

（案）

# 農薬・動物用医薬品評価書

## スピノサド （第3版）

2017年12月1日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯 .....	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿 .....	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	6
6	○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	8
7	○ 要 約 .....	10
8		
9	I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 .....	11
10	1. 用途 .....	11
11	2. 有効成分の一般名 .....	11
12	3. 化学名 .....	11
13	4. 分子式 .....	12
14	5. 分子量 .....	12
15	6. 構造式 .....	13
16	7. 開発の経緯 .....	13
17		
18	II. 安全性に係る試験の概要 .....	14
19	1. 動物体内運命試験 .....	14
20	(1) 動物体内運命試験 ( <sup>14</sup> C-スピノシンA) .....	14
21	(2) 生体内蓄積性 ( <sup>14</sup> C-スピノシンA) .....	19
22	(3) 動物体内運命試験 ( <sup>14</sup> C-スピノシンD) .....	20
23	2. 植物体内運命試験 .....	22
24	(1) 水稻 ( <sup>14</sup> C-スピノシンA 及び <sup>14</sup> C-スピノシンD) .....	22
25	(2) かぶ ( <sup>14</sup> C-スピノシンA 及び <sup>14</sup> C-スピノシンD) .....	22
26	(3) キャベツ ( <sup>14</sup> C-スピノシンA 及び <sup>14</sup> C-スピノシンD) .....	23
27	(4) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 ( <sup>14</sup> C-スピノシンA) .....	24
28	(5) りんご ( <sup>14</sup> C-スピノシンA 及び <sup>14</sup> C-スピノシンD) .....	25
29	3. 土壌中運命試験 .....	26
30	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....	26
31	(2) 好氣的土壌中運命試験 .....	27
32	(3) 土壌吸着試験 .....	28
33	4. 水中運命試験 .....	28
34	(1) 加水分解試験 .....	28
35	(2) 水中光分解試験（緩衝液） .....	29
36	(3) 水中光分解試験（自然水） .....	29
37	5. 土壌残留試験 .....	29
38	6. 作物残留試験 .....	30

1	(1) 作物残留試験.....	30
2	(2) 推定摂取量.....	31
3	7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験.....	31
4	(1) 薬物動態試験及び残留試験（鶏）.....	31
5	(2) 薬物動態試験（山羊）.....	39
6	(3) 残留試験（牛）.....	42
7	(4) 残留試験（羊）.....	45
8	8. 一般薬理試験.....	46
9	9. 急性毒性試験.....	48
10	(1) 急性毒性試験.....	48
11	(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	49
12	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	49
13	11. 亜急性毒性試験.....	50
14	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	50
15	(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	50
16	(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	52
17	(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	53
18	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	54
19	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	54
20	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	55
21	(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	56
22	(4) 18か月間発がん性試験（マウス）（補足試験）.....	57
23	13. 生殖発生毒性試験.....	58
24	(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	58
25	(2) 発生毒性試験（ラット）.....	59
26	(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	60
27	14. 遺伝毒性試験.....	60
28	15. その他の試験.....	61
29	(1) スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験（ラット）.....	61
30	(2) 28日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）.....	63
31	(3) 28日間免疫毒性試験（マウス）.....	63
32		
33	III. 食品健康影響評価.....	65
34		
35	・別紙1：代謝物/分解物略称.....	72
36	・別紙2：検査値等略称.....	76
37	・別紙3：作物残留試験成績（国内）.....	78
38	・別紙4：作物残留試験成績（海外）.....	90

1	・別紙5：推定摂取量.....	91
2	・参照.....	94
3		
4		

1 <審議の経緯>

2 ー第1版関係ー

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2004年 12月 10日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：トマト）
- 2004年 12月 10日 インポートトレランス設定の要請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）
- 2004年 12月 22日 厚生労働大臣から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）
- 2005年 3月 2日 第25回農薬専門調査会
- 2005年 11月 7日 追加資料受理（参照56）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照57）
- 2005年 12月 19日 厚生労働大臣から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1219001号）、関係書類の接受（参照58）
- 2005年 12月 22日 第125回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から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59）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 4日 第5回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 11月 20日 追加資料受理（参照60）
- 2008年 3月 5日 第20回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 8月 21日 第54回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 9月 29日 第116回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 1月 20日 第59回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（報告）
- 2010年 2月 18日 から3月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2010年 3月 31日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 4月 8日 第327回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照61）
- 2012年 8月 20日 残留農薬基準告示（参照62、63）

3

4 ー第2版関係ー

- 2014年 10月 24日 厚生労働大臣から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1021第1号）、関係書類の接受（参照74～80）
- 2014年 10月 28日 第535回食品安全委員会（要請事項説明）

- 2014年 11月 21日 第172回動物用医薬品専門調査会  
2014年 12月 19日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2015年 1月 7日 第543回食品安全委員会(報告)  
(2月17日付で厚生労働大臣に通知)(参照81)  
2015年 12月 22日 残留農薬基準告示(参照82)

1

2 ー第3版関係ー

- 2017年 3月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大: さやえんどう及びびんにく)  
2017年 5月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発生食0524第16号)、関係書類の接受(参照83~96)  
2017年 5月 30日 第651回食品安全委員会(要請事項説明)  
2017年 8月 30日 第67回農薬専門調査会評価第一部会  
2017年 10月 20日 第69回農薬専門調査会評価第一部会  
2017年 12月 1日 第154回農薬専門調査会幹事会

3

4 <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

5

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*: 2009年7月9日から      \*: 2011年1月13日から

6

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋(委員長)	佐藤 洋(委員長)

山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

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 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

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 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

4

(2008年3月31日まで)

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

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*\*

與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から  
\*\* : 2007年4月25日から  
\*\*\* : 2007年6月30日まで  
\*\*\*\* : 2007年7月1日から

1

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)  
林 真(座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで  
\*\* : 2009年4月10日から  
\*\*\* : 2009年4月28日から

2

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳(座長)  
納屋聖人(座長代理)  
浅野 哲  
小野 敦

三枝順三  
代田眞理子  
清家伸康  
中島美紀

長野嘉介  
林 真  
本間正充\*  
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲(座長)  
平塚 明(座長代理)  
堀本政夫(座長代理)  
相磯成敏  
小澤正吾

桑形麻樹子  
佐藤 洋  
清家伸康  
豊田武士  
林 真

平林容子  
本多一郎  
森田 健  
山本雅子  
若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三(座長)  
小野 敦(座長代理)

高木篤也  
中島美紀

八田稔久  
福井義浩

納屋聖人(座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳(座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介(座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋(座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

\*: 2017年9月30日まで

1

2 <第67回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

3

4 <第69回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀 藤本成明

5

6 <第154回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司  
上路雅子 本間正充

7

8 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)

三森国敏(座長)	小川久美子	戸塚恭一
井上松久(座長代理)	下位香代子	中村政幸
青木 宙	津田修治	能美健彦
今井俊夫	寺岡宏樹	山崎浩史
今田由美子	寺本昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金正博	

(2010年3月31日まで)

三森国敏(座長)	天間恭介	山口成夫
寺本昭二(座長代理)	頭金正博	山崎浩史
石川さと子	中村政幸	山手丈至
石川 整	能美健彦	渡邊敏明
小川久美子	舞田正志	
寺岡宏樹	松尾三郎	

(2013年10月1日から)

山手丈至(座長*)	須永藤子	山崎浩史
小川久美子(座長代理*)	辻 尚利	吉田和生
青木博史	寺岡宏樹	吉田敏則

青山博昭  
石川さと子  
石川 整  
川治聡子

能美健彦  
舞田正志  
松尾三郎  
宮田昌明

渡邊敏明

\*：2013年10月22日から

1  
2

1 要 約

2  
3 土壌放線菌 (*Saccharopolyspora spinosa*) 由来マクロライド系殺虫剤であるスピノサ  
4 ド (スピノシン A とスピノシン D の混合物、CAS No.168316-95-8 [131929-60-7 +  
5 131929-63-0]) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、  
6 作物残留試験 (さやえんどう及びにんにく) 及び免疫毒性試験 (マウス) の成績等が新  
7 たに提出された。

8 評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻、キャベツ  
9 等)、作物残留、家畜体内薬物動態及び残留 (鶏、山羊、羊及び牛)、亜急性毒性 (ラ  
10 ット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウ  
11 ス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性 (マ  
12 ウス) 等の試験成績である。

13 各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主にリン脂質症と考えられる  
14 臓器及び組織における細胞質内の空胞化であった。神経毒性、発がん性、催奇形性、遺  
15 伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

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

18 各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性  
19 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 100 で除  
20 した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

21 また、スピノサドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒  
22 性量のうち最小値は、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験で得られた 500 mg/kg 体  
23 重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参照用量 (ARfD)  
24 は設定する必要がないと判断した。

25

1 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 殺虫剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名:スピノサド

7 英名:spinosad (ISO名)

8

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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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-as*インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

18

19 <スピノシンD>

20 (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*

21 -メチル- $\alpha$ -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

22 -テトラデオキシ- $\beta$ -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル

23 -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

24 -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

25

26 英名: mixture of spinosyn A and spinosyn D

27 <spinosyn A>

28 (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*

29 -methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6

30 -tetradecoxy- $\beta$ -D-erythroxyloxy)-9-ethyl

31 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-14

32 -methyl-1*H-as*indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dion

33

34 <spinosyn D>

35 (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*

36 -methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6

37 -tetradecoxy- $\beta$ -D-erythroxyloxy)-9-ethyl

38 -2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-4,14

1 -dimethyl-1*H*-*as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dion

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

4 和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

5 <spinosyn A>

6 (2*R*,3*aR*,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*

7 -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*]-5

8 -(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

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

10 -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

11 <spinosyn D>

12 (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*

13 -メチル- $\alpha$ -L-マンノピラノシル)オキシ]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*]-5

14 -(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

15 -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

16 -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

18 英名：mixture with spinosynA and spinosyn D

19 <spinosyn A>

20 (2*R*,3*aR*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-[(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*

21 -methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*]-5

22 -(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*pyran-2-yl]oxy]-9

23 -ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro

24 -14-methyl-1*H*-*as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

25 <spinosyn D>

26 (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*

27 -methyl- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)oxy]-13-[[2*R*,5*S*,6*R*]-5

28 -(dimethylamino)tetrahydro-6-methyl-2*H*pyran-2-yl]oxy]-9

29 -ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-tetradecahydro-4,14

30 -dimethyl-1*H*-*as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dione

#### 32 4. 分子式

33 スピノシン A : C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>10</sub>

34 スピノシン D : C<sub>42</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>10</sub>

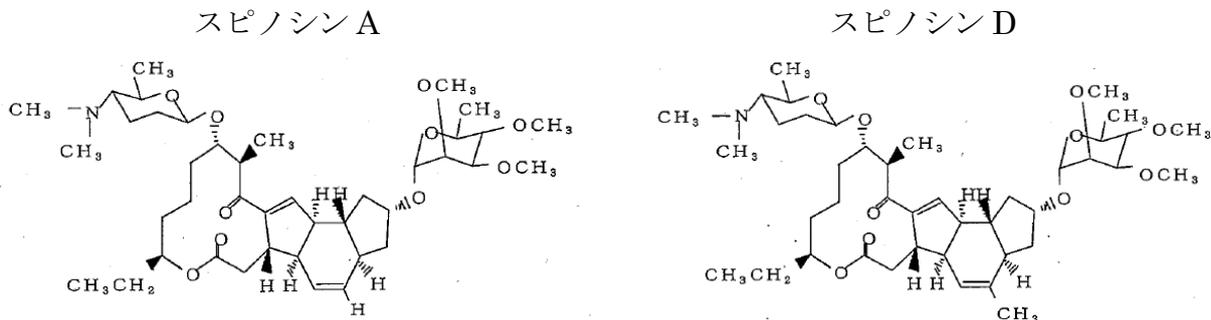
#### 36 5. 分子量

37 スピノシン A : 731.98

38 スピノシン D : 746.00

1

2 **6. 構造式**



3

4 **7. 開発の経緯**

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 とともに衰弱させ、最終的に死に至らしめると考えられている。

10 スピノサドは、スピノシン A 及びスピノシン D の混合物で、原体中にはそれぞれ  
11 72%及び 4%以上（2 成分の合計で 82%以上）含まれる。米国等 34 か国で、果樹類、  
12 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  
13 登録された。

14 動物用医薬品としては、我が国では、イヌ又はネコの外部寄生虫駆除を目的に経口  
15 投与剤が承認されている。（参照 62）海外では、米国、豪州等で承認されており、牛  
16 及び羊への外皮塗布剤（ポアオン剤）、噴霧投与剤等や鶏舎等畜舎への散布の使用法  
17 によりハエ、ダニ、シラミ等の外部寄生虫の駆除並びに畜舎内外のハエ、ガイマイゴ  
18 ミムシダマシ及びその他の衛生害虫対策を目的に使用されている。（参照 64）

19 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：さやえんどう及びにんにく）  
20 がなされている。

21

## 11 II. 安全性に係る試験の概要

12 各種運命試験[II.1~4]は、スピノシンAのアグリコン環を<sup>14</sup>Cで均一に標識した  
13 もの(以下「<sup>14</sup>C-スピノシンA」という。)及びスピノシンDのアグリコン環を<sup>14</sup>C  
14 で均一に標識したもの(以下「<sup>14</sup>C-スピノシンD」という。)を用いて実施された。

15 放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)から  
16 スピノシンA及びスピノシンDの濃度(mg/kg又はμg/g)に換算した値として示した。

17 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。

### 18 1. 動物体内運命試験

#### 19 (1) 動物体内運命試験(<sup>14</sup>C-スピノシンA)

20 Fischerラット(一群雌雄各3~5匹)に<sup>14</sup>C-スピノシンAを10mg/kg体重(以  
21 下[1.]において「低用量」という。)若しくは100mg/kg体重(以下[1.]において  
22 「高用量」という。)で単回強制経口投与し、又は低用量反復投与<sup>1</sup>して、動物体内  
23 運命試験が実施された。

#### 24 ① 吸収

##### 25 a. 血中濃度推移

26 各投与群における単回経口投与後の血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示さ  
27 れている。

28 投与された<sup>14</sup>C-スピノシンAは速やかに吸収され、 $T_{max}$ は低用量群では雌雄とも  
29 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 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		10		100	
性別		雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (hr)		1	1	6	2
$C_{max}$ (μg/g)		0.84	0.57	4.73	3.89
$T_{1/2}$ (hr)	α相	0.52	0.59	5.53	3.48
	β相	9.67	9.60	22.6	21.8
AUC (hr・μg/g)		8.48	7.74	105	124

