委員より】 ・白脾髄の萎縮 ・骨髓の限局性壊死/細胞減少 ・空胞化及び集簇（肝細胞、直腸、脾腺房細胞、<u>甲状腺</u>、<u>肺上皮細胞</u>、<u>上皮小体</u>） ・<u>大腿骨骨髓造血亢進</u> 『削除』

	・骨髄の限局性壊死細胞減少 ・空胞化及び集簇（盲腸、肝細胞、精巣精上皮細胞、甲状腺ろ胞上皮細胞Ⅰ、上皮小体）	
300 ppm 以上	・空胞化及び集簇（白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、結腸、直腸及び膵腺房細胞）	・肺の泡沫細胞集簇 ・胃粘膜萎縮 ・空胞化及び集簇（白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸及び結腸）
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

□は、3月30日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

■は、3月30日の幹事会の評価書案に記載があるが、吉田委員を中心に見直し、削除すべきと判断された所見。

【西川専門委員より】

① 抄録に記載されている肉眼所見で、評価書に記載されていないものの取扱いについて、必要か？

② 「病理組織学的検査の表中に所見があり、本文に記載がないとしている」部分について、本文にも記載が必要か？

【事務局より】

① 【肉眼的病理検査で、抄録で影響としている以下のものが記載されていません。】

- ・胃の粘膜白色化、粘膜赤色斑、膨満、白色点・肝の退色、腫大、・脾の腫大
- ・胸腔の血腫様腫瘍、・腎の退色

は、見直しの際、抄録で影響とされていて評価書に記載のない所見として拾い上げましたが、通常どおり、組織所見でカバーできれば、特段記載は不要と考えられます。

② 【病理組織学的検査で、表中所見がありますが、本文には記載がありません。】

- ・胸腺萎縮、・下垂体後葉細胞空胞化、・胸腔胸膜炎

、は、抄録中で表と本文の記載が一致せず、影響とすべきか否か分からない所見でしたが、過去の審議からも不要と考えられます。

2

3 (4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

4 Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹、うち各群 5 匹は神経組織病理学検査
5 用）を用いた混餌（原体：0、30、60、120 及び 600 ppm：平均検体摂取量
6 は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

7

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

600 ppm 投与群の雄で肝比重量及び心絶対及び比重量増加、雌で心及び脾比重量増加が認められ、さらに雌雄で甲状腺に病理組織学的変化がみられた。薄束核領域及び脳下垂体後葉の軸索膨化、中脳、ガッセル神経節、腓骨神経、脊髄神経根及び延髄脊髄の錐体台形体における神経線維の変性、片側性の網膜及び視神経の萎縮、角膜又は隣接血管の鈣質化が 600 ppm 投与群の雌雄にみられたが、対照群にも同様の頻度でみられたため、投与との関連性は考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも投与の影響は認められなかった 600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺に病理組織学的変化等が認められたことから、一般毒性神経毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 120 ppm（雄：8.6 mg/kg 体重/日、雌：10.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 35）

【事務局より】

抄録で、90 日間亜急性毒性試験を引用して考察してる部分を、反映しておりましたが、ここの試験ごとに結論を書くべきであり、訂正しました。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50/60、100/120、300/360 ppm⁵：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50/60 ppm	100/120 ppm	300/360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.44	2.68	8.46
	雌	1.33	2.72	8.22

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

投与 26 週時に、雄のすべての投与群において Eos の有意な低下が、雌の 300/360 ppm 投与群において RBC の有意な増加が認められたが、一過性の

⁵ 試験開始当初は 0、50、100 及び 300 ppm であったが、13 週時に体重増加を理由に給餌量を減じたため、最終投与量は 0、60、120 及び 360 ppm となった。

変化であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、300/360 ppm 投与群の雌雄で空胞細胞集簇（白脾髄、リンパ節等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100/120 ppm（雄：2.68 mg/kg 体重/日、雌：2.72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7、32、36）

表 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300/360 ppm	・ TG、AST 及び ALT 増加 ・ 空胞細胞集簇（白脾髄、腸間膜リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸、結腸及び直腸） ・ 動脈炎（精巣上体） ・ 上皮小体上皮細胞空胞化	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 空胞細胞集簇（白脾髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、口蓋扁桃） ・ 動脈炎（大脳髄膜）
100/120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

【西川専門委員より】

「２年間」の記載は削除が望ましい。

同様のご指摘を、マウス発がん性試験及び「要約」の記載内容でも受けております。

【事務局より】

古い試験では、投与期間が３年（イヌ）といったものもあり、表題で区別しやすいよう、従前より表題に試験機関を記載しております。

また、本試験は 24 カ月まで血液学的検査や尿検査も実施されております。

Fischer ラット（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	9.5	24.1	49.4
	雌	3.0	12.0	30.1	62.8

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

1,000 ppm 投与群では、雌雄ともに死亡率が増加（雄：80%、雌：60%）し、最大耐量を超えたと判断されたため、それぞれ投与 714 及び 611 日に全例がと殺された。

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加は認められなかった。

1 本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化
 2 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.4 mg/kg 体重
 3 /日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められな
 4 った。（参照 7、32、37、63）