##### 26 b. 吸収率

27 胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]で得られた投与後24時間における胆汁、尿及び呼気  
28 中排泄率並びに組織、カーカス<sup>2</sup>及びケージ洗浄液中放射能の合計から、吸収率は低  
29 用量群で72.6%~72.9%、高用量群で70.6%~72.9%であった。(参照2)

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

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

## ② 分布

主要臓器及び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)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度(μg/g)

投与条件	性別	C <sub>max</sub> 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)	全て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)、生殖腺(6.06)、心臓(4.91)、胸腺(4.72)、皮膚(2.25)、骨(1.92)、カーカス(1.44)、骨格筋(0.864)、血液(0.441)	全て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)、心臓(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)、心臓(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)、皮膚(1.72)、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)、心臓(5.48)、カーカス(2.32)、骨(2.21)、皮膚(1.84)、骨格筋(1.46)、甲状腺(0.709 <sup>§</sup> )、血液(0.615)	全て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)、皮膚(2.74)、骨(2.74)、骨格筋(1.85)、甲状腺(0.827 <sup>§</sup> )、血液(0.653)	全て0.4未満

注) 胃腸管は内容物を含む。

\*: 低用量では雌雄とも投与1時間後、高用量では雄で投与6時間後、雌で投与2時間後。

§: 低用量反復投与群の雌雄で甲状腺の残留放射能が、他の投与群に比べ低値を示していることから、再試験を実施したところ、雄で4.30 μg/g、雌で8.10 μg/gであった。

## ③ 代謝物同定・定量

投与後12時間の尿、投与後24時間の糞及び投与後6～8時間の胆汁中の主要代謝物は表3に示されている。

尿、糞及び胆汁中に未変化のスピノシンAが尿中で0.04%～0.4% TAR、糞中で5.3%～6.4% TAR、胆汁中で1.1% TAR以下認められた。主要代謝物は、L(スピノシンAのグルタチオン抱合体)、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)であった。スピノシンAは尿中で0.04% TAR～0.4% TAR、糞中で5.3% TAR～6.4% TAR、胆汁中で1.1% TAR以下であった。

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物(%TAR)

投与量	試料	スピノシンA	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.04～0.10	O+P(0.97～1.46)、M+N(0.58～0.74)、L(0.31～0.42)、J+K(0.32～0.33)、XA(0.05～0.18)、B(0.06～0.08)
	糞	6.1～6.3	Q(12.5～13.7)、O+P(10.1～11.5)、S(雄11.7、雌ND)、H(雄ND、雌11.0)、J+K(8.4～10.9)、L(1.3～6.7)
	胆汁	雄：1.1 雌：ND	L(雄:5.2、雌:ND)、O+P(1.8～5.9)
100 mg/kg 体重 (単回)	尿	0.10～0.40	O+P(0.44～1.00)、L(0.75～0.98)、J+K(0.20～0.23)、M+N(0.13～0.22)、XA(0.09～0.22)、B(0.06～0.17)
	糞	5.4～6.4	Q(8.3～11.2)、S(4.0～9.6)、L(4.6～9.3)、O+P(2.1～7.6)、J+K(1.1～5.2)
	胆汁	ND	L(2.5～3.5)、O+P(1.4～2.4)
10 mg/kg 体重 (反復)	尿	0.08～0.22	O+P(1.04～1.81)、M+N(0.53～0.72)、J+K(0.45～0.54)、L(0.28～0.47)、B(0.06～0.13)、XA(0.05～0.22)
	糞	5.3～5.9	H(11.4～18.6)、Q(14.1～15.2)、O+P(8.4～16.5)、J+K(8.5～14.3)、その他(3.3未満)

注) 雌雄の値を記載した。事務局修正

ND：検出されず

腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺中の主要代謝物は表4に示されている。

C<sub>max</sub>時の各組織中の主要成分は未変化のスピノシンA、代謝物B及びJであった。ほかに、肝臓では代謝物L、O及びC、甲状腺では代謝物F及びGが認められた。

表4 腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺中の主要代謝物(%TAR)

投与量	試料	C <sub>max</sub> *時		1/2C <sub>max</sub> **時	
		スピノシンA	代謝物	スピノシンA	代謝物
10 mg/kg 体重	腎臓	0.295～0.603	B+J(0.334～0.399)	0.021～0.136	B+J(0.096～0.374)、

(単回)	肝臓	4.04~6.02	B+J(2.97~3.42)、 O(0.498~1.65)、 L(0.605~0.808)、 C(0.127~0.335)	<0.384	B+J(0.454~1.26)、 O(0.225~0.369)、 L( $\leq$ 0.060)、C( $\leq$ 0.056)
	肺	0.479~1.01	B+J(0.574~0.611)	0.018~0.240	B+J(0.239~0.980)
	血漿	0.019~ 0.030.033	B+J(0.017~0.031)	ND	B+J(0.010~0.030)
	甲状腺	0.002~ 0.005	B+J(<0.01)、 F+G( $\leq$ 0.01)	<0.01	B+J(<0.01)、F+G( $\leq$ 0.01)
100 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.288~ 0.940	B+J(0.244~0.302)	0.098~0.119	B+J(0.132~0.180)
	肝臓	1.65~9.99	B+J(1.98~2.27)、 O(0.178~0.498)、 L(0.301~0.751)、 C(0.077~0.121)	0.330~0.418	B+J(0.574~0.704)、 O(0.187~0.355)、 L(0.064~0.117)、 C(0.031~0.043)
	肺	0.515~1.27	B+J(0.398~0.635)	0.123~0.147	B+J(0.304~0.368)
	血漿	0.014~ 0.055	B+J(0.011~0.014)	0.0054~ 0.0059	B+J(0.011~0.012)
	甲状腺	0.005~ 0.009	F+G0.009 B+J(0.0018~0.0028)	<0.01	B+J(<0.01)、F+G(<0.01)

注) 雌雄の値を記載した。事務局修正

\* (C<sub>max</sub>) : 低用量群雌雄 : 1時間、高用量群雌雄 : 6時間、雌 : 2時間

\*\* (1/2C<sub>max</sub>) : 低用量群雌雄 : 6時間、雌 : 12時間、高用量群雌雄 : 12時間、雌 : 24時間

ND : 検出されず

<sup>14</sup>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)

【永田専門参考人より】

表 3、4 の雌雄が不明確です。

【事務局より】

評価書の本文中に「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。」の記載があり、性差がないことを前提にまとめられたと考えられます。

【永田専門参考人より】

「性差がないことから、雌雄の値を一緒に記載した」等の説明を加えるが必要があると思います。他のところは雌雄別々に表記しているので誤解を招くと思います。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

投与後 24 及び 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 168 時間で 89%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、用量及び性別による違いは認められなかった。投与後 24 時間で投与放射能の大部分が排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 2)

1  
2

表5 投与後24及び168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間(時間)	
			0~24	0~168
10 (単回経口)	雄	尿	8.36	9.68
		糞	66.2	83.6
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.39
		組織	/	0.38
		カーカス	/	0.23
		ケージ洗浄液	/	0.70
	雌	尿	6.25	7.89
		糞	60.6	81.7
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.34
		組織	/	0.32
		カーカス	/	0.25
		ケージ洗浄液	/	0.31
10 (反復経口)	雄	尿	6.18	6.68
		糞	76.2	86.9
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.37
		組織	/	0.31
		カーカス	/	LOQ
		ケージ洗浄液	/	0.34
	雌	尿	6.81	7.83
		糞	59.4	82.3
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.39
		組織	/	0.21
		カーカス	/	LOQ
		ケージ洗浄液	/	0.19
100 (単回経口)	雄	尿	5.10	7.27
		糞	51.6	85.3
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.00
		組織	/	0.65
		カーカス	/	0.63
		ケージ洗浄液	/	0.25
	雌	尿	5.79	9.74
		糞	29.3	81.6
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	1.32
		組織	/	1.12
		カーカス	/	1.50
		ケージ洗浄液	/	0.12

3 LOQ: 定量限界未滿  
4 /: 該当なし

1  
2 **b. 胆汁中排泄**

3 胆管カニューレを挿入した Fischer ラットに <sup>14</sup>C-スピノシン A を低用量又は高用  
4 量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

5 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

6 放射能の胆汁中への排泄率に用量及び性別による差は認められず、投与後 24 時  
7 間の胆汁中排泄は、低用量群で 38.3%TAR~44.1%TAR、高用量群で 40.7%TAR~  
8 41.1%TAR であった。（参照 2）

9  
10 **表 6 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）**

投与量 (mg/kg 体重)	10		100	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	44.1	38.3	41.1	40.7
尿	11.1	7.39	4.25	3.72
糞	23.2	19.7	21.4	22.6
呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.20	0.24	—	0.08
カーカス	15.7	23.6	25.2	27.6
ケージ洗浄液	1.90	3.04	—	0.81

11 —：試料採取せず

12  
13 **(2) 生体内蓄積性 (<sup>14</sup>C-スピノシン A)**

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

16 3 又は 7 日間投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

17 いずれの投与群も、投与放射能は主に糞中に排泄された。最終投与後 7 日間の糞  
18 中に 80.1%TAR~87.3%TAR、尿中に 4.94%TAR~5.85%TAR が排泄され、単回投  
19 与試験の結果とほぼ同程度であった。投与回数の影響は認められなかった。

20 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  
21 の胃腸管（それぞれ 24.6 及び 20.3 µg/g）であった。最終投与 1 日後の腎周辺脂肪  
22 は、7 日間投与群（5.46 µg/g）が 3 日間投与群（2.93 µg/g）の約 2 倍であった。

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

【永田専門参考人より】

網掛け部分について：腎臓を副腎に換えた方が良いと思います。

【事務局より】

3 日間投与では腎臓よりも副腎の消失が早いようです。

【永田専門参考人より】

原文通りで結構です。

1  
2

表7 3又は7日間投与後の主要組織における残留放射能濃度(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)、腎周囲脂肪(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)、腎周囲脂肪(0.353)、骨(0.301)、心臓(0.139)、リンパ節(0.115)
7日間投与	1日	胃腸管(20.3)、腎周囲脂肪(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)、腎周囲脂肪(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)、腎周囲脂肪(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)、腎周囲脂肪(0.101)

注) 胃腸管は内容物を含む。

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11**(3) 動物体内運命試験(<sup>14</sup>C-スピノシンD)**

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

投与後24及び168時間の尿及び糞中排泄率は表8、投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表9に示されている。

表8 投与後24及び168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間(時間)	
			0~24	0~168
100 (単回経口)	雄	尿	3.46	4.94
		糞	67.6	83.8
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	0.03
		組織	/	0.50
		カーカス	/	0.36
		ケージ洗浄液	/	2.56
	雌	尿	2.30	2.76
		糞	73.3	92.5
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	/	0.04
		組織	/	0.47
		カーカス	/	0.31
		ケージ洗浄液	/	0.11

/: 該当なし

12  
13  
14

表9 投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (時間)
-------------------	----	----	----------------

			0~24
100 (単回経口)	雄	胆汁	35.7
		尿	3.27
		糞	34.3
		組織及びカーカス	21.4
		呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.09
		ケージ洗浄液	0.81

胆汁、尿及び呼気中排泄率並びに組織、カーカス及びケージ洗浄液中放射能の合計から、吸収率は61.3%であった。また、投与後24時間の尿及び糞中に71.1%TAR~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。性差は認められなかった。

主要組織における残留放射能濃度は表10に示されている。

表10 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)

注) 胃腸管は内容物を含む。

投与後12時間の尿、投与後24時間の糞及び投与後2~4時間又は投与後6~8時間の胆汁における代謝物は表11に示されている。

糞中の主な代謝物は、腸内細菌によりグルタチオン抱合体から生成されたと考えられるWと推定された。尿及び糞中では、未変化のスピノシンDのほか、代謝物Uが認められた。胆汁中の主な代謝物はT及びUであった。

スピノシンD及びスピノシンAの吸収、排泄経路、排泄率及び代謝は類似していた。(参照4、5)

表11 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) 水稲 ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D)

水稲(品種: Japonica M202)の苗を移植する前の植穴部に  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D を 200 g ai/ha となるように処理し、処理 1、2、7、15 及び 28 日後並びに穂ばらみ期(65 日後)に田面水及び茎葉部を、収穫期(119 日後)に穀粒及び稲わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

$^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D は、土壌から根を經由して吸収され、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、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び  $^{14}\text{C}$ -スピノシン 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、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理で 0.016 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理では検出限界(0.004 mg/kg)未満であった。その大部分はもみ殻( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理: 0.055 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理: 0.02 mg/kg)に存在し、玄米への残留はスピノシン A 処理区で 0.004 mg/kg、スピノシン D 処理区で検出限界(0.004 mg/kg)未満であった。

茎葉部において、スピノシン A 処理区における処理 7 日後の主要成分は未変化のスピノシン A であり、代謝物は B が 12.7%TRR (5.79 mg/kg) *N*-ホルミルスピノシン A が 4.1%TRR (1.87 mg/kg) 認められた。処理 65 日後では、スピノシン A は 22.9%TRR (0.050 mg/kg)、スピノシン B は 9.9%TRR (0.021 mg/kg)、*N*-ホルミルスピノシン A は定量限界未満となった。スピノシン D 処理区における処理 7 日後の主要成分は未変化のスピノシン D であり、代謝物は E が 10.5%TRR (1.98 mg/kg)、*N*-ホルミルスピノシン D が 5.4%TRR (1.02 mg/kg) 認められた。処理 65 日後では、スピノシン D は 11.2%TRR (0.018 mg/kg) であり、代謝物 E が 4.8%TRR (0.008 mg/kg)、*N*-ホルミルスピノシン D が 3.6%TRR (0.006 mg/kg) となった。

収穫期の稲わらにおける総残留放射能は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 処理区で 0.604 mg/kg、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D 処理区で 0.282 mg/kg であった。残留成分としてスピノシン A が 8.6%TRR (0.052 mg/kg)、スピノシン D が 4.2%TRR (0.012 mg/kg)、スピノシン B が 2.2%TRR (0.013 mg/kg)、*N*-ホルミルスピノシン A が 2.2%TRR (0.013 mg/kg) 認められたが、スピノシン E 及び *N*-ホルミルスピノシン D は認められなかった。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。

田面水の総残留放射能濃度は、処理 2 日後に最高( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A : 0.281 mg/L、 $^{14}\text{C}$ -スピノシン D : 0.128 mg/L)となり、処理 28 日後にはそれぞれ 0.01 mg/L 未満となった。(参照 6、7)

### (2) かぶ ( $^{14}\text{C}$ -スピノシン A 及び $^{14}\text{C}$ -スピノシン D)

かぶ(品種: Seven Top)に乳剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -スピノシン A (800 g ai/ha) 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D (1,700 g ai/ha) を散布して、処理直後、10、24 及び 48 日後に採取した根及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

1 処理直後の総残留放射能濃度は、葉では<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び<sup>14</sup>C-スピノシン D  
2 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。

3 <sup>14</sup>C-スピノシン A 処理直後の葉では、処理当日に 99.0%TRR が抽出され、未変化  
4 のスピノシン A が 81.4%TRR (31.7 mg/kg) であり、代謝物として、B 及び K の  
5 含量 (B+K) が 7.3%TRR (2.84 mg/kg) 認められた。処理 48 日後には、未変化の  
6 スピノシン A は 0.2%TRR (0.001 mg/kg)、代謝物 B+K は 0.9%TRR (0.003 mg/kg)  
7 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  
8 にそれぞれ最大 28.0%TRR (6.07 mg/kg) 及び 23.5%TRR (5.08 mg/kg) となり、  
9 処理 48 日後には 9.7%TRR (0.032 mg/kg) 及び 5.1%TRR (0.017 mg/kg) に減少し  
10 た。

11 <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理直後の葉では、処理当日に 98.6%TRR が抽出され、未変化  
12 のスピノシン D が 68.2%TRR (13.9 mg/kg)、代謝物 E が 16.3%TRR (3.32 mg/kg)  
13 認められた。処理 48 日後には、未変化のスピノシン D は 0.2%TRR (0.001 mg/kg)、  
14 代謝物 E は定量限界未満となった。

15 <sup>14</sup>C-スピノシン A 処理区の根では、処理当日に 96.5%TRR が抽出され、未変化の  
16 スピノシン A が 87.0%TRR (3.07 mg/kg)、代謝物 B+K が 4.7%TRR (0.166 mg/kg)  
17 認められ、処理 48 日後にはそれぞれ 26.4%TRR (0.047 mg/kg) 及び 7.4%TRR (0.013  
18 mg/kg) 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  
19 残留量が多かった。

20 <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区の根では、処理当日に 97.8%TRR 抽出され、未変化のス  
21 ピノシン D が 79.6%TRR (1.35 mg/kg)、代謝物 E が 8.9%TRR (0.151 mg/kg)  
22 認められ、処理 48 日後にはそれぞれ 19.2%TRR (0.018 mg/kg) 及び 6.8%TRR (0.006  
23 mg/kg) に減少した。

24 また、<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び<sup>14</sup>C-スピノシン D ともに、処理 10 日後の根におい  
25 て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  
26 ~0.017 mg/kg となった。

27 処理 10 日後の葉抽出液の酸分解により、代謝物 F 及び psK が生成した。これら  
28 は抽出放射能の 8.7%TRR (1.88 mg/kg) 及び 5.7%TRR (1.24 mg/kg) 認められた。  
29 葉と同様に、処理 10~24 日後の根部での抽出物液の酸分解により代謝物 F が  
30 26.4%TRR~29.2%TRR (0.112~0.365 mg/kg)、psK が 2.7%TRR~5.5%TRR (0.010  
31 ~0.076 mg/kg) 認められた。(参照 7、10)

### 33 (3) キャベツ (<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び<sup>14</sup>C-スピノシン D)

34 キャベツ (品種: Wakamine) に<sup>14</sup>C-スピノシン A 又は<sup>14</sup>C-スピノシン D をそれ  
35 ぞれ 1,550 g ai/ha となるように散布し、処理直後、処理 3 日後に茎葉及び根、処理  
36 10 及び 19 日後に茎葉 (上/下) 及び根並びに処理 34 日後に茎葉 (下)<sup>3</sup>、根及び結

<sup>3</sup> 上葉: 結球部を包み、標識化合物処理後に形成された葉、下葉: 標識化合物を処理した葉

1 球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

2 葉における総残留放射能濃度は、<sup>14</sup>C-スピノシン A 処理区の処理直後では 29.4～  
3 74.4 mg/kg であったが、処理 34 日後には 0.727～0.778 mg/kg に減衰した。また、  
4 <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区の処理直後では 52.3～89.1 mg/kg であったが、処理 34 日  
5 後には 0.717～0.891 mg/kg に減衰した。<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D 処  
6 理区の処理 34 日後では、下葉から 2.04～2.48 mg/kg、結球部から 0.017～0.037  
7 mg/kg、根部から 0.247～0.444 mg/kg の残留放射能が認められた。

8 処理直後、未変化のスピノシン A 及びスピノシン D は 40.6%TRR 及び 48.0%TRR  
9 (30.2 及び 42.8 mg/kg) に減少し、代謝物 B 及び E がそれぞれ 19.9%TRR 及び  
10 19.1%TRR (17.0 及び 14.8 mg/kg) 認められた。未変化のスピノシン A 及びスピ  
11 ノシン D 並びに代謝物 B 及び E は、処理 3 日後にはそれぞれ 10.2%TRR 及び  
12 13.4%TRR (1.95 及び 3.42 mg/kg) 並びに 15.2%TRR 及び 12.5%TRR (2.92 及び  
13 3.19 mg/kg)、処理 10 日後にはそれぞれ 2.3%TRR 及び 5.3%TRR (0.102 及び 0.347  
14 mg/kg) 並びに 10.4%TRR 及び 6.2%TRR (0.453 及び 0.407 mg/kg)、処理 34 日後  
15 にはそれぞれ 0.6%TRR 及び 4.5%TRR (0.015 及び 0.112 mg/kg) 並びに 1.2%TRR  
16 及び 4.1%TRR (0.028 及び 0.103 mg/kg) に減少した。早い段階での分解は光によ  
17 るものと考えられた。

18 処理 3 日後の茎葉部では、スピノシン A (7.0%TRR) 並びに非極性代謝物として  
19 K (5.3%TRR)、B (2.7%TRR) 及び I (1.5%TRR) が検出された。10%TRR を超  
20 す非極性放射性化合物は、未変化のスピノシン A、スピノシン D 並びに代謝物 B 及  
21 び E のみであった。

22 処理 3 日後以降の試料から検出された残留物については、水相画分及び抽出残渣  
23 放射能の特性の検討から、植物成分への同化が考えられた。(参照 7、8)

#### 24 25 (4) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 (<sup>14</sup>C-スピノシン A)

26 プラスチックポットの土壌に <sup>14</sup>C-スピノシン A を 0.5 mg/kg になるように添加し、  
27 キャベツ (品種: 初秋) の第 6 本葉の苗を移植して、スピノシン A の土壌からキャ  
28 ベツへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

29 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。キャベツは処  
30 理 13 日後に地上部及び根部、処理 69 日後に結球部、外葉及び根部を採取した。

31 土壌中放射能の減衰速度は遅く、処理 69 日後には 84.5%TAR (0.416 mg/kg) の  
32 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 13 日後  
33 には 29.0%TAR (0.143 mg/kg)、処理 69 日後には 16.6%TAR (0.082 mg/kg) と  
34 なった。代謝物 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  
35 31.0%TAR (0.153 mg/kg) に増加したが、処理 69 日後には 23.7%TAR (0.116 mg/kg)  
36 に減衰した。

37 キャベツの地上部及び根部では、処理 13 日後にそれぞれ 0.008%TAR (0.002  
38 mg/kg) 及び 0.006%TAR (0.060 mg/kg) となり、処理 69 日後にはいずれも検出限

1 界(0.007~0.008 mg/kg)未満となった。

2 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、  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 るものと推定された。(参照7、9)

#### 9 (5) りんご(<sup>14</sup>C-スピノシンA及び<sup>14</sup>C-スピノシンD)

10 80~100個の果実を付けたりんご(品種:レッドデリシャス)の木に乳剤に調製  
11 した<sup>14</sup>C-スピノシンA(750 g ai/ha)又は<sup>14</sup>C-スピノシンD(1,150 g ai/ha)を散  
12 布し、処理直後、処理3、7、14、28及び42日後に果実を、処理直後、処理3、7、  
13 10及び28日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、光分解の  
14 影響を見るため、一部のりんご果実及び葉は処理後3~7日間遮光した。さらに、  
15 移行性を調べるため一部の果実及び葉には<sup>14</sup>C-スピノシンA散布時に覆いがされ、  
16 果実は処理当日及び処理42日後に、葉は処理当日、処理3、7、10及び28日後に  
17 採取された。

18 りんご果実の<sup>14</sup>C-スピノシンA及び<sup>14</sup>C-スピノシンD処理区における総残留放射  
19 能濃度は、処理直後でそれぞれ2.69及び0.981 mg/kg、処理42日後でそれぞれ1.25  
20 及び0.513 mg/kgであった。<sup>14</sup>C-スピノシンA及び<sup>14</sup>C-スピノシンDのいずれにお  
21 いても、残留放射能は主に表面洗浄液に存在し、処理42日後に58.6%TRR~  
22 63.9%TRRであった。果皮及び果肉では、<sup>14</sup>C-スピノシンA処理ではそれぞれ  
23 26.4%TRR(0.331 mg/kg)及び9.5%TRR(0.119 mg/kg)、<sup>14</sup>C-スピノシンD処理  
24 ではそれぞれ32.8%TRR(0.168 mg/kg)及び8.6%TRR(0.044 mg/kg)の残留放射  
25 能が認められた。

26 スピノシンA及びスピノシンDは処理3日後でそれぞれ33.4%TRR及び  
27 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  
28 の試料では、代謝物B(6.8%TRR)及びE(1.8%TRR)以外にアミノ糖の部分が変  
29 換された代謝物のみが検出されたのに対し、処理42日後にこれらは認められず、  
30 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  
31 性は高いと考えられた。洗浄後の作物における残留物の多くは、複数の水溶性物質  
32 又は非抽出性の物質であることが示唆され、いずれも10%TRR未満であった。

33 遮光試料については、スピノシンA及びスピノシンDの分解は遅く、処理3~7  
34 日後にかけて未変化のスピノシンA(75.4%TRRから68.5%TRR)及び未変化のス  
35 ピノシンD(79.5%TRRから69.6%TRR)並びに代謝物B(6.7%TRRから6.2%TRR)  
36 及びE(7.2%TRRから7.3%TRR)はほとんど変化がなかった。非遮光区の試料に  
37 比べて表面洗浄液中の残留放射能は8.6%TRR~19.5%TRR高く、果皮及び果肉中  
38 では7.2%TRR~18.2%TRR及び0.4%TRR~9.1%TRR低かった。このことは、光分

1 解が遮光により妨げられたものと考えられた。非遮光区では未変化のスピノシン A  
2 及び未変化のスピノシン D の消失の一方で極性物質が増加した。

3 移行性検討のために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  
4 理 42 日後でそれぞれ 0.002 及び 0.017 mg/kg と極めて低く、若干の放射能の移行が  
5 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  
6 ぞれ 10.7%TRR、24.5%TRR 及び 64.7%TRR であった。

7 <sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区の葉における総残留放射能濃度は、  
8 処理直後でそれぞれ 217 及び 88.7 mg/kg、処理 28 日後でそれぞれ 128 及び 43.1  
9 mg/kg であった。<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D 処理区ともに、処理直後  
10 の試料では 98.1%TRR~98.7%TRR が葉面洗浄にて回収されたが、それ以後の試料  
11 では洗浄液中の放射能は減少し、処理 28 日後では 57.5%TRR~61.0%TRR となっ  
12 た。<sup>14</sup>C-スピノシン A 及び <sup>14</sup>C-スピノシン D はいずれも急速に分解されることが示  
13 唆され、処理 7 日後までに未変化のスピノシン A は 9.8%TRR に減少し、未変化の  
14 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  
15 性残留物の割合が増えた。

16 遮光試料では、スピノシン A 及びスピノシン D の処理 3 及び 7 日後における葉の  
17 抽出性放射能は 97%TRR と一定であり、処理 3 日後には未変化のスピノシン A 及  
18 び未変化のスピノシン D が 77.2%TRR 及び 84.2%TRR を占め、10%TRR を超える  
19 極性代謝物は認められなかった。移行性検討用試料中の総残留放射能は徐々に増加  
20 し、処理 28 日後に 0.844 mg/kg 認められた。

21 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  
22 理 28 日後の試料では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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 成成分を含む高極性の残留物であった。(参照 7、11、12)

27  
28 スピノシン A 及びスピノシン D の植物における主要代謝経路は、N-ホルミル中  
29 間体を經由した N 脱メチル化によりそれぞれ代謝物 B 及び E が生成され、次いで  
30 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され、最後に酸洗浄剤**繊**  
31 **維線維質**(ADF)画分と関連する様々な非抽出成分となる経路と考えられた。**【與語**

32 **】**専門委員コメントに基づき事務局修文

**【與語専門委員より】**  
酸洗浄剤繊維(質)の間違い?

### 33 34 3. 土壤中運命試験

#### 35 (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

36 湛水状態にした埴壤土(福岡)又は壤土(茨城)に <sup>14</sup>C-スピノシン A を 10.6 mg/kg

1 乾土又は<sup>14</sup>C-スピノシン D を 11.2 mg/kg 乾土の濃度で湛水面土壌の水面に添加し、  
 2 25°C の暗所で最長 100 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施  
 3 された。【與語専門委員コメントに基づき事務局修文】

【與語専門委員より】  
 網掛け部分について：田面水又は湛水面？

4  
 5 好氣的湛水土壌における放射能分布は表 12 に示されている。

6  
 7 表 12 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			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
		0 日	100 日	0 日	100 日	0 日	3 日	100 日	
<sup>14</sup> 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
<sup>14</sup> 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

8  
 9 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  
 10 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  
 11 ノシン A の推定半減期は両土壌ともに 28 日であった。分解物 B の推定半減期は福  
 12 岡土壌で 20 日、茨城土壌で 7.5 日、分解物 AK の福岡土壌での推定半減期は 35 日  
 13 であった。

14 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  
 15 は、福岡土壌で 32 日、茨城土壌で 37 日であった。分解物 E の推定半減期は福岡土  
 16 壌で 16 日、茨城土壌で 7.3 日、分解物 AL の推定半減期は福岡土壌で 40 日であ  
 17 った。（参照 7、13）

18  
 19 **（2）好氣的土壌中運命試験**

20 滅菌又は非滅菌のシルト質壤土及び砂壤土（いずれも米国）に <sup>14</sup>C-スピノシン A  
 21 を 0.4 mg/kg 乾土又は <sup>14</sup>C-スピノシン D を 0.2 mg/kg 乾土の濃度で均一に混和し、  
 22 土壌水分を容水量の 75%となるように蒸留水を加え、25°C の暗所で最長 1 年間イン  
 23 キュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。【與語専門委員コメントに基  
 24 づき事務局修文】