5
 6 表 25 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm (雄：714 日、 雌：611 日に と殺)	・死亡または切迫と殺 ・体重低下及び体重増加抑制 ・消瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ ・BUN、Cre 及び AST 増加 ・TG 及び T.Bil 低下 ・脾及び腎絶対及び比重量増加、<u>肝比重量増加</u> ・胸水 ・甲状腺肥大、<u>肺の褐色斑</u> ・心臓の変性、心房褐色斑点及び心房内血栓 ・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性 ・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇 ・下垂体のう胞 ・肺、前立腺及び甲状腺の炎症 ・<u>胚の褐色斑『削除』</u> ・<u>全身貯蔵体脂肪減少</u>	・死亡または切迫と殺 ・体重低下及び体重増加抑制 ・消瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ ・WBC 増加 ・BUN、<u>AST</u> 及び ALP 増加『追加』 ・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・胸水 ・甲状腺肥大、<u>肺の褐色斑</u> ・心臓の変性、心房褐色斑点及び心房内血栓 ・咽頭の細網内皮系細胞集簇、筋線維変性 ・腎尿細管空胞化 ・腸間膜脂肪組織萎縮 ・脾細胞内皮系細胞集簇、髓外造血亢進 ・腺胃粘膜の変性及び再生 ・<u>腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇</u> ・<u>全身貯蔵体脂肪減少</u>
500 ppm 以上	・TP、Glob、ALP 及び血中リン増加 ・心及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝及び腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇 『削除し、1,000 ppm に追加』	・ALT・Glob 及び T.Chol 増加 ・心、甲状腺、<u>卵巣</u>及び腎絶対及び比重量増加 ・肺の褐色斑『削除』 ・甲状腺壊死 ・肺及び甲状腺ろ胞細胞炎症肝及び腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇。 『削除し、1,000 ppm に追加』
200 ppm 以上	・血中カルシウム増加『削除』 ・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化	・甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化 ・肝多発性類洞拡張
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

7

【事務局より】

□は、3 月 30 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

■は、3 月 30 日の幹事会の評価書案に記載があるが、吉田専門委員を中心に見直し、追加または削除すべきと判断された所見。

【西川専門委員より】

「咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性」の前の「（500 ppm と重複）」を削除。

【事務局より】

削除しました。

【西川専門委員より】

① ALT 及び AST 増加？

② 血中カルシウム増加？

【西川専門委員より】

表 25 の毒性所見は死亡例を含めた供試動物全例の成績でしょうか。だとすると、高用量群は雌雄ともに中途と殺していますが、対照群をどのように扱ったのでしょうか。念のため確認ください。適切な対照群がなければこの群は参考として扱うべきです。

また、肺の褐色斑については死亡例の所見ではないか。

【事務局より】

1,000 ppm 投与群の所見は、病理所見及び臓器重量以外は、18 カ月まで検査されており、その時点までで有意差の認められた所見を記載しております。

病理所見については、肺の褐色斑を除き、12 カ月のデータになります。

また、肺の所見は全例と殺時の所見でしたので、削除いたしました。

（３）18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、25、80 及び 360 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	80 ppm	360 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	11.4	50.9
	雌	4.3	13.8	67.0

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

360 ppm 投与群の雌で死亡率が増加し、投与 54 週時の死亡率が 60%となったため、投与 455 日に全例がと殺された。また、360 ppm 投与群の雄でみられた AST 増加については、同時に認められた骨格筋のミオパチーが原因であると考えられた。

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加及び早期化は認められなかった。

本試験において、360 ppm 投与群の雌雄で肺マクロファージ集簇等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：11.4 mg/kg 体重/日、雌：13.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

(参照 7、32、38)

表 27 18 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
360ppm	・ 外陰部の汚れ ・ 体重増加抑制、摂餌量低下 ・ Ht 及び Hb 低下 ・ WBC 増加 ・ 血中カルシウム、TP 及び Alb 低下 ・ AST 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 腎近位尿細管変性及び再生 ・ 腺胃部粘膜の肥厚、過形成及び炎症 『削除』 ・ 前胃粘膜過角化症及び過形成 ・ 腸間膜リンパ節マクロファージ、脾腺房細胞、上皮小体及び精巢上体上皮細胞の空胞化 ・ 腸間膜リンパ節洞内組織球症 ・ 肺マクロファージ集簇 ・ 舌及び骨格筋ミオパチー	・ 死亡または切迫と殺（全例） ・ 全身衰弱を伴う耳介皮膚炎、流涙、削瘦、外陰部被毛汚れ及び被毛粗剛 ・ 体重増加抑制、摂餌量低下 ・ Ht 及び Hb 低下 ・ WBC 増加 ・ 血中リン、ナトリウム、BUN 及び ALT 増加『削除』 ・ Alb 低下 ・ 脾及び肝絶対及び比重量増加 ・ 腺胃部粘膜の肥厚、過形成及び炎症 『削除』 ・ 空胞化（腸間膜リンパ節マクロファージ、副腎、子宮頸部粘膜細胞、子宮粘膜上皮細胞、卵管粘膜上皮細胞、膈粘膜、卵巢、脾腺房細胞、上皮小体） ・ 腸間膜リンパ節洞内組織球症 ・ 肺マクロファージ集簇 ・ 腎近位尿細管変性及び再生 ・ 腸間膜組織の脂肪組織萎縮 『削除』 ・ 舌のミオパチー
80ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局より】

は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載があるが、吉田専門委員を中心に見直し、削除すべきと判断された所見。

（４）18 カ月間発がん性試験（マウス）（補足試験）

マウスを用いた 18 カ月慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (3)]において、360 ppm 投与群の雌では、投与 54 週時に死亡率が 60%を超えたため、補足試験として、ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、8 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、病理組織学的検査は、雌の対照群及び 240 ppm についてのみ実施された。

表 28 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	32.7
	雌	1.3	41.5

各投与群で認められた主な所見は表 29 に示されている。

240 ppm 投与群の雄で脳比重量増加がみられたが、低体重に起因するものと考えられた。

本試験において、240 ppm 投与群の雌雄で腺胃粘膜の肥厚等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 8 ppm（雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌：1.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7、32、39）