【與語専門委員より】  
 土壌水分に関する記述はありませんでしたか？  
 【事務局より】  
 抄録 IX-142 頁に「土壌水分を 0.33 bar における容水量の 75%になるように蒸留水を加え」と記載されていたので、追記しました。

25  
 26 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  
 27 で 9 日であった。処理 1 年後の未変化のスピノシン A の残留放射能は 0.91%TAR～

1 1.59%TAR、生成した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>はシルト質壤土で21.1%TAR、砂壤土で15.5%TARで  
2 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%TAR～  
3 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%TAR～  
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、  
5 処理364日後に2.77%TAR、砂壤土で処理28日後に61.3%TAR、処理364日後に  
6 5.96%TAR)であった。ほかにXA、YA、YB、Z等の分解物が検出されたが、シル  
7 ト質壤土でYAが処理182日後に8.08%TAR認められ、後に減少した以外は、5%TAR  
8 未満であった。

9 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、  
10 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<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は、  
11 2.96%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  
12 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。  
13 主要分解物はE(シルト質壤土で処理28日後に68.2%TAR)で、他の分解物は処  
14 理91日後で5.22%TAR以下であった。

15 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  
16 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。  
17 分解物として、スピノシンA処理ではB(シルト質壤土で最大8.54%TAR及び砂質  
18 壤土で最大12.6%TAR)、スピノシンD処理ではE(シルト質壤土で最大33.4%TAR)  
19 が認められた。このことから、スピノシンA及びスピノシンDの分解は非生物的に  
20 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  
21 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、  
22 14)

### 23 24 (3) 土壌吸着試験

25 4種類の国内土壌〔淡色黒ボク土(北海道)、褐色火山灰土(茨城)、灰色台地  
26 土(愛知)及び沖積土・鈹質土(高知)〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

27 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  
28 により補正した吸着係数 $K_{oc}$ は570～4,230であった。

29 スピノシンDでは、淡色黒ボク土における $K_{ads}$ は29.1、 $K_{oc}$ は1,320であったが、  
30 他の3土壌では土壌吸着性が強く、残存する水層の濃度は最高濃度添加区において  
31 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  
32 あった。

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

## 35 36 4. 水中運命試験

### 37 (1) 加水分解試験

38 <sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンDをpH5(酢酸緩衝液)、pH7(トリス

1 塩酸緩衝液)及びpH 9(炭酸緩衝液)の各緩衝液に2 µg/mLとなるように添加し  
2 た後、25°Cで最長30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

3 スピノシンAは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  
4 れぞれ648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、  
5 pH 9における推定半減期は259日であった。pH 9において主要分解物としてスピ  
6 ノシンA処理区ではAAが6.2%TAR、スピノシンD処理区ではABが7.3%TAR  
7 認められた。(参照7、16)

## 9 (2) 水中光分解試験(緩衝液)

10 <sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンDをpH 7のトリス塩酸緩衝液(滅菌)に  
11 それぞれ1.96又は2.00 µg/mLとなるように添加し、25.1±0.1°Cで自然太陽光下(光  
12 量:4.58×10<sup>-3</sup> ein/cm<sup>2</sup>/日、波長:200~460 nm)又は暗所で最長48時間インキュ  
13 ベートして、水中光分解試験が実施された。

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

16 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  
17 解物としてAC(15.9%TAR)、AE(7.6%TAR)及びAJ(4.7%TAR)が認められ  
18 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  
19 (15.6%TAR)、AF(3.6%TAR)等が認められた。(参照7、17)

## 21 (3) 水中光分解試験(自然水)

22 <sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンDを自然水(貯水池水、pH 9.2、米国)に  
23 それぞれ2.0又は0.2 µg/mLとなるように添加し、25.3±0.5°C、自然太陽光下[米  
24 国インディアナ州(北緯39.9度):光強度は真夏の光の約1/3]又は暗所で最長48  
25 時間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

26 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ともに4.32時間であ  
27 った。

28 処理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  
29 は5.5%TARであったが、暗所ではいずれも安定であり、スピノシンAが88.9%TAR、  
30 スピノシンDが87.5%TARを占めた。処理24時間後の主要分解物はB(11.4%TAR)  
31 及びE(16.5%TAR)であった。(参照7、18)

## 33 5. 土壌残留試験

34 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  
35 びスピノシンD並びに分解物B及びEを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器  
36 内及びほ場)が実施された。

37 結果は表13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  
38 ノシンDでは6~90日、スピノシンA及びスピノシンDの合量では4~84日であった。

1 分解物 B の最大残留値は 90 日後に 0.17 mg/kg、分解物 E の最大残留値は 0.01 mg/kg  
2 であり、これらの推定半減期は算出されなかった。(参照 19)

3  
4

表 13 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	スピノシン 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
ほ場試験	600 g ai/ha×3	火山灰土・埴壤土	4	6	4
		洪積土・埴壤土	19	18	18

5 ※容器内試験では純品、ほ場試験ではフロアブルを使用

6

【與語専門委員より】

(網掛け部分) 3 回処理して、3 回目直後からの半減期でしょうか？

【事務局より】

ご指摘のとおりです。

7

8 沖積土・砂質埴土(高知)及び火山灰土・シルト質埴土(熊本)を用いて、スピ  
9 シン A 及びスピノシン D 並びに分解物 B 及び A17<sup>4</sup>を分析対象化合物とした土壌残留  
10 試験(容器内及び水田ほ場)が実施された。

11 結果は表 14 に示されている。推定半減期は、スピノシン A、スピノシン D、分解  
12 物 B 及び A17 の 4 成分の合計で 5~9 日、スピノシン A、スピノシン D 及び分解物 B  
13 の 3 成分の合計で 25~45 日であった。(参照 19)

14

15

表 14 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・シルト質埴土	25
水田ほ場試験	10 kg/ha	沖積土・砂質埴土	9
		火山灰土・シルト質埴土	5

16 ※: 容器内試験では純品、ほ場試験では粒剤を使用

17 \* : 容器内ではスピノシン A、スピノシン D 及び分解物 B の 3 成分の合計、  
18 水田ほ場ではスピノシン A、スピノシン D、分解物 B 及び A17 の 4 成分の合計  
19

16

17

18

19

## 20 6. 作物残留試験

### 21 (1) 作物残留試験

22 国内において、果実、野菜、茶等を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D 並び

<sup>4</sup> [2*R*-(2*R*,3*a*,5*a*,5*b*,9*S*,13*S*,14*R*,16*a*,16*b*)-2-[(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- $\alpha$ -(*L*-マンノピラノシル)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-13-ヒドロキシ-14-メチル-1*H*インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

1 に代謝物 B、E 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は  
2 別紙 3 に示されている。

3 スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最大残留値は、もも(果皮)で 3.36 mg/kg、  
4 可食部では、最終散布 1 日後に収穫したすいぜんじな(茎葉)の 3.92 mg/kg であっ  
5 た。代謝物 B の最大残留値は、ももの果皮で 0.11 mg/kg、可食部では最終散布 7 日  
6 後に収穫しただいこん(葉)及び最終散布 1、3 日後のなすで 0.02 mg/kg、代謝物 K  
7 の最大残留値は、もも(果皮)で 0.04 mg/kg で、可食部では最終散布 7 日後に収穫  
8 しただいこん(葉)の 0.02 mg/kg であった。代謝物 E は全て定量限界未満であった。

9 海外においてスピノシン A 及びスピノシン D を分析対象化合物とした貯蔵穀物に  
10 おける作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

11 スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最大残留値は、処理 11 か月後の米(穀  
12 粒)の 0.918 mg/kg であった。(参照 20、54、84、85、92、95)

## 14 (2) 推定摂取量

15 別紙 3 の作物残留試験及び畜産物残留試験 [7. (1)②及び 7. (3)①] それぞれの合  
16 量分析値を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D を暴露評価対象物質として、食  
17 品中から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている(詳細は別紙 5)。

18 なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から、ス  
19 ピノシン A 及びスピノシン D の含量が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作  
20 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行った。  
21 また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大値を用いた。(参照 20、  
22 53、54、66、69、84、85、95)

24 表 15 食品中より摂取されるスピノシン A 及びスピノシン D の推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	516	373	590	473

25 注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることか  
26 ら、試験結果のうちの最大残留値を用いたため、過大評価となっている可能性がある。  
27

## 28 7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験

### 29 (1) 薬物動態試験及び残留試験(鶏)

#### 30 ① 混餌投与

31 産卵鶏(白色レグホン種、雌鶏(22 又は 25 週齢)、30 羽/群)を用いて、 $^{14}\text{C}$ -  
32 スピノシン A 又は  $^{14}\text{C}$ -スピノシン D を 5 日間混餌投与(10 ppm)し、代謝試験が  
33 実施された。

34 投与期間中、卵は 1 日 2 回採取され、排泄物は 24 時間間隔で採取された。最終  
35 投与後 24 時間以内にと殺され、肝臓、脂肪、筋肉及び腎臓が採取され、組織の TRR

1 が測定された。

2 残留値が最も高かったのは肝臓及び脂肪であり、最も低かったのは筋肉であった。  
3 結果を表16に示す。(参照67)

5 表16  $^{14}\text{C}$ -スピノシンA及び $^{14}\text{C}$ -スピノシンD経口投与後の鶏組織のTRR及び残留濃度

試料	スピノシンA投与 ( $\mu\text{g/g}$ )		スピノシンD投与 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>
脂肪	19,952	2.187	8,420	1.022
肝臓	8,034	0.881	14,367	1.744
筋肉	1,081	0.118	1,011	0.123
腎臓	5,147	0.564	6,252	0.759

6 <sup>1)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (9,124 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシンA組織の $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン  
7 A当量として表した値)。

8 <sup>2)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (8,236 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシンD組織の $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシン  
9 D当量として表した値)。

11 卵の分析を行った結果、残留濃度は全投与期間を通じて継続して増加傾向にあり、  
12 定常状態にはならなかった。残留濃度の結果を表17に示す。(参照67)

14 表17  $^{14}\text{C}$ -スピノシンA又は $^{14}\text{C}$ -スピノシンD経口投与後の卵のTRR及び残留濃度

試料	スピノシンA投与 ( $\mu\text{g/g}$ )		スピノシンD投与 ( $\mu\text{g/g}$ )	
	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	dpm/g	残留濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>2)</sup>
1日目	検出不能	—	検出不能	—
2日目	124	0.014	155	0.019
3日目	751	0.082	602	0.073
4日目	1,715	0.188	1,170	0.142
5日目	2,931	0.321	1,826	0.222
6日目 <sup>3)</sup>	3,442	0.377	2,627	0.319

15 <sup>1)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (9,124 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシンA投与後の卵の総残留濃度  
16 [ $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシンA当量として表した値)]。

17 <sup>2)</sup> dpm/g 値を比放射活性値 (8,236 dpm/ $\mu\text{g}$ ) で除算して求めたスピノシンD投与後の卵の総残留濃度  
18 [ $\mu\text{g/g}$  値 (スピノシンD当量として表した値)]。

19 <sup>3)</sup> 6日目の卵は、最終投与日(5日目)の試料採取時と動物のと殺時の間の2~3時間に採取したものであ  
20 る。

22 組織における非抽出性放射活性の割合は、脂肪で総残留の0.1%~0.3%、肝臓及  
23 び筋肉で2.2%~5.7%であった。卵では非抽出性残留物の割合がやや高く、試料中  
24 総残留の8.4%~10.8%に相当していた。各試料の水性残留物割合が低かったことか  
25 ら、これらの残留物の結合性は低いと考えられた。

26 極性残留物の割合が最も高かったのは肝臓で、試料中総残留の約4%~10%に相  
27 当していた。他の全ての組織・畜産物では、極性残留物は総残留の2%以下であった。  
28 これらの極性残留物は多成分からなることが判明しており、酵素加水分解又は弱酸  
29 加水分解による有機溶媒可溶成分への変換は起こりにくいと考えられた。

鶏における代謝には、3つの代謝経路が関与していると考えられた。2つの主要経路は、forosamine糖のNメチル部分からの1つのメチル基の除去、あるいはトリメチルラムノース糖のOメチル部分からの1つ又は2つのメチル基の除去であった。これら2つの代謝経路によって、スピノシンAでは8種類の、スピノシンDでは10種類の代謝物が生成された。第3の経路は他の2つと比較してマイナーな経路であり、forosamine糖の除去であった。この経路は、O脱メチル化経路とともに3種類以上の微量代謝物の生成をもたらした。これらの微量代謝物は、いずれも肝臓以外の組織にはほとんどみられなかった。

スピノシンA、スピノシンD及びそのN脱メチル化代謝物(代謝物B及びE)は、鶏の組織及び卵で同定された主要残留物であった。<sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンDを投与した鶏の組織及び卵における代謝物を含む残留分布を表18及び19に示す。(参照67、88)

表18 <sup>14</sup>C-スピノシンA投与後の鶏組織における残留分布

画分	脂肪		肝臓		筋肉		卵	
	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g
スピノシンA	80.5	1.761	13.8	0.122	54.6	0.064	34.3	0.129
代謝物B	2.0	0.044	11.3	0.100	12.0	0.014	11.0	0.041
代謝物J	1.5	0.033	0.9	0.008	2.3	0.003	3.3	0.012
代謝物K及びAH <sup>1)</sup>	4.1	0.090	9.3	0.082	5.1	0.006	9.7	0.037
代謝物F			4.6	0.041				
代謝物AP-1 <sup>2)</sup>			7.0	0.062				
代謝物AP-2 <sup>2)</sup>			4.1	0.036				
代謝物AP-3 <sup>3)</sup>			2.7	0.024	1.5	0.002	1.4	0.005
代謝物AP-4 <sup>3)</sup>			7.8	0.069	5.7	0.007	4.7	0.018
代謝物AP-5 <sup>4)</sup>			2.4	0.021			1.6	0.006
代謝物AP-6 <sup>4)</sup>			1.9	0.017			1.1	0.004
上記以外の抽出物	0.3	0.007	5.0	0.044	5.7	0.007	10.8	0.041
水性溶解物			10.4	0.092	1.5	0.002	1.6	0.006
不明 <sup>5)</sup>	11.6	0.254	18.8	0.166	12.6	0.015	20.5	0.077

<sup>1)</sup> 代謝物AH:スピノシンAのO脱メチル体で、代謝物J及びK以外のもの。

<sup>2)</sup> 代謝物AP-1及びAP-2:AP-2は代謝物FのO脱メチル体で、AP-1は同定できていないが、AP-2の類似体と考えられる。

<sup>3)</sup> 代謝物AP-3及びAP-4:スピノシンAのO脱メチル化及びN脱メチル化されたもの(脱メチルの位置不明)。

<sup>4)</sup> 代謝物AP-5及びAP-6:AP-3又はAP-4がさらにO脱メチル化されたもの(脱メチルの位置不明)。

<sup>5)</sup> ・TLCプレートで代謝ゾーンとして認められなかった全ての放射活性

・シリカカラム画分又はSPEカートリッジ画分に残留し分析できなかった放射活性

・抽出過程又はクリーンアップ過程において不明となった放射活性

表19 <sup>14</sup>C-スピノシンD経口投与後の鶏組織における残留分布

画分	脂肪	肝臓	筋肉	卵
----	----	----	----	---

	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g	%	µg/g
スピノシン D	78.9	0.806	3.3	0.058	39.1	0.048	21.5	0.069
代謝物 E	6.8	0.069	21.0	0.366	14.7	0.018	25.0	0.080
代謝物 J of D <sup>1)</sup>	2.4	0.025						
代謝物 K of D <sup>2)</sup> 及び AH of D <sup>3)</sup>	6.0	0.061	12.2	0.213	6.1	0.007	8.0	0.026
代謝物 F of D <sup>4)</sup>			3.4	0.059	1.6	0.002		
代謝物 DP-1 <sup>5)</sup>			5.2	0.091	2.7	0.003		
代謝物 DP-2 <sup>5)</sup>			3.9	0.068				
代謝物 DP-3 <sup>6)</sup>			6.7	0.177	1.5	0.002	5.4	0.017
代謝物 DP-4 <sup>6)</sup>			17.7	0.309	6.0	0.007	11.5	0.037
代謝物 DP-5 <sup>7)</sup>			2.2	0.038	2.0	0.002	2.6	0.008
代謝物 DP-6 <sup>8)</sup>			2.4	0.042	1.2	0.001	1.7	0.005
代謝物 DP-7 <sup>8)</sup>			2.5	0.044	0.9	0.001	1.5	0.005
代謝物 DP-8 <sup>8)</sup>			2.5	0.044	0.8	0.001	1.4	0.004
上記以外の抽出物	0.1	0.001	3.6	0.063	2.2	0.003	8.4	0.027
水性溶解物			4.2	0.073	1.0	0.001	0.5	0.002
不明 <sup>9)</sup>	5.8	0.059	9.2	0.160	20.2	0.025	12.5	0.040

<sup>1)</sup> 代謝物 J of D : スピノシン D の *O*-脱メチル体。*O*-脱メチル化の位置は代謝物 J と同じ位置。

<sup>2)</sup> 代謝物 K of D : スピノシン D の *O*-脱メチル体。*O*-脱メチル化の位置は代謝物 K と同じ位置。

<sup>3)</sup> 代謝物 AH of D : スピノシン D の *O*-脱メチル体。*O*-脱メチル化の位置は代謝物 J 及び K と異なる位置。

<sup>4)</sup> 代謝物 F of D : スピノシン D の Pseudoaglycone。

<sup>5)</sup> 代謝物 DP-1 及び DP-2 : DP-2 はスピノシン D の Pseudoaglycone の *O*-脱メチル体で、DP-1 は同定できていないが、DP-2 の類似体と考えられる。

<sup>6)</sup> 代謝物 DP-3 及び DP-4 : スピノシン D の *O*-脱メチル化及び *N*-脱メチル化されたもの(脱メチルの位置不明)。

<sup>7)</sup> 代謝物 DP-5 : スピノシン D の 2 回 *O*-脱メチル化されたもの(脱メチルの位置不明)。

<sup>8)</sup> 代謝物 DP-6、DP-7 及び DP-8 : スピノシン D の 2 回 *O*-脱メチル化及び 1 回 *N*-脱メチル化されたもの(脱メチルの位置不明)。

<sup>9)</sup> ・ TLC プレートで代謝ゾーンとして認められなかった全ての放射活性

・ シリカカラム画分又は SPE カートリッジ画分に残留し分析できなかった放射活性

・ 抽出過程又はクリーンアップ過程において不明となった放射活性

## ② 強制経口投与

鶏(9羽/群)を用いて、スピノサドの42日間強制経口投与(0、0.1、0.3、1及び5ppm飼料添加相当量をゼラチンカプセルに入れ、1日1回投与)による残留試験が実施された。投与前から投与41日後まで毎日全ての鶏から卵が採取された。投与終了後、5群の全ての鶏がと殺され、各鶏のと体の半身(骨及び内臓を除いた皮膚及び脂肪をつけた半身)全てを試料とした他、別の半身からは筋肉、脂肪及び肝臓が採取された。HPLCを用いて、卵及び採取された全ての組織についてスピノシン A 及びスピノシン D の残留濃度が測定された。スピノシン A 及びスピノシン D 濃度を合計してスピノサドの総残留物濃度が求められた。

投与42日後の鶏組織中残留濃度及び投与41日後の卵の残留濃度を表20及び21

1 に示した。卵中の残留濃度は投与13日目までにプラトーに達した。スピノサドは  
2 卵及び検査した全組織に移行し、主に脂肪組織に移行することが示された。(参照  
3 66)

5 表20 スピノサド経口投与後の鶏組織中の残留性(投与42日後の残留)

投与量 (ppm)	総残留 <sup>1)</sup> (スピノシンA+D) (µg/g)					
	全身	白筋	赤筋	腹腔脂肪	皮下脂肪	肝臓
対照	ND <sup>2)</sup>	ND	ND	<0.01	0.03	ND
0.1	<0.01	ND	ND	0.03	0.05	ND
0.3	<0.01	ND	ND	0.05	0.07	ND
1.0	0.03	ND	<0.01	0.16	0.17	0.02
5.0	0.19	0.05	0.07	1.4	1.63	0.11

6 <sup>1)</sup>各投与群の最大残留濃度

7 <sup>2)</sup>ND: 検出せず(検出限界: 0.003 µg/g)

8 表21 スピノサド経口投与後の各投与日における卵中残留濃度

投与量 (ppm)	総残留 <sup>1)</sup> (スピノシンA+D) (µg/g)								
	1日	4日	7日	10日	13日	20日	28日	35日	41日
対照	ND <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND
0.1	— <sup>3)</sup>	—	—	—	—	—	<0.01	ND	ND
0.3	—	—	—	—	—	—	ND	ND	0.01
1.0	—	—	—	—	—	—	0.01	0.01	0.01
5.0	ND	0.10	0.13	0.21	0.24	0.22	0.14	0.18	0.19

10 <sup>1)</sup>各投与群の平均残留濃度

11 <sup>2)</sup>ND: 検出せず(検出限界: 0.003 µg/g)

12 <sup>3)</sup>—: データなし

### 14 ③ 散布投与

#### 15 a. 散布投与①

16 産卵鶏(白色レグホン種、202日齢、48羽)を開放型の鶏舎内に1ケージ2羽ず  
17 つ収容した状態で、スピノサド(44.3%含有懸濁剤)の希釈液(スピノサドとし  
18 て4,000 mg/L)を単回散布し、残留試験が実施された。散布は、ワクモの生息しや  
19 すい場所を重点に電動式噴霧器を用いて1ケージ当たり30秒間(246 mL/m<sup>2</sup>、ス  
20 ピノサドとして984 mg/m<sup>2</sup>に相当)実施された。投与時には、餌の回収は行わず、  
21 飲水も妨げなかった。卵(卵黄及び卵白)は投与1、3、5、7及び14日後に、組織  
22 (肝臓、腎臓、筋肉、筋胃、皮膚及び脂肪)は投与4日後まで採取された。LC-MS/MS  
23 により卵及び組織中のスピノシンA及びスピノシンDの残留濃度が測定され、それ  
24 ぞれの濃度を合計してスピノサドの残留濃度が求められた。

25 スピノサド散布投与後の卵中及び組織中のスピノサド残留濃度(スピノシンA+D  
26 濃度)は、それぞれ表22及び表23に示されている。

27 卵黄では、投与1日後の全例で定量限界(0.01 µg/g)未満であったが、それ以降  
28 では全時点の全例で残留がみられ、投与3~7日後に濃度が上昇し、投与14日後に

1 は低下した。卵白では、全時点の全例で定量限界(0.01 µg/g)未満であった。全卵  
2 では、投与1日後の全例で定量限界(0.01 µg/g)未満であり、それ以降では全時点  
3 の全例で残留がみられ、投与3~7日後に濃度が上昇し、投与14日後には低下した。  
4 各組織では、投与後の全時点の全例で残留がみられた。

5 以上のように、投与後のほとんどの試料採取時点でスピノサドの残留がみられた  
6 が、本試験では投与時に餌の回収を行わず飲水も妨げなかったことから、皮膚から  
7 の吸収のみならず経口暴露による影響も推察された。(参照74、75)

9 表22 スピノサド散布投与後の鶏卵中残留濃度①(スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数				
	1	3	5	7	14
卵黄	LOQ <sup>3)</sup>	0.24	0.51	0.57	0.26
卵白	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 <sup>2)</sup>	LOQ	0.08	0.16	0.17	0.08

10 <sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の卵から等量混合し調製された。

11 <sup>2)</sup> 卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシンA及びD濃度を算出後、合算して求めた。

12 <sup>3)</sup> LOQ: 定量限界(0.01 µg/g)未満

14 表23 スピノサド散布投与後の鶏組織中残留濃度①(スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数			
	1	2	3	4
肝臓	0.58	0.53	0.35	0.45
腎臓	0.33	0.18	0.17	0.18
筋胃	0.13	0.08	0.08	0.09
筋肉	0.05	0.028	0.04	0.03
皮膚	2.65	2.82	2.71	2.50
脂肪	3.52	2.12	2.17	2.70

15 <sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の各組織を等量混合し調製された。

## 17 b. 散布投与②

18 産卵鶏(白色レグホン種、50羽)を開放型の鶏舎内に1ケージ2羽ずつ収容した  
19 状態で、スピノサド(44.3%含有懸濁剤)の希釈液(スピノサドとして4,000 mg/L)  
20 を単回散布し、残留試験が実施された。散布は、ワクモの生息しやすい場所を重点  
21 に手動式噴霧器を用いて1ケージ当たり15秒間(211 mL/m<sup>2</sup>、スピノサドとして  
22 844 mg/m<sup>2</sup>に相当)実施された。投与時には、餌の回収は行わず、給水器は鶏舎外  
23 に搬出して一時的に給水を中止し、投与1時間後に設置して給水を再開した。卵(卵  
24 黄及び卵白)は投与3日後から14日後までの毎日並びに投与21及び28日後に採  
25 取され、組織(肝臓、腎臓、筋肉、筋胃、皮膚及び脂肪)は投与1、7、14、21及  
26 び28日後に採取された。LC-MS/MSにより卵及び組織中のスピノシンA及びスピ  
27 ノシンDの残留濃度が測定され、それぞれの濃度を合計してスピノサドの残留濃度  
28 が求められた。

スピノサド散布投与後の卵中及び組織中のスピノサド残留濃度(スピノシンA+D濃度)は、それぞれ表24及び表25に示されている。

卵黄では、投与3日後から投与14日後までの全時点の全例で検出され、最高値は投与6日後の0.34 µg/gであった。卵白では、全時点の全例で定量限界(0.01 µg/g)未満であった。全卵では、投与3日後から投与10日後までの全例で検出され、最高値は投与6日後の0.09 µg/gであった。

組織では、皮膚において投与後の全時点の全例で検出された。脂肪では投与1日後から投与14日後までの全例で検出され、投与28日後には、全例で定量限界(0.01 µg/g)未満となった。筋肉では、投与1日後の全例で検出されたが、それ以降は全例で定量限界未満であった。肝臓、腎臓及び筋胃では、投与1日後及び投与7日後の全例で検出され、それ以降は全例で定量限界未満であった。(参照74、76)

表24 スピノサド散布投与後の鶏卵中の残留濃度②(スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数					
	3	4	5	6	7	8
卵黄	0.14	0.15	0.32	0.34	0.25	0.24
卵白	LOQ <sup>3)</sup>	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 <sup>2)</sup>	0.04	0.04	0.08	0.09	0.07	0.07

試料 (n=4)	投与後日数					
	9	10	11	12	13	14
卵黄	0.23	0.18	0.12	0.06	0.07	0.05
卵白	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵	0.07	0.05	<0.01~0.05	<0.01~0.04	<0.01~0.03	<0.01~0.01

<sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の卵から等量混合し調製された。

<sup>2)</sup> 卵黄と卵白中のそれぞれのスピノシンA及びD濃度を算出後、合算して求めた。

<sup>3)</sup> LOQ: 定量限界(0.01 µg/g)未満

表25 スピノサド散布投与後の鶏組織中の残留濃度②(スピノシンA+D、µg/g)

試料 <sup>1)</sup> (n=4)	投与後日数				
	1	7	14	21	28
肝臓	0.30	0.06	LOQ	LOQ	LOQ
腎臓	0.11	0.03	LOQ	LOQ	LOQ
筋胃	0.06	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
筋肉	0.03	LOQ <sup>2)</sup>	LOQ	LOQ	LOQ
皮膚	1.04	0.80	0.20	0.13	0.07
脂肪	0.98	0.68	0.11	<0.01~0.02	LOQ

<sup>1)</sup> 1分析試料は1ケージ2羽分の各組織を等量混合し調製された。

<sup>2)</sup> LOQ: 定量限界(0.01 µg/g)未満

#### ④ 鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与

産卵鶏(白色レグホン種、150羽)を用いて、スピノサド(44.3%含有懸濁製剤)の鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与による残留試験が実施された。鶏体

1 への直接噴霧は、希釈液(1,000 mg/L)を用いて14日間隔で5回実施(100羽当  
2 り平均3.79 L)され、鶏舎内への環境散布は希釈液(800 mg/L)を用いて7日間隔  
3 で9回実施(1 m<sup>2</sup>当たり81.5 mL)された。卵は投与期間(56日)中及び最終投与  
4 42日後まで採取された。動物は最終投与0、1、3、5、7、10、14、21、28及び42  
5 日後にと殺され、肝臓、筋肉、脂肪付き皮膚及び内臓脂肪が採取された。LC-MS/MS  
6 により、卵及び組織中のスピノシンA及びその代謝物(代謝物B、*O*-脱メチルスピ  
7 ノシンA<sup>5</sup>及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシンA<sup>6</sup>)並びにスピノシンD及びその代謝物  
8 (代謝物E、*O*-脱メチルスピノシンD<sup>7</sup>及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシンD<sup>8</sup>)の残留  
9 濃度が測定され、スピノシンA及びスピノシンDの合計濃度(以下本試験において  
10 「スピノシンA+D濃度」という。)並びにそれぞれの各代謝物を加えた計8種類  
11 の測定物質<sup>9</sup>の合計濃度(以下本試験において「総スピノシン濃度」という。)が求  
12 められた。