表 29 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた所見

投与量	雄	雌
240 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 『削除』 ・ 腺胃粘膜の肥厚	・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加 ・ ALT 及びカリウム増加 ・ クロール及びナトリウム低下 ・ 肝比重量増加 ・ 腺胃の過形成、炎症及び腺胃粘膜の肥厚 ・ 前胃粘膜過角化症、前胃粘膜過形成 ・ 肺マクロファージの集簇 ・ 腸間膜リンパ節の洞内組織球症 ・ 上皮小体空胞化 ・ 骨格筋及び舌のミオパチー ・ 卵巣及び脾空胞化
8 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局より】

は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載があるが、吉田専門委員を中心に見直し、削除すべきと判断された所見。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 100 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

1 表 30 2 世代繁殖試験（ラット）の生育期間中平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群（mg/kg 体重/日）		3	10	100
P 世代	雄	3.2	10.3	97.8
	雌	3.1	10.4	110
F ₁ 世代	雄	2.9	10.1	98.0
	雌	3.4	9.5	107

2
3 各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

4 親動物において、100 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F₁ 世代雌雄では、甲
5 状腺ろ胞上皮細胞空胞化が認められ、他に変性及び炎症性変化も認められた
6 が、その程度は F₁ 世代では P 世代と比べて軽減していた。空胞化の程度が
7 著しい甲状腺には、限局性または多発性の慢性炎症や壊死も認められた。し
8 かし、F₁ 世代雌雄の血清中 T₄ 濃度を測定した結果、検体投与に関連した影
9 響は認められなかった。交尾率、受胎率及び分娩率等には影響はみられなか
10 った。

11 本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ
12 胞上皮細胞空胞化等、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生産児
13 数低下等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 10 mg/kg
14 体重/日（P 雄：10.3 mg/kg 体重/日、P 雌：10.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：10.1
15 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、
16 63）
17

18 表 31 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 mg/kg 体重/日	・<u>摂餌量低下</u> ・心臓、<u>腎</u>、<u>肝</u>、<u>肺</u>、脾臓及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・<u>肺の白色斑</u> ・【削除】 ・心筋線維変性 ・腎尿細管変性 ・肺胞内大食細胞集簇 ・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・前立腺の炎症 ・甲状腺濾胞上皮細胞空胞化	・2 例死亡 ・会陰部被毛汚染及び陰部出血及び難産 ・摂餌量低下 ・体重増加抑制 ・<u>心臓、腎、肝、脾臓及び甲状腺絶対及び比重量増加</u> ・<u>肺の白色斑</u> ・【削除】 ・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・胃腺陰窩拡張 ・甲状腺濾胞上皮細胞空胞化	・1 例死亡 ・心臓、腎臓、<u>肝</u>、<u>肺</u>、脾臓及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・腎尿細管変性 ・肺胞内大食細胞集簇 ・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・前立腺の炎症 ・甲状腺濾胞上皮細胞空胞化	・3 例死亡 ・<u>会陰部被毛汚染、陰部出血及び難産</u> ・【一部削除】 ・体重増加抑制 ・心臓、腎臓、<u>肝</u>、<u>肺</u>、脾臓及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・胃腺陰窩拡張 ・甲状腺濾胞上皮細胞空胞化
	10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

児 動 物	100 mg/kg 体重/日	・低体温、消瘦 ・生産児数低下 ・同腹児数低下（哺育 <u>0</u> ± 及び 4 日） ・低体重（哺育 14 及び 21 日）	・<u>低体重（ほ育 14 及び 21 日）</u> ・低体温、消瘦 ・生産児数低下 ・同腹児数低下（哺育 <u>0</u> ± 及び 4 日）	・低体温、食殺 ・生産児数低下 ・同腹児数低下（哺育 <u>0</u> ± 及び 4 日） ・低体重（哺育 <u>14</u> ± 及び 21 日）	・<u>低体重（ほ育 14 日 及び 21 日）</u> ・低体温、食殺 ・生産児数低下 ・同腹児数低下（哺育 <u>0</u> ± 及び 4 日）
	10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

□ は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

■ は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載があるが、鈴木専門委員を中心に見直し、削除すべきと判断された所見。

2

3

4 (2) 発生毒性試験（ラット）

5 SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、50
6 及び 200 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が
7 実施された。

8 母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。胎児で
9 は、50 mg/kg 体重/日投与群の 471 例中 1 例と、200 mg/kg 体重/日投与群の
10 461 例中 2 例に小眼球症がみられたが、当試験と近い時期に実施された、同
11 系統のラットを用いた 5 試験の対照群でも同程度の頻度（0/269、0/378、0/364、
12 1/636、2/438 匹）で発生していることから、検体投与の影響とは考えられな
13 かった。

14 本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が
15 認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動
16 物で 50 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量の 200 mg/kg 体重/日で
17 あると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 41）

18

19 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

20 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2.5、
21 10 及び 50 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が
22 実施された。

23 母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、糞排
24 出量減少がみられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が重度の栄養失
25 調とみられる症状を伴って流産した。また、同群の 1 例は妊娠 18 日に死亡
26 したが、子宮内の胎児の発育及び形態は正常であった。

胎児では、吸収胚数の増加や胎児体重の低下は認められなかった。奇形が 0、2.5、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 14、9、5 及び 4 例認められ、肺の欠損（後葉、左中間葉または尖葉）、過剰半月弁、異所性腎臓、肋骨癒合、前肢屈曲等が観察された。しかし、いずれの奇形も同系統のウサギでは自然発生的に散見されること、これらの発現頻度は低く、発現頻度に対照群と検体投与群との間に差がないこと、さらに特定の奇形が投与群に高率にはみられないことなどから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量の 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 42）