13 最終投与42日後までの鶏組織中及び卵中のスピノシンA+D濃度及び総スピノシ  
14 ン濃度は表26に示されている。

15 卵中の残留濃度は最終投与5~7日後に最高値に達すると考えられ、最終投与5  
16 日後のスピノシンA+D濃度及び総スピノシン濃度は、それぞれ平均値で0.0424 µg/g  
17 及び0.0713 µg/gであった。筋肉中の残留濃度は最終投与1日後までに最高値(そ  
18 れぞれ平均値で0.0141 µg/g及び0.0238 µg/g)に達すると考えられ、最終投与3日  
19 後までに定量限界(0.01 µg/g)未滿に低下した。筋肉以外の組織中では、いずれも  
20 最終投与28日後までに定量限界(0.01 µg/g)未滿又は検出限界(0.003 µg/g)未滿  
21 に低下した。(参照74、77)

22

23 表26 スピノサドの鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与後の  
24 鶏組織及び卵中の残留性

試料	スピノシンA+D (µg/g)									
	0 <sup>1)</sup>	1	3	5	7	10	14	21	28	42
肝臓	0.0619	0.0871	0.0418	0.0263	0.0117	LOQ	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.0141	0.0137	LOQ	LOQ	ND	LOQ	LOQ	0.169 <sup>5)</sup>	0.0150 <sup>5)</sup>	LOQ <sup>5)</sup>
皮膚	0.167	0.208	0.157	0.243	0.116	0.0622	0.051	0.0312	LOQ	LOQ
脂肪	0.217	0.326	0.348	0.353	0.163	0.0798	0.0604	0.0182	LOQ	ND
卵	0.0162	0.0127	0.0258	0.0424	0.042	0.0209	LOQ <sup>3)</sup>	ND <sup>4)</sup>	ND	ND

試料	総スピノシン <sup>2)</sup> (µg/g)									
	0	1	3	5	7	10	14	21	28	42
肝臓	0.204	0.285	0.125	0.0518	0.0265	0.0182	LOQ	LOQ	ND	ND
筋肉	0.0238	0.0226	LOQ	LOQ	ND	LOQ	LOQ	0.202 <sup>5)</sup>	0.0161 <sup>5)</sup>	LOQ <sup>5)</sup>

<sup>5</sup> 構造異性体である代謝物J、代謝物K及び代謝物AHの混合物

<sup>6</sup> 代謝物J、代謝物K及び代謝物AHの*N*-脱メチル体の混合物(代謝物Hに相当)

<sup>7</sup> 構造異性体である代謝物J of D、代謝物K of D及び代謝物AH of Dの混合物

<sup>8</sup> 代謝物J of D、代謝物K of D及び代謝物AH of Dの*N*-脱メチル体の混合物(代謝物DP-3/DP-4に相当)

<sup>9</sup> 構造異性体を含めると16種類の測定物質となる。

皮膚	0.200	0.252	0.170	0.266	0.121	0.0647	0.0536	0.035	LOQ	LOQ
脂肪	0.243	0.366	0.363	0.366	0.164	0.0798	0.0604	0.0182	LOQ	ND
卵	0.0221	0.016	0.0399	0.0713	0.0681	0.0284	LOQ	ND	ND	ND

- 1 <sup>1)</sup>最終投与後日数  
2 <sup>2)</sup>スピノシンA及びD並びにそれぞれの代謝物を含めた8種類の測定物質の合計濃度  
3 <sup>3)</sup>LOQ: 検出限界(0.003 µg/g)以上、定量限界(0.01 µg/g)未満  
4 <sup>4)</sup>ND: 検出せず。(検出限界: 0.003 µg/g)  
5 <sup>5)</sup>最終投与21、28及び42日後の筋肉試料は汚染の結果と考えられ、その結果は信頼できるものではないと判断。

## 5 卵移行性

産卵後24時間以内の鶏卵(生産鶏: 白色レグホン種、10個)の表面全体に、スピノサド(44.3%含有懸濁剤)の希釈液(スピノサドとして4,000 mg/L)を10個当たり57 mL噴霧し、卵中への移行性が調べられた。噴霧後24時間室温(鶏舎内)で放置した後、洗卵し、さらに1時間室温下で放置して乾燥させた後、全卵を割卵して試料が採取された。LC-MS/MSにより、試料中のスピノシンA及びスピノシンDが測定された。

全ての試料において、両物質ともに定量限界(0.01 µg/g)未満であり、卵殻外から卵中へのスピノサドの移行はみられなかった。(参照74、78)

## (2) 薬物動態試験(山羊)

### ① 経口投与試験

泌乳山羊(一群1頭)を用いて、<sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンDの3日間強制経口投与(摂餌量の10 ppm相当量、カプセル、1日1回投与)による薬物動態試験が実施された。乳汁は1日2回、尿及び糞便は1日1回採取された。最終投与後24時間以内に動物はと殺され、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉の試料が採取された。各試料についてのTRRが測定された。残留<sup>14</sup>Cの測定と、TLC及びHPLCによる定量が行われた。山羊における<sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンD経口投与後の組織中TRR及び濃度を表27に、<sup>14</sup>C-スピノシンA投与後の山羊組織における残留分布を表28に、<sup>14</sup>C-スピノシンD投与後の山羊組織における残留分布を表29に示す。

スピノシンAを投与した組織には8種類、スピノシンDを投与した組織には5種類の代謝物が検出された。代謝物についてTLC及びHPLCで分離後、質量分析を行った結果、スピノシンA及びDは主にforosamine糖のN脱メチル化、マクロライド環の複数の部位における水酸化、及び両反応の組み合わせにより代謝されることが明らかになった。

スピノシンAを投与した全ての組織に代謝物B及びマクロライドの水酸化による2種類の代謝物が存在し、これらは腎臓及び肝臓に最も多く認められた。スピノシンAの8種類の代謝物中6つが同定された。

スピノシンAについて同定されたものと類似した代謝物がスピノシンDについて

1 も確認された。検出された5種類の代謝物中3種類の構造が推定された。これらの  
 2 代謝物は、代謝物E及びスピノシンD分子のマクロライド環の水酸化による2種類  
 3 の代謝物である。スピノシンDの代謝経路はスピノシンAと同様の経路であった。  
 4 組織中のTRRは、スピノシンA投与で0.30~3.57 µg/g、スピノシンD投与で0.11  
 5 ~1.82 µg/gであった。残留が最も高かったのは脂肪であり、最も低かったのは筋肉  
 6 であった。組織中スピノシンA濃度はスピノシンD濃度の2~3倍であった。すべ  
 7 ての試料において最も多い残留物は、未変化体のスピノシンA又はスピノシンDで  
 8 あった。(参照65、88)

9  
 10 表27 山羊における<sup>14</sup>C-スピノシンA又は<sup>14</sup>C-スピノシンD経口投与後の  
 11 組織中TRR及び濃度

試料	スピノシンA投与(µg/g)		スピノシンD投与(µg/g)	
	TRR	スピノシンA	TRR	スピノシンD
脂肪	3.57	3.07	1.82	1.54
筋肉	0.30	0.15	0.11	0.06
腎臓	0.97	0.34	0.30	0.12
肝臓	1.58	0.47	0.50	0.10
乳汁 <sup>1)</sup>	0.63	0.44	0.16	0.14

12 <sup>1)</sup>数値は投与3日後に採取した2つの試料の平均である。

13  
 14 表28 <sup>14</sup>C-スピノシンA投与後の山羊組織における残留分布

画分	脂肪		筋肉		腎臓		肝臓		乳汁(3日目)	
	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g
スピノシンA	86	3.1	50	0.15	35	0.34	30	0.47	71	0.45
代謝物B	0.7	0.026	8.3	0.025	10	0.099	2.9	0.046	1.9	0.012
Met A-Li-3a	2.7	0.095	8.3	0.025	10	0.10	7.7	0.12	6.3	0.040
Met A-Li-3b	1.3	0.046	4.0	0.012	6.1	0.059	5.0	0.079	3.8	0.024
Met A-Li-4(5a)	LOQ	LOQ	13	0.040	16	0.15	3.0	0.047	1.6	0.010
Met A-Li-4(5b)	LOQ	LOQ					4.1	0.065	1.7	0.011
Met A-Li-4(5c)	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	4.1	0.064	1.4	0.009
水性溶解物+上 記以外の抽出物 +その他	9.1	0.33	16	0.046	22	0.20	40	0.63	11	0.07
合計	99.8	3.1	99.6	0.30	99.1	0.97	96.8	1.6	98.7	0.63

15 ・Met A-Li-3: マクロライド環のC9~C14の位置で水酸化された代謝物(水酸化位置不明)。  
 16 ・Met A-Li-4: マクロライド環のC9~C14の位置で水酸化され、さらにN脱メチル化された代謝物(水  
 17 酸化位置不明)。  
 18 LOQ: 定量限界未満

19  
 20 表29 <sup>14</sup>C-スピノシンD投与後の山羊組織における残留分布

画分	脂肪		筋肉		腎臓		肝臓		乳汁(3日目)	
	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g

スピノシン D	85	1.5	57	0.063	40	0.12	20	0.10	81	0.13
代謝物 E	1.1	0.020	12	0.013	15	0.046	4.4	0.022	2.5	0.004
Met D-Li-1	2.5	0.046	2.7	0.003	LOQ	LOQ	5.6	0.028	LOQ	LOQ
Met D-Li-3a	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	3.0	0.009	2.2	0.011	LOQ	LOQ
Met D-Li-3b	1.6	0.030	7.3	0.008	13	0.038	6.4	0.032	5.6	0.009
水性溶解物+上記以外の抽出物+その他	11	0.19	24	0.026	29	0.087	57	0.28	9.4	0.015
合計	101	1.8	103	0.11	100	0.30	95.6	0.50	98.5	0.16

・Met D-Li-3 : マクロライド環の C9~C14 の位置で水酸化された代謝物(水酸化位置不明)。

LOQ : 定量限界未満

## ② 経皮投与試験

泌乳山羊(2頭)を用い、<sup>14</sup>C-スピノシン(ミリスチン酸イソプロピル溶液及びオレイン酸溶液)が皮下に単回投与された。1頭には<sup>14</sup>C-スピノシン A を 18 mg/kg 体重、もう1頭には<sup>14</sup>C-スピノシン D を 4 mg/kg 体重それぞれ投与された。

投与後4日間、1日2回乳汁が採取された。糞便及び尿は1日1回採取された。動物は投与4日後にと殺され、剖検、組織試料が採取され、液体シンチレーション法(LSC)により総放射活性が分析された。結果を表30に示す。

スピノシン A 及びスピノシン D の TRR の分布は同様であり、残留が最も多かったのは肝臓であった。脂肪中の残留は腎臓と同程度であり、いずれも筋肉における残留値より高かった。乳汁中の TRR は、スピノシン A では投与約 72 時間後にプラトーに達し、スピノシン D では 48~60 時間後にピークに達した。スピノシン A に関連した残留代謝物濃度はスピノシン D 関連の残留代謝物濃度より 4~5 倍多く、2 成分の用量比に比例していた。投与量の約 0.05% が乳汁中に排泄され、糞便中の排泄総放射活性は投与量の 2.3%~2.6% であった。これらの結果は、本試験において 2 種類のスピノシンの正味の吸収/排泄に差がなかったことを示している。抽出性放射活性の割合は、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪のスピノシン A については 89%~100%、同一組織におけるスピノシン D については 83%~99% であった。乳汁試料中の抽出性残留物の割合は、スピノシン A では 97% 以上、スピノシン D では 96% 以上であった。

HPLC と溶出画分の LSC とを組み合わせ、代謝物プロファイルの評価が行われた。代表的な抽出物を HPLC によって分析し、スピノシン A、スピノシン D 及び残留代謝物の構造を決定した。全ての組織及び乳汁における残留放射能の大半は、未変化のスピノシン A 又はスピノシン D であった。未変化のスピノシン A 及びスピノシン D の N 脱メチル化体に相当する 2 種類の微量代謝物(代謝物 B 及び E) が同定された。そのほかに、未変化のスピノシン A 及びスピノシン D の水酸化又は N 脱メチル化による 4 種類の代謝物が認められた。同定されたこれらの代謝物は、①の経口投与試験において同定された代謝物と一致していた。(参照 68) 興語

1 専門委員修文

2  
3 表30  $^{14}\text{C}$ -スピノシンA又は $^{14}\text{C}$ -スピノシンD経皮投与後の  
4 山羊の可食組織及び乳汁中のTRR

試料		平均 TRR ( $\mu\text{g/g}$ )	
		$^{14}\text{C}$ -スピノシンA投与 (18 mg/kg 体重)	$^{14}\text{C}$ -スピノシンD投与 (4 mg/kg 体重)
肝臓		1.68	0.39
腎臓		0.86	0.17
筋肉 <sup>1)</sup>		0.27	0.045
脂肪 <sup>2)</sup>		0.95	0.22
乳汁 (投与後の 時間)	7時間	0.017	0.021
	19時間	0.079	0.061
	31時間	0.128	0.077
	43時間	0.202	0.093
	55時間	0.323	0.092
	67時間	0.507	0.074
	79時間	0.539	0.076
	82時間	0.517	0.085

5 <sup>1)</sup> 3つの個別試料(臀部、腰部及び肩部の筋肉)の平均。

6 <sup>2)</sup> 2つの個別試料(腰部及び腎周囲の脂肪)の平均。

7  
8 **(3) 残留試験(牛)**

9 **① 経口投与試験**

10 泌乳牛を用い、スピノサドの28日間強制経口投与(0、1、3及び10 ppm 飼料添  
11 加相当量をゼラチンカプセルに入れ、1日1回投与)による残留試験が実施された。  
12 なお、0、1及び3 ppm 投与群は雌牛各3頭が、10 ppm 群は雌牛7頭がそれぞれ用  
13 いられた。乳汁は、投与2日前から投与28日後まで毎日、全ての雌牛から1日2  
14 回採取された。最終投与後24時間以内に、休薬試験に供した10 ppm 投与群の雌4  
15 頭を除く全ての動物がと殺された。休薬試験に供した残りの動物は、最終投与8、  
16 15、29及び57日後にと殺された。また、乳汁は、最終投与1~14日後は毎日、そ  
17 の後は、最終投与21、28、42及び56日後に採取された。