13. 遺伝毒性試験

スピノサドの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。なお、復帰突然変異試験では、用量設定試験の際に滅菌プレート上でも菌の増殖が認められ、原体に微生物の混入が疑われたため、滅菌処理した検体を用いて実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、スピノサドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 7、43～48）

表 32 遺伝毒性試験結果概要（スピノサド原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) 0.2～6.25 µg/ディスク (+/-S9) 7.8～4,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) 100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞株(CHO) 20～35 µg/mL (-S9) 100～500 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 0.01～1,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹） 0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重（1 日 1 回、2 日間経口投与）	陰性

注） +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下 *：滅菌検体使用

代謝物 B 及び K に関して細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。
結果は表 33 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 49、50）

表 33 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.00～100 µg/プレート (-S9) 10.0～667 µg/プレート (+S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10.0～3,300 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) スピノシン A 及び D の毒性比較試験（ラット）

スピノシン A 及び D の毒性を比較する目的で、Fischer ラット（一群雄 5 匹）を用いた混餌（スピノサド原体、スピノシン A 及び D：0、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 34 スピノシン A 及び D の毒性比較試験（ラット）の平均検体摂取量

被験物質		スピノサド原体	スピノシン A	スピノシン D
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1,000 ppm	86.2	85.6	85.5
	3,000 ppm	221	225	253

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

スピノサド原体 1,000 ppm 投与群、スピノシン A 1,000 ppm 投与群、スピノシン D 3,000 ppm 投与群で肺の暗色化がみられたが、対照群にも同様の所見がみられているため、投与による影響とは考えられなかった。

スピノサド原体、スピノシン A 及び D の毒性は類似していると考えられたが、3,000 ppm 投与群でみられた所見は、発生頻度、重篤度ともに、スピノサド原体及びスピノシン A に比べてスピノシン D で低毒性であった。（参照 7、32、51）

1 表 35 スピノシン A 及び D の毒性比較試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	スピノサド原体	スピノシン A	スピノシン D
3,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ RBC 減少、PLT 増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ 赤血球の多染性及び低染色性 ・ 血小板の形態異常及び大型化 ・ ALP、TP、Alb 及び Glob 低下 ・ AST 及び T.Chol 増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 骨格筋の細網内皮細胞集簇 ・ 腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生 ・ 空胞化（リンパ節、空腸、精囊上皮細胞、精巢上体） ・ 肺の炎症及び組織浸潤	・ 体重増加抑制 ・ RBC 減少、PLT 増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ 赤血球の多染性及び低染色性 ・ 血小板の形態異常及び大型化 ・ <u>AST、ALP、Alb、Glob</u> 低下 ・ T.Chol 及びカリウム増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 骨格筋の細網内皮細胞集簇 ・ 腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生 ・ 空胞化（リンパ節、空腸、精巢上体） ・ 肺の炎症及び組織浸潤	・ AST 増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子減少 ・ 骨格筋の細網内皮細胞集簇 ・ 腺胃変性及び再生 ・ 空胞化（リンパ節、空腸、<u>精巢上体</u>） ・ 肺の組織浸潤
1,000 ppm 以上	・ 空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	・ 空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	・ 空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）

2

【事務局より】

は、3 月 3 0 日の幹事会の評価書案に記載されていなかったが、見直しにより追加・訂正した所見。

3

4 (2) 28 日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）

スピノサドの慢性毒性試験では、種々の臓器及び組織で細胞質内空胞化が認められた。文献によると、スピノサドと類似の構造を持つ陽イオン性両親媒性化合物は、細胞内のリン脂質と結合して複合体を形成し、病理検査時に空胞となって観察されることが報告されている。また、化合物の供給が中止されると複合体は分離し、空胞が消失するとされている。この時、空胞消失に伴って、複合体を形成していたリン脂質が血中に再分配されることが考えられた。

これについて、スピノサド投与後及び投与終了後の空胞化の推移を観察し、血中リン脂質との相関関係を明らかにすることを目的として、Fischer ラッ

ト（一群雄 10 匹）を用いた混餌（スピノサド原体：0、250、1,000 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量：0、21、82 及び 123 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、回復期の病理組織学的検査は、空胞化のみられた最低用量であった 1,000 ppm 投与群の甲状腺及び腎臓についてのみ実施された。

1,000 ppm 以上投与群では、主に甲状腺及び腎臓で空胞化が認められた。投与開始後 2 週間では、対照群と比べて空胞化の発生頻度増加及び重篤化が認められ、投与開始後 4 週間ではさらに悪化した。投与終了後 2 週間で腎臓の空胞化は消失し、回復が確認された。また、甲状腺では完全な消失は確認できなかったものの、投与終了後 4 週間で空胞化の軽減がみられた。血中リン脂質は対照群と同程度に推移し、空胞化との関連性はないことが示された。

250 ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

以上のことから、空胞化の増減にかかわらず、リン酸質が血中に移行する可能性は低いと考えられた。【吉田専門委員より修文】

本試験における無毒性量は、250 ppm（雄：21 mg/kg 体重/日）であると
考えられた。（参照 7、32、52）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「スピノサド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、スピノサドの主要成分であるスピノシン A の単回投与後の血中濃度は 10 mg/kg 体重投与群で 1 時間後に、100 mg/kg 体重投与群の雄で 6 時間、雌で 2 時間後に最高に達し、主要排泄経路は糞中であつた。組織内では T_{max} 付近で胃腸管、肝臓、肺、リンパ節及び副腎で比較的高濃度に認められた。尿、糞及び胆汁中では主に、スピノシン A の他、代謝物 O、P 及び L 等が認められた。主要代謝経路は、グルタチオン抱合、O-及び N-脱メチル化であると考えられた。また、混入成分であるスピノシン D でも、吸収、排泄経路、排泄率等はスピノシン A と類似していた。糞中の主要代謝物はスピノシン D と代謝物 W であり、尿及び胆汁中では主に代謝物 T が認められた。主要代謝経路は、システイン抱合、スピノシン D 及び N-脱メチル化スピノシン D のグルタチオン抱合であると考えられた。

水稻、キャベツ、かぶ及びりんごを用いたスピノシン A 及び D の植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物、主要代謝物は B、E 及び K であつた。主要代謝経路は、N-ホルミル中間体を經由した N-脱メチル化による代謝物 B 及び E の生成と考えられた。

果実、野菜、茶等を用いて、スピノシン A 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内で栽培された農産物における、スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最高値は、もも（果皮）を除くと、50 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に収穫したみつば（茎葉）の 1.55 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織の空胞化であつた。スピノサドは陽イオン性両親媒性薬剤（CADs: Cationic Amphiphilic Drugs）であり、病理組織の電子顕微鏡観察において、CADs の標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられる層板状小体（ラメラボディー）がみられたことから、スピノサド投与による臓器及び組織の空胞化は、リン脂質症によるものと考えられた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスピノシン A 及び D と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 36 に示されている。

1 表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：8.6 雌：10.4	雄：42.7 雌：52.1	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	(一般毒性) 雄：8.6 雌：10.4	(一般毒性) 雄：42.7 雌：52.1	雌雄：甲状腺の病理学的変化等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：2.4 雌：3.0	雄：9.5 雌：12.0	雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：10.3 P 雌：10.4 F ₁ 雄：10.1 F ₁ 雌：9.5	親動物及び児動物 P 雄：97.8 P 雌：110 F ₁ 雄：98.0 F ₁ 雌：107	親動物：甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等 児動物：生産児数低下等
	発生毒性 試験	母動物：50 胎児：200	母動物：200 胎児：－	母動物：体重増加抑制 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：6.0 雌：8.1	雄：17.9 雌：23.1	雌雄：リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死等
	18 カ月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：11.4 雌：13.8	雄：50.9 雌：67.0	雌雄：肺マクロファージ集簇等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：50	母動物：50 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：4.89 雌：5.38	雄：9.73 雌：10.5	雌雄：空胞化及び集簇（白脾髄、リンパ節等）等
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：2.68 雌：2.72	雄：8.46 雌：8.22	雌雄：空胞細胞集簇（白脾髄、リンパ節等）等

2 ー：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

3

4 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラ
5 ットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.4 mg/kg 体重/日であった
6 ので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日
7 摂取許容量（ADI）と設定した。

8

ADI	0.024 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

1 <別紙1: 代謝物/分解物略称>

記号 略称	化学名
B N-脱メチル スピノシン A (スピノシン B)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
C スピノシン C	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
E N-脱メチル スピノシン D	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
F 擬似アグリコン A (アミノ糖脱離体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
G 擬似アグリコン A-R (ラムノース脱離体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-2-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
H (N+O)-脱メチル スピノシン A	(N-脱メチルスピノシン A の O-脱メチルの位置不明)
J O-脱メチル スピノシン A-1 (スピノシン J)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,4-ジ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
K O-脱メチル スピノシン A-2 (スピノシン K)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3-ジ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
L スピノシン A+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
M スピノシン B+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly

N ----- (N+O)-脱メチル スピノシン A+GSH	(N-脱メチルスピノシン A の O-脱メチルの位置不明+ Glu-Cys-Gly)
O ----- O-脱メチル スピノシン A-1+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
P ----- O-脱メチル スピノシン A-2+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
Q ----- スピノシン A +システイン	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン +Cys
R ----- スピノシン B +システイン	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Cys
T ----- スピノシン D+GSH	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Glu-Cys-Gly
U ----- N-脱メチル スピノシン D+GSH	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
W ----- スピノシン D +システイン	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン+ Cys
XA ----- 水酸化スピノシン A	(水酸基位置不明)
YA ----- 水酸化スピノシン B	(水酸基位置不明)
YB ----- 水酸化スピノシン B	(水酸基位置不明)
Z ----- デヒドロスピノシン B	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-O-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロドデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン

AA ----- デヒドロ疑似アグリコン A	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
AB ----- デヒドロ疑似アグリコン D	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
AC ----- ジヒドロ疑似アグリコン A	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,15 <i>a</i> ,16,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -オクタデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン
AD ----- ジヒドロ疑似アグリコン D	ジヒドロ疑似アグリコン D :
AE ----- 水付加体 A	(H ₂ O 結合位置不明)
AF ----- 水付加体 D	(H ₂ O 結合位置不明)
AJ ----- 未同定 (スピノシン A 由来)	(スピノシン A 由来)
AK ----- 9,17-ジケト-スピノシン A	(3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-9-エチル-14-メチル-3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6, 9,10,11,12,16 <i>a</i> , 16 <i>b</i> -デカヒドロ-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ [2,3- <i>d</i>] オキサシクロデシン-2,7,13,15(3 <i>H</i> ,14 <i>H</i>)-テトロン
AL ----- 6-メチル-9,17-ジケト-スピノシン D	(3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-9-エチル-14-メチル-3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6, 9,10,11,12,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -デカヒドロ-4-メチル-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ [2,3- <i>d</i>] オキサシクロデシン-2,7,13,15(3 <i>H</i> ,14 <i>H</i>)-テトロン
—	[2 <i>R</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- <i>O</i> -(α -L-マンノピラノシル)オキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6, 9,10,11,12,13,14,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ [3,2-D] オキサシクロデシン-7,15-ジオン
psK ----- 疑似アグリコン K (アミノ糖脱離体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3-ジ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> -8-オキサシクロデカ[<i>b</i>] <i>as</i> -インダセン-7,15-ジオン