18 乳汁、乳清、乳脂肪及び組織(筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪)は、スピノシンA、  
19 スピノシンD並びに代謝物B及びEの個々の分析対象物について、HPLCを用い  
20 て分析された。また、免疫測定法(IA)による分析も行われ、総残留も測定された。

21 検出限界及び定量限界は、HPLCではそれぞれ0.003及び0.01  $\mu\text{g/g}$ 、IAでは0.003  
22 及び0.01  $\mu\text{g/g}$ であった。

23 最終投与後のスピノサドの組織中残留濃度を表31に、投与14及び28日後の乳  
24 汁、乳脂肪及び乳清中の残留濃度を表32に示した。

25 組織の値は各投与群で得られた最大残留濃度を示した。乳汁、乳脂肪及び乳清に

- 1 ついては平均残留濃度を求めた。  
 2 休薬期間中の乳汁中のスピノサドは、2頭中1頭では、最終投与28日後には検出  
 3 限界未満に、他の1頭は最終投与56日後には定量限界未満であった。  
 4 これらの結果から、スピノサドは乳汁及び分析した全ての組織に移行し、また、  
 5 乳脂肪及び脂肪に最も高い濃度で移行することが示された。(参照69)

表31 スピノサド経口投与後の乳牛組織中の残留濃度

試料	投与期間又は 休薬期間	実投与量 (ppm)	残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)	
			IA法	HPLC
筋肉	最終投与後 24時間以内	0.84	0.037	0.026
		3.28	0.095	0.069
		10.7	0.428	0.299
	最終投与8日後	10.6	0.270	0.234
	最終投与15日後	8.53	0.028	0.022
腎臓	最終投与後 24時間以内	0.84	0.097	0.082
		3.28	0.365 <sup>2)</sup>	0.257
		10.7	1.200	0.830
	最終投与8日後	10.6	0.372	0.231
	最終投与15日後	8.53	0.074	0.038
肝臓	最終投与後 24時間以内	0.84	0.224	0.151
		2.77	0.795	0.444
		10.7	3.178	1.698
	最終投与8日後	10.6	0.842	0.343
	最終投与15日後	8.53	0.085	0.047
脂肪	最終投与後 24時間以内	0.83	NA <sup>4)</sup>	0.663
		3.28	NA	1.716
		10.7	NA	7.489
	最終投与8日後	10.6	NA	3.673
	最終投与15日後	8.53	NA	0.305
脂肪	最終投与29日後	9.08	NA	0.026
	最終投与57日後	10.3	NA	0.183

8 <sup>1)</sup>各投与群の最大残留濃度

9 <sup>2)</sup>実投与量は2.77 ppm

10 <sup>3)</sup>検出限界(0.003 µg/g)と定量限界(0.01 µg/g)の間

11 <sup>4)</sup>各脂肪中残留はHPLCのみを用いて測定した。

12

1 表32 スピノサド経口投与後の乳汁、乳脂肪及び乳清中の残留濃度

試料	平均投与量 (ppm)	平均残留濃度 <sup>1)</sup> (µg/g)			
		試験 14 日		試験 28 日	
		IA	HPLC	IA	HPLC
乳汁	0.86	0.071	0.044	0.049	0.040
	2.86	0.178	0.128	0.157	0.133
	9.85	0.598	0.631	0.506	0.473
乳脂肪	0.86	NA <sup>2)</sup>	0.174	NA	0.179
	2.86	NA	0.485	NA	0.589
	9.85	NA	2.117	NA	1.888
乳清	0.86	NA	<0.01	NA	<0.01
	2.86	NA	0.01	NA	<0.01
	9.85	NA	0.05	NA	0.062

2 <sup>1)</sup>各投与群の平均残留濃度3 <sup>2)</sup>乳脂肪及び乳清中の残留は HPLC 法のみを用いて測定した。4  
5 **② 経皮投与**6 乳牛を用いた、スピノサド(2.46%含有懸濁濃縮製剤)のポアオン投与(未希釈)  
7 又は畜体噴霧投与(希釈)による残留試験が実施された。7日ごとに製剤の400ppm  
8 希釈液2Lを噴霧する群(雌9頭)、21日ごとに400ppm希釈液5Lを噴霧する  
9 群(雌9頭)及び14日ごとに2mg/kgをき甲から尾端までの背部にポアオンする  
10 群(雌15頭)が設定され、いずれの投与も、5回連続で適用された。各動物から乳  
11 汁が採取された。12 スピノサドを直接噴霧した試験群については、3頭ずつが最終投与2、7及び14  
13 日後にと殺された。ポアオン投与した試験群のうち、泌乳中の乳牛については、3  
14 頭ずつ最終投与2及び14日後にと殺された。残りの乾乳期牛については、3頭ずつ  
15 最終投与21、28及び35日後にと殺された。と殺時に筋肉、腎臓、肝臓、皮下脂肪  
16 及び腎臓脂肪が採取された。一部の乳汁並びにすべての筋肉、腎臓及び肝臓につい  
17 て、IAを用いてスピノサドの残留濃度が測定された。検出限界及び定量限界はそれ  
18 ぞれ0.003及び0.010µg/kgであった。一部の乳脂肪及びすべての脂肪は、HPLC  
19 を用い、スピノシンA、スピノシンD並びに代謝物B及びEを対象に分析が行わ  
20 れた。各代謝物の検出限界及び定量限界は、それぞれ0.003及び0.01µg/gであつた。  
21 結果を表33、34及び35に示す。22 試験結果から、スピノサドは、乳汁及び分析したすべての組織に移行し、乳脂肪  
23 及び脂肪で最も高い濃度となることが示された。2Lの400ppm噴霧群では、最終  
24 投与2日後に全組織中の残留濃度が最高値を示した。5Lの400ppm噴霧群では、  
25 最終投与2日後に腎臓及び肝臓の残留濃度が最高値を示し、筋肉及び脂肪組織では  
26 最終投与7日後に最高値を示した。ポアオン群では、最終投与2日後に筋肉、肝臓  
27 及び腎臓における残留濃度が最高値を示したが、皮下脂肪及び腎臓脂肪においては、  
28 最終投与28日後に最高値を示した。(参照70)

1  
2

表33 スピノサド経皮投与後の乳牛組織中の残留濃度

投与方法	スピノサドの最大残留濃度 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )					
	最終投与後の日数	筋肉	腎臓	肝臓	皮下脂肪	腎臓脂肪
2 L、400 ppm 噴霧	2	0.043	0.131	0.224	0.470	0.472
	7	0.016	0.045	0.083	0.181	0.319
	14	0.011	0.030	0.054	0.303	0.211
5 L、400 ppm 噴霧	2	0.031	0.107	0.167	0.175	0.260
	7	0.043	0.058	0.114	0.269	0.356
	14	0.014	0.030	0.049	0.200	0.245
2 mg/kg 体重 ポアオン	2	0.284	0.871	1.16	1.656	2.386
	14	0.128	0.224	0.354	2.246	2.273
	21	0.096	0.151	0.171	0.936	0.894
	28	0.136	0.309	0.375	2.711	2.719
	35	0.075	0.051	0.077	0.791	0.562

3 <sup>1)</sup>各数値は、雌牛3頭の群で得られた結果の最大残留濃度である。4  
5

表34 スピノサドの経皮投与後の乳牛の乳汁中残留濃度

採材時点 (各投与後)	スピノサドの平均残留濃度 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )		
	2 L、400 ppm 噴霧	5 L、400 ppm 噴霧	2 mg/kg 体重ポアオン
1回目	0.061	0.091	0.090
2回目	0.061	0.083	0.214
3回目	0.069	0.084	0.340
4回目	0.060	0.078	0.428
5回目	0.061	0.092	0.647

6 <sup>1)</sup>各数値は、各群の全乳牛の午前及び午後の搾乳で得られた乳中のスピノサドの総残留の平均である。7  
8

表35 スピノサドの経皮投与後の乳牛の乳脂肪中残留濃度

採材時点 (各投与後)	スピノサドの平均残留濃度 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )		
	2 L、400 ppm 噴霧	5 L、400 ppm 噴霧	2 mg/kg 体重ポアオン
1回目	0.179	0.306	0.062
2回目	0.216	0.276	0.243
3回目	0.184	0.271	0.762
4回目	0.220	0.301	0.994
5回目	0.245	0.206	1.061

9 <sup>1)</sup>各数値は、HPLCによって測定した一部供試牛のスピノシンA、スピノシンD、代謝物B及びE総濃度の平均である。10  
11  
12**(4) 残留試験(羊)**13 羊(メリノ種、1.5~2.5歳、5頭/群)を用い、短毛の羊にはスピノサド(10 ppm  
14 水溶液)のディッピング投与、長毛の羊にはスピノサド(25 ppm 水溶液)の手動

1 噴射投与による残留試験が実施された。1群5頭からなる14の投与群+無処置対照  
2 群7頭が用いられ、供試動物が無作為に各群に配された。各群の雌雄比を調整し、  
3 雌雄それぞれ2又は3頭とされた。投与5、12、15、21、39及び56日後にと殺さ  
4 れた。各組織の採材は、背脂肪、筋肉、肝臓、腎周囲脂肪及び腎臓の順で行われた。

5 別の試験として、羊(ドーセットホーン種、雌)を用い、スピノサド(10 ppm  
6 水溶液)のディッピング投与による残留試験が実施された。対照群は水のみ浸漬  
7 された。対照群と投与群4群が設定され、体重に基づき供試動物が割り付けられた。  
8 対照群は2頭、投与群は1群5頭とされた。投与動物は、投与5、15、21及び56  
9 日後にと殺された。対照群は、投与5及び15日後に各1頭ずつと殺された。各組  
10 織の採材は、背脂肪、筋肉、肝臓、腎周囲脂肪及び腎臓の順で行われた。

11 両試験では、脂肪(背部及び腎臓周囲)について、従来の抽出/クリーンアップ操  
12 作とこれに続くHPLCにより分析され、腎臓、肝臓及び筋肉はIAを用いて分析さ  
13 れた。試験に供した全ての組織の検出限界及び定量限界は、0.003及び0.01 µg/gで  
14 あった。結果を表36に示す。(参照71、72)

表36 スピノサドの経皮投与後の羊の組織中残留濃度

投与方法	スピノサドの最大残留濃度(µg/g) <sup>1)</sup>					
	試験日	筋肉	腎臓	肝臓	背脂肪	腎臓周囲脂肪
10 ppm、 ディッピング (メリノ種)	5	ND <sup>2)</sup>	0.014	<0.01	0.029	0.042
	12	ND	<0.01	<0.01	0.033	0.040
	15	ND	ND	ND	0.026	0.030
	21				0.033	0.032
	39				0.023	<0.01
	56				<0.01	<0.01
25 ppm、 手動噴霧 (メリノ種)	5	ND	ND	ND	<0.01	<0.01
	12	ND	ND	<0.01	<0.01	<0.01
	15	ND	ND	ND	<0.01	<0.01
	21				ND	ND
10 ppm、 ディッピング (ドーセット ホーン種)	5	ND	ND	<0.01	0.017	0.027
	15	ND	ND	ND	<0.01	0.011
	21				<0.01	<0.01
	56				ND	ND

17 <sup>1)</sup>各投与群の最大残留濃度

18 <sup>2)</sup>ND: 検出されず(検出限界: 0.003 µg/g)

## 20 8. 一般薬理試験

21 マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

22 結果は表37に示されている。(参照21)

表37 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	5,000 mg/kg 体重: 毛づくろい減少、反応性低下 1,500 mg/kg 体重以上: 自発運動低下
		Wistar ラット	雄 3 0, 150, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上: 自発運動及び反応性低下
	体温	Wistar ラット	雄 6 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重: 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	5,000 mg/kg 体重: 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
	ヘキサバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8 0, 500, 1,500, 5,000 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上: 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	—	5,000 mg/kg 体重: 10 匹 中 1 匹に強直性屈曲・ 伸展、間代性痙攣及び昏 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	5,000 mg/kg 体重: 心拍 数減少 1,500 mg/kg 体重以上: 血圧低下  5,000 mg/kg 体重で投与 8 日後に死亡例
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	5,000 mg/kg 体重: 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	Wistar 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 延長が認められた 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。
-----	----	---------------	-----	-------------------------------	-------	---	---

1 \*：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  
2 —：最小作用量が設定できなかった。

3

4 **9. 急性毒性試験**

5 **(1) 急性毒性試験**

6 スピノサドの急性毒性試験が実施された。

7 各試験の結果は表 38 に示されている。（参照 22～24、79、84、89）

8

9

表 38 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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	投与量 (雌雄) : 2,000、5,000 及び 7,500 mg/kg 体重  7,500 mg/kg 体重 (雄) : 喘鳴 (noisy respiration) (投与 1 日)、流涎 (投与 2～4 日)、流涙 (投与 2～7 日)、活動性低下 (投与 2～7 日) 及び加速呼吸 (投与 7 日) 7,500 mg/kg 体重 (雌) : 流涎 (投与 4 日) 及び横臥位 (投与 7 日) 5,000 mg/kg 体重以上 (雄) : 会陰部の汚れ (投与 3～15 日) 5,000 mg/kg 体重以上 (雌) : 流涙 (投与 2～7 日)、活動性低下 (投与 2 日以降) 及び鼻漏着色 (投与 3～9 日) 2,000 mg/kg 体重以上 (雌) : 会陰部の汚れ (投与 2～11 日) 雄 : 7,500 mg/kg 体重で死亡例 雌 : 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	6,120	7,120	投与量 (雌雄) : 2,000、5,000、7,500 mg/kg 体重  7,500 mg/kg 体重 (雄) : 会陰部の汚れ (投与 1～15 日) 及び活動性低下 (投与 9～11 日) 7,500 mg/kg 体重 (雌) : 削瘦 (投与 3 日) 及び会陰部の汚れ (投与 4 日)  雄 : 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 7,500 mg/kg 体重で死亡例

経皮	NZW ウサギ 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各5匹	>800	>800	活動低下、会陰部の汚れ、着色鼻漏、排便停止、立毛等 雄：800 mg/kg 体重で死亡例あり
吸入	Fischer ラット 雌雄各10匹	LC <sub>50</sub> (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%MC水溶液に懸濁

代謝物B及びKのマウスを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39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)

表39 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 <sub>50</sub> (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 体重以上で死亡例あり