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3: 作物残留試験成績>

1. 作物残留試験成績 (国内)

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	
水稲 (玄米) 2001 年	2	G:100 SC:150	3 3 3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
水稲 (稲わら) 2001 年	2	G:100 SC:150	3 3 3	14 21 28	0.10 0.10 0.07	0.07* 0.07* 0.06*	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05							0.12* 0.11* 0.10*
大根 (根部) 1995 年	2	SP:300	3 3 3 3	7 15 22 31	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* 0.01 0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.02* <0.02 <0.02 <0.02
大根 (葉部) 1995 年	2	SP:300	3 3 3 3	7 15 22 31	0.20 0.02 <0.01 <0.01	0.11 0.02* <0.01 <0.01	0.03 <0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.01* <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.11* 0.01* <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01 <0.01	0.06* 0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.13* 0.03* <0.02 <0.02
はくさい (茎葉) 1995,1997 年	4	SP:300	3 3 3	3 6-7 14	0.32 0.06 0.01	0.10 0.03* 0.01*	0.06 0.01 <0.01	0.02* 0.01* <0.01	0.01 0.01 0.01	0.01* 0.01* 0.01*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.13* 0.04* 0.02*
キャベツ (葉球) 1995,1997 年	4	SP:300	3 3 3	3 7 14	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 0.01 <0.01	<0.01 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.02 <0.02 <0.02
芽キャベツ (芽球) 2003 年	2	SP:50	3 3 3	6-7 13-14 20-21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02							<0.04 <0.04 <0.04
ブロッコリー (茎葉) 2001 年	2	SP:200	2 2 2	3 7 14	0.44 0.15 0.06	0.24 0.08 0.03*	0.10 0.03 0.01	0.06 0.02* 0.01*							0.30 0.10* 0.04*
みずな 〔露地〕 2000 年	2	SP:150	2 2 2	3 7 14	1.40 0.59 0.15	0.76 0.28 0.09*	0.28 0.17 0.04	0.16 0.08* 0.04*							0.96 0.40* 0.13*
レタス (茎葉) 1997 年	2	SP:300	3 3 3	3 7 14	1.80 0.46 0.52	1.01 0.26 0.24*	0.33 0.09 0.10	0.21 0.05* 0.05*							1.26 0.32* 0.29*
食用ぎく (花器全体) 2002 年	2	SP:75	2 2 2	3 7 14	1.20 0.29 0.12	0.92 0.21 0.07*	0.35 0.07 0.06	0.22 0.04* 0.03*							1.18 0.29* 0.11*
ねぎ 〔露地〕 2001 年	2	SP:200	2 2 2	3 7 14	0.08 0.04 0.01	0.03* 0.02* <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.04* 0.03* <0.02
アスパラガス (若茎) 2002 年	2	SP:150	2 2 2	1 3 7	0.09 0.08 <0.08	<0.06 <0.06 <0.06	<0.08 <0.08 <0.08	<0.05 <0.05 <0.05							0.10* <0.10 <0.10
みつば (茎葉) 2003 年	2	SP:50	2 2	7 14	1.58 1.91	1.29 1.25	0.32 0.38	0.26 0.26							1.55 1.51
トマト (果実) 1999 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.12 0.08 0.09	0.09 0.06 0.05	0.02 0.02 0.02	0.02 0.01 0.01*							0.11 0.07 0.07*
ミトマ (果実) 2004 年	2	SP:150	2 2 2 2	1 3 7 14	0.28 0.23 0.11 0.06	0.15* 0.12* 0.06* 0.04*	0.05 0.04 0.02 0.02	0.03* 0.03* 0.02* 0.01*							0.18* 0.15* 0.08* 0.05*

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	
ピーマン (果実) 1999 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.65 0.53 0.50	0.35 0.30 0.26	0.13 0.10 0.11	0.25 0.22 0.19*							0.44 0.37 0.33*
なす (果実) 1997 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.52 0.40 0.15	0.27 0.20 0.07*	0.08 0.06 0.02	0.04 0.04* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.02 0.01	0.02* 0.02* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.31 0.23* 0.08*
ししとう (果実) 2003 年	2	SP:43.8 ~44.2	2 2 2	1 3 7	0.04 <0.02 <0.02	0.03 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02							0.05 <0.04 <0.04
きゅうり (果実) 2000 年	1	SP:208 ~250	2 2 2	1 3 7	0.09 0.06 0.03	0.08 0.04 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01 0.01* <0.01							0.09 0.05* 0.03*
すいか (果実) 2001 年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
メロン (果実) 2001 年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
みかん 〔施設〕 (果肉) 2001 年	2	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
みかん 〔施設〕 (果皮) 2001 年	2	SC:400	2 2 2	7 14 28	0.72 0.44 0.32	0.49 0.35 0.24	0.17 0.10 0.08	0.11 0.07 0.05							0.60 0.44 0.29
ナツミカン (全果実) 2001 年	1	SC: 400-800	2 2 2	7 14 28	0.07 0.02 <0.01	0.04* 0.02* <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01							0.05* 0.03* <0.02
すだち (果実) 2001 年	1	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
かぼす (果実) 2001 年	1	SC:600	2 2 2	7 14 28	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.03* 0.03* 0.02*
りんご (可食部) 1995 年	2	SC:600	3 3 3 3	3 7 14 21	0.15 0.09 0.03 0.01	0.08* 0.04* 0.02* 0.01*	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.09* 0.05* 0.03* 0.02*
もも (果肉) 1997 年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* <0.02 <0.02
もも (果皮) 1997 年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	3.36 1.79 0.63	2.02 1.13 0.30	0.64 0.39 0.12	0.42 0.24 0.05	0.04 0.02 <0.02	0.03* 0.02* <0.02	0.17 0.15 0.07	0.12 0.09 0.04*	0.03 0.02 0.02	0.03* 0.02* <0.02	2.49 1.38 0.36*
初刈り (果実) 2004 年	2	SC:400 ~500	2 2 2	3 7 14	0.13 0.11 0.10	0.07 0.06 0.06*	0.01 0.01 0.01	0.01* 0.01* <0.01							0.08 0.08 0.06*
いちご (果実) 2000 年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	0.38 0.28 0.12	0.32 0.21 0.06*	0.08 0.06 0.03	0.07 0.04 0.02*							0.39 0.25 0.08*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											A及び Dの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE			
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値		
いちじく (果実) 2002 年	2	SP:150	1 1 1	1 3 7	0.06 0.03 <0.03	0.05 0.03* 0.03*	0.03 0.02 0.02	0.03* 0.03* 0.03*								0.08* 0.05* 0.05*
茶 (浸出液) 1995 年	2	SC:200	2 2	7 14	<0.05 <0.05	<0.04 <0.04	<0.05 <0.05	<0.04 <0.04	<0.05 <0.05	<0.04 <0.04	<0.05 <0.05	<0.04 <0.04	<0.05 <0.05	<0.04 <0.04	<0.07 <0.07	
茶 (荒茶) 1995 年	2	SC:200	2 2 2	7 14	0.64 0.06	0.33* 0.05*	0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.13 <0.05	0.07* <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	0.39* 0.10*	

- 注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、G : 粒剤、SC : フロアブル、SP : 顆粒水和物
- ・スピノシンA及びDは、個別定量の測定値、含量については一括定量の測定値。
 - ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
 - ・すべてのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

2. 作物残留試験成績(海外)

① 貯蔵穀物一穀粒)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型・使用量	回 数 (回)	経過 月数	残留値 (mg/kg)				
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンA及 びDの含量
					最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (穀粒) 2002-2003 年	6	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	1.069	0.586	0.169	0.098	0.699
			1	3	0.768	0.543	0.128	0.089	0.682
			1	6	0.845	0.660	0.138	0.107	0.467
			1	11	0.649	0.507	0.106	0.083	0.591
とうもろこし 2002-2003 年	6	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	1.450	0.596	0.225	0.094	0.689
			1	3	1.067	0.545	0.164	0.087	0.632
			1	6	0.708	0.531	0.115	0.087	0.617
			1	11	0.543	0.452	0.089	0.073	0.525
米 (穀粒) 2002-2003 年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.679	0.561	0.118	0.102	0.654
			1	3	0.694	0.596	0.122	0.098	0.695
			1	6	0.754	0.614	0.126	0.101	0.715
			1	11	1.110	0.788	0.187	0.116	0.918
大麦 (穀粒) 2003 年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.926	0.665	0.150	0.107	0.772
			1	3	1.070	0.622	0.178	0.100	0.722
カラス麦 (穀粒) 2003 年	3	SC:1 mg/kg 穀粒	1	0	0.759	0.524	0.119	0.084	0.609
			1	3	0.717	0.470	0.116	0.076	0.546

注) SC:フロアブル

・スピノシンAとスピノシンDは、個別定量の測定値、含量についてはその合計。

② 貯蔵穀物一部位別

作物名	試験 圃場数	加工区分	残留値 (mg/kg)		
			スピノシンA	スピノシンD	スピノシンA及びD の含量
小麦	4	原料	0.625	0.123	0.748
		ふすま	1.166	0.230	1.396
		ミドリング区分	0.245	0.040	0.285
		ショート区分	0.713	0.130	0.843
		小麦胚芽	0.586	0.097	0.683
		小麦粉	0.166	0.034	0.200
		小麦グルテン	1.045	0.186	1.231
		デンプン	0.006	<0.002	0.006
		ダスト	258.0	43.8	301.8
		パン	0.081	0.018	0.096
米	2	原料	0.641	0.108	1.429
		もみ殻	1.794	0.314	1.406
		糠	0.504	0.082	0.286
		玄米	0.071	0.011	0.040
		白米	0.014	0.003*	0.377
とうもろこし	2	原料	0.922	0.120	0.862
		粗びき穀粉	0.072	0.011	0.083
		全粒粉	0.153	0.026	0.179
		とうもろこし粉	0.178	0.034	0.212
		コーン油(乾式ミル)	0.616	0.112	0.728
		デンプン	<0.002	<0.002	<0.002
		コーン油(湿式ミル)	0.973	0.123	1.096
		ダスト	210.0	33.2	229.8

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
大根類（根）	0.02	45.0	0.90	18.7	0.37	28.7	0.57	58.5	1.17
大根（葉）	0.13	2.2	0.28	0.5	0.06	0.9	0.11	3.4	0.43
はくさい	0.13	29.4	3.82	10.3	1.34	21.9	2.85	29.9	3.89
はなやさい (ブロッコリー)	0.30	4.5	1.35	2.8	0.84	46.7	14.01	4.1	1.23
その他のアブラナ科野菜	0.96	3.5	3.37	0.6	0.58	1.2	1.16	3.6	3.47
レタス	1.26	6.1	7.67	2.5	3.14	6.4	8.05	4.2	5.28
その他のきく科野菜	1.18	0.4	0.47	0.1	0.12	0.5	0.59	0.7	0.83
ねぎ	0.04	11.3	0.48	4.5	0.19	8.2	0.35	11.5	0.49
アスパラガス	0.10	0.9	0.09	0.3	0.03	0.4	0.04	0.9	0.09
みつば	1.55	0.2	0.31	0.1	0.155	0.1	0.155	0.2	0.31
トマト	0.18	24.3	4.31	16.3	2.89	25.1	4.46	25.0	4.44
ピーマン	0.22	4.4	0.98	2.0	0.45	1.9	0.42	3.7	0.82
なす	0.31	4.0	1.24	0.9	0.28	3.3	1.02	5.7	1.77
ししとう	0.05	0.2	0.01	0.1	0.005	0.1	0.005	0.3	0.015
きゅうり	0.09	16.3	1.47	8.2	0.74	10.1	0.91	16.6	1.49
みかん	0.60	41.6	25.06	35.4	21.33	45.8	27.59	42.6	25.67
なつみかん	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他のかんきつ	0.03	0.4	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.6	0.02
りんご	0.09	35.3	3.27	36.2	3.35	30.0	2.78	35.6	3.29
もも	0.03	0.5	0.01	0.7	0.02	4.0	0.11	0.1	0.00
ネクタリン	0.08	0.1	0.008	0.1	0.008	0.1	0.008	0.1	0.008
その他の果実	0.08	3.9	0.31	5.9	0.47	1.4	0.11	1.7	0.14
合計			55.42		36.37		65.3		54.86

注）・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちスピノサド A 及び D の含量の最大値を用いた（別紙 3 参照）。

- ・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 68～70）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値から求めたスピノサドの推定摂取量（μg/人/日）。
- ・水稻、キャベツ（含芽キャベツ）、スイカ、メロン及びみかんは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

< 参照 >

- 1 農薬抄録スピノサド（殺虫剤）（平成 19 年 10 月 2 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2007 年、一部公表予定
- 2 スピノシン A のラットにおける代謝及び組織内分布（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 3 スピノシン A の雌性ラットにおける生体内蓄積性の検討：コーニング・ヘーゼルトン、1996 年、未公表
- 4 スピノシン D のラットにおける代謝及び組織内分布：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 5 スピノシン D のラットにおける胆汁中排泄：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 6 水稻における代謝運命：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 7 スピノサドの残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答：ダウ・ケミカル日本株式会社、1998 年 4 月、未公表
- 8 茎葉処理後のキャベツにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 9 土壌処理後のキャベツにおける代謝運命：（財）残留農薬研究所、1996 年、未公表
- 10 茎葉処理後のかぶにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 11 茎葉処理後のリンゴ果実における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 12 茎葉処理後のリンゴ葉における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 13 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた湛水条件における土壌中分解試験：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 14 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた土壌中分解試験：ダウ・エランコ・ヨーロッパ、1994 年、未公表
- 15 スピノサドの土壌吸着性試験：（株）化学分析コンサルタント、1996 年、未公表
- 16 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた加水分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 17 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた水中光分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 18 自然水中における光分解試験：ダウ・エランコ、1996 年、未公表
- 19 スピノサドの土壌残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、1995-2001 年、未公表
- 20 スピノサドの作物残留試験成績：残留農薬研究所他、1995-2001 年、未公表
- 21 スピノサドにおける薬理試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 22 ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 23 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：イーライ・リリー研究所、1992 年未公表
- 24 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 25 ファクター B（動植物中の代謝物・代謝物 B）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表

- 26 ファクターK（動植物中の代謝物・代謝物 K）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 27 ラットを用いた急性経口神経毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：ボゾ・リサーチ・センター、1996 年、未公表
- 31 ラットを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与性毒試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 32 スピノサドの残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答：ダウ・ケミカル 日本株式会社、1998 年 11 月、未公表
- 33 マウスを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：イーライ・リリー研究所、1992 年、未公表
- 34 イヌを用いた飼料投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1994 年、未公表
- 35 ラットを用いた反復経口神経毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1993 年、未公表
- 36 イヌを用いた飼料混入投与により慢性毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 38 マウスを用いた飼料混入投与による慢性／発がん性併合試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995 年、未公表
- 39 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性（補足）試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 41 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1993 年、未公表
- 42 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 43 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1996 年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1992 年、未公表
- 45 細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、

未公表

- 46 チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 47 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 48 ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 49 ファクター B（動植物中の代謝物・代謝物 B）細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 50 ファクター K（動植物中の代謝物・代謝物 K）細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与によるスピノシン A 及びスピノシン D の毒性比較試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 52 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間投与及び回復試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1998 年、未公表
- 53 安全性評価資料概要（スピノサド）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2005 年、一部公表予定
- 54 スピノサドの作物残留性に関する試験成績：Dow Agrosciences、2004 年、未公表
- 55 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-161222-spinosad.pdf>)
- 56 第 76 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai76/index.html>)
- 57 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai25/index.html>)
- 58 スピノサド 食品健康影響評価に係る追加資料：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 59 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 60 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spinosad-180718.pdf>)
- 61 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 62 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougoul_dai5/index.html)
- 63 スピノサドの食品健康影響に係る追加提出：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 64 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougoul_dai20/index.html)
- 65 第 49 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html)
- 66 第 53 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html）

67 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html）

68 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年

69 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年

70 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年