## (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。

2,000 mg/kg 体重投与群において、大脳側頭葉、薄束核(延髄)、脊髄、下垂体後葉等の軸索腫脹、錐体(延髄)、脊髄後根神経節及び三叉神経節の神経線維変性、片側網膜及び視神経の萎縮並びに角膜又は眼に近接した血管への鉍質沈着が認められたが、同様の頻度で対照群でも認められたため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照27)

## 10. 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。眼に対して軽度の結膜発赤及び浮腫が認められたが、点眼48時間後には消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照28、29)

1 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  
2 膚感作性は認められなかった。(参照30)

### 4 11. 亜急性毒性試験

#### 5 (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

6 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  
7 600ppm:平均検体摂取量は表40参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施  
8 された。なお、0及び600ppm投与群については別途回復群を設け、4週間の回復  
9 期間が設定された。

11 表40 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

12 各投与群で認められた毒性所見は表41に示されている。

13 600ppm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  
14 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  
15 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、  
16 可逆性であると考えられた。

17 600ppm投与群の雄で心絶対及び比重量<sup>10</sup>並びに肝比重量増加、雌で心及び脾絶  
18 対重量増加が認められたが、これらの臓器における病理組織学的検査では特に所見  
19 が認められなかった。

20 本試験において、600ppm投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化  
21 が認められたことから、無毒性量は雌雄とも120ppm(雄:8.6mg/kg体重/日、雌:  
22 10.4mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照7、31、32)

25 表41 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	・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

#### 27 (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

28 ICR マウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、50、150、450及び1,200  
29 ppm:平均検体摂取量は表42参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施され  
30 た。

<sup>10</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ。)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

表42 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43に示されている。

1,200 ppm 投与群では、投与6週後に雄3例及び雌2例が死亡し、その他の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又は空胞をもつリンパ球及び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から、多くの臓器及び組織における細胞質内の空胞化はリン脂質症によるものと考えられた。

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)

表43 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*	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動量低下、被毛粗剛及び削瘦(投与5~6週)</li> <li>RBC 低下</li> <li>WBC、Neu、Lym 及び Mon 増加</li> <li>Glu、BUN、T.Chol 及び TG 低下</li> <li>Glob 増加</li> <li>肝多発性壊死及び肝臓の炎症</li> <li>脾臓の炎症</li> <li>リンパ節の炎症及び壊死</li> <li>細胞質内空胞化(心筋及び下垂体)</li> <li>胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び削瘦(投与5~6週)</li> <li>体重増加抑制(投与1週以降)</li> <li>RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下</li> <li>WBC、Lym 及び Mon 増加</li> <li>Glu 及び Alb 低下</li> <li>ALP 及び Glob 増加</li> <li>肝多発性壊死及び小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>脾臓の炎症及び脾髄外造血亢進</li> <li>リンパ節の炎症及び壊死</li> <li>細胞質内空胞化(心筋及び下垂体)</li> <li>胸腺萎縮</li> <li>子宮頸管粘膜下組織球浸潤</li> </ul>
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(1,200 ppm 投与群: 投与1~6週、450 ppm 投与群: 投与4~6週)</li> <li>Ht、MCV 及び MCH 低下</li> <li>ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>Alb 低下</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>壊死(胸腺リンパ球、骨髄及び脾)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCV 及び MCH 低下</li> <li>Neu 増加</li> <li>ALT 及び AST 増加</li> <li>腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>肺胞内マクロファージ浸潤</li> <li>肝臓の炎症</li> <li>胃粘膜の壊死、炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ球)</li> <li>・肺胞内マクロファージ浸潤</li> <li>・胃粘膜の炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着</li> <li>・舌の筋炎及び再生</li> <li>・骨格筋再生及び変性</li> <li>・膵腺房細胞空胞化及び萎縮</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(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)</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・舌の筋炎及び再生</li> <li>・骨格筋再生及び変性</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(脾及び胸腺のリンパ球、腎皮質尿細管、膵腺房細胞、舌、卵管、子宮、子宮頸管、膺上皮細胞及び肝クッパー細胞)</li> <li>・壊死(胸腺のリンパ球及び脾リンパ球)</li> <li>・子宮内膜下組織球浸潤</li> <li>・リンパ節組織球浸潤</li> </ul>
150 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb低下</li> <li>・胃粘膜石灰沈着及び壊死</li> <li>・リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(リンパ節、脾臓のリンパ球及び腎皮質尿細管)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死</li> <li>・胃粘膜石灰沈着</li> <li>・細胞質内空胞化(肝細胞及び卵巣)</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 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。

### (3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:雄は0、150、300及び1,350/900 ppm、雌は0、150、300及び900 ppm:平均検体摂取量は表44参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表44 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45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り切迫と殺されたため、この群の投与量は投与38日から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及び小肉芽腫が観察された。900 ppm 投与群の雌雄で認められた膵及び肝絶対及び比重量増加は、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諸臓器での細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(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)

1 表45 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下(2/4例、投与3~7週)</li> <li>・水様性の赤又は黒色便(1/4例、投与6週)</li> <li>・眼脂(投与3~5、9~13週)</li> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与4週以降)及び消瘦</li> <li>・RBC、網状赤血球数、Ht及びHb減少</li> <li>・WBC及びLym減少</li> <li>・Alb及びA/G比低下</li> <li>・ALT、AST、Glob、T.Chol及びTG増加</li> <li>・心及び甲状腺比重量増加</li> <li>・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・白脾髄の萎縮</li> <li>・肺の泡沫細胞集簇</li> <li>・胃粘膜萎縮</li> <li>・肝クッパー細胞増生</li> <li>・動脈炎[肺(1例)、精巣(2例)、精巣上体(2例)、大脳(1例)、胸部脊髄(2例)、視神経(2例)及び胸腔(2例)]</li> <li>・骨髄の限局性壊死</li> <li>・細胞質内空胞化(盲腸、肝細胞、精巣精上皮細胞、甲状腺C細胞及び上皮小体)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与5週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与5週以降)</li> <li>・軟便(投与1~5週)</li> <li>・Ht、Hb及びMCH減少</li> <li>・PLT、WBC及びLym減少</li> <li>・Alb及びA/G比低下</li> <li>・ALT、AST、Glob、T.Chol及びTG増加</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> <li>・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・肝クッパー細胞増生</li> <li>・動脈炎[胸腔(1例)]</li> <li>・白脾髄の萎縮</li> <li>・骨髄の限局性壊死/細胞減少</li> <li>・細胞質内空胞化(肝細胞、直腸、脾腺房細胞、甲状腺C細胞及び上皮小体)</li> </ul>
300 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、結腸、直腸及び脾腺房細胞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺の泡沫細胞集簇</li> <li>・胃粘膜萎縮</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸及び結腸)</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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用)を用  
5 いた混餌(原体:0、30、60、120及び600ppm:平均検体摂取量は表46参照)投  
6 与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

7  
8 表46 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

9

600 ppm 投与群の雌雄で、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の錐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認められたが、対照群にも同様の頻度で認められたため、投与との関連性は考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、神経毒性の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 600 ppm (雄: 42.7 mg/kg 体重/日、雌: 52.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 35)

## 12. 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及び300/360 ppm<sup>11</sup>: 平均検体摂取量は表47参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。また、投与11か月にFOB検査が実施された。

表47 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48に示されている。FOB検査において、投与に関連した影響は認められなかった。

投与26週時に、雄の全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48 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG、AST 及び ALT 増加</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(白脾髄、腸間膜リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸、結腸及び直腸)</li> <li>・ 動脈炎[精巣上体(1例)]</li> <li>・ 上皮小体上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(白脾髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節及び口蓋扁桃)</li> <li>・ 動脈炎[大脳髄膜(1例)]</li> </ul>

<sup>11</sup> 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。

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)

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49参照)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49 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50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%)したため、それぞれ投与714及び611日に全例がと殺された。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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/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かった。(参照7、32、37)

表50 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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(投与283日以降)又は切迫と殺(投与604日以降)</li> <li>・消瘦(投与583日以降)、呼吸速迫(投与611日以降)及び外陰部の汚れ(投与112日以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与1週以降)</li> <li>・BUN、Cre及びAST増加</li> <li>・TG低下</li> <li>・脾及び腎絶対及び比重量増加並びに肝比重量増加</li> <li>・心筋の変性</li> <li>・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性</li> <li>・肺、前立腺及び甲状腺の炎症</li> <li>・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(投与460日以降)又は切迫と殺(投与506日以降)</li> <li>・消瘦(投与457日以降)、呼吸速迫(投与457日以降)及び外陰部の汚れ(投与9日以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与1週以降)</li> <li>・WBC増加</li> <li>・BUN、AST及びALP増加</li> <li>・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・心筋の変性</li> <li>・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性</li> <li>・腎尿細管空胞化</li> <li>・腸間膜脂肪組織萎縮</li> <li>・脾細網内皮系細胞集簇及び髓外造血亢進</li> <li>・腺胃粘膜の変性及び再生(12か月)</li> <li>・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob、ALP及び血中リン増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glob及びT.Chol増加</li> </ul>

	・心及び甲状腺絶対及び比重量増加	・心、甲状腺、卵巣及び腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺壊死 ・肺及び甲状腺ろ胞細胞炎症
200 ppm 以上	・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

1

## 2 (3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

3 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 :  
4 平均検体摂取量は表51参照)投与による18か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実  
5 施された。

6

7 表51 18か月間慢性毒性/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

8

9 各投与群で認められた毒性所見は表52に示されている。

10 360 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  
11 め、投与455日に全例がと殺された。

12 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験にお  
13 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  
14 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  
15 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)

16

17 表52 18か月間慢性毒性/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
360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外陰部の汚れ(投与189日以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与7日以降)及び摂餌量減少(投与21~312日)</li> <li>・Ht及びHb低下</li> <li>・WBC増加</li> <li>・血中カルシウム、TP及びAlb低下</li> <li>・AST増加</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎近位尿細管変性及び再生</li> <li>・腺胃部粘膜の過形成及び炎症</li> <li>・前胃粘膜過角化症及び過形成</li> <li>・細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇(腸間膜リンパ節マクロファージ、脾腺房細胞及び上皮小体及び精巣上皮細胞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(投与169~196日)又は切迫と殺(全例)</li> <li>・全身衰弱を伴う耳介皮膚炎(投与40日以降)、流涙(投与252日以降)、削瘦(投与182日以降)、外陰部被毛汚れ(投与252日以降)及び被毛粗剛(投与231日以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与14日以降)及び摂餌量減少(投与147~455日)</li> <li>・Ht及びHb低下</li> <li>・WBC増加</li> <li>・血中リン、BUN及びALT増加</li> <li>・Alb低下</li> <li>・脾及び肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腺胃部粘膜の過形成及び炎症</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>腸間膜リンパ節洞内組織球症</li> <li>肺マクロファージ集簇</li> <li>舌及び骨格筋ミオパチー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇 (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、膣粘膜、卵巣、膵腺房細胞及び上皮小体)</li> <li>腸間膜リンパ節洞内組織球症</li> <li>肺マクロファージ集簇</li> <li>舌のミオパチー</li> </ul>
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

## 2 (4) 18か月間発がん性試験(マウス)(補足試験)

3 マウスを用いた18か月慢性毒性/発がん性併合試験①[12.(3)]において、360 ppm  
4 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  
5 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  
6 取量は表53参照)投与による18か月間発がん性試験が実施された。なお、病理組  
7 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。

8

9

表53 18か月間発がん性試験(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

10

11 各投与群で認められた主な所見は表54に示されている。

12 240 ppm投与群の雄で脳比重量増加が認められたが、低体重に起因するものと考え  
13 られた。

14 本試験において、240 ppm投与群の雌で腺胃の過形成及び炎症等が認められた。  
15 雌において発がん性は認められなかった。(参照7、32、39)

16

17

表54 18か月間発がん性試験(マウス)で認められた所見

投与量	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与1週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>WBC増加</li> <li>ALT及びカリウム増加</li> <li>クロール及びナトリウム低下</li> <li>肝比重量増加</li> <li>腺胃の過形成及び炎症</li> <li>前胃粘膜過角化症及び前胃粘膜過形成</li> <li>肺マクロファージの集簇</li> <li>腸間膜リンパ節の洞内組織球症</li> <li>上皮小体上皮細胞空胞化</li> <li>骨格筋及び舌のミオパチー</li> <li>細胞質内空胞化(膵腺房細胞)</li> </ul>

8 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
-------	--------	--------

1  
2 **13. 生殖発生毒性試験**

3 **(1) 2世代繁殖試験（ラット）**

4 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  
5 体重/日：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

6  
7 **表 55 2 世代繁殖試験（ラット）の生育成育期間中平均検体摂取量**

8 **代田専門委員コメントに基づき事務局修正**

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 <sub>1</sub> 世代	雄	2.9	10.1	98.0
	雌	3.4	9.5	109

9  
10 **【代田専門委員より】**

11 表 55 に「生育」と書かれていますが、動物ですので「成育」ではないでしょうか？

12 各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

13 親動物において、100 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代雌雄では、甲状腺ろ  
14 胞上皮細胞空胞化が認められ、ほかに変性及び炎症性変化も認められたが、その程  
15 度は F<sub>1</sub> 世代では P 世代と比べて軽減していた。空胞化の程度が著しい甲状腺には、  
16 限局性又は多発性の慢性炎症や壊死も認められた。しかし、F<sub>1</sub> 世代雌雄の血清中  
17 T<sub>4</sub> 濃度を測定した結果、検体投与に関連した影響は認められなかった。交尾率、受  
18 胎率及び分娩率等には影響はみられなかった。児動物において、100 mg/kg 体重/  
19 日投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代雌雄で低体温、生産児数及び同腹児数の低下等がみられ  
20 たが、これらは母動物毒性による全身状態の悪化（会陰部被毛汚染、臍出血、難産  
21 等）に起因する二次的な影響と考えられた。

22 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胞上皮細  
23 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数低下等が認めら  
24 れたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 10 mg/kg 体重/日（P 雄：10.3 mg/kg  
25 体重/日、P 雌：10.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：10.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：9.5 mg/kg  
26 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

27 **表 56 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物 100 mg/kg 体重/日	・心、腎、肝、脾及 び甲状腺絶対及	・2 例死亡（投与 98 及び 120 日）	・1 例死亡 ・心、腎、肝、脾及	・3 例死亡 ・被毛汚染、臍出血

物		<ul style="list-style-type: none"> <li>び比重量増加</li> <li>心筋線維変性</li> <li>腎尿細管変性</li> <li>肺胞内大食細胞集簇</li> <li>脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>前立腺の炎症</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>会陰部被毛汚染、臆出血(哺育1日以降)及び難産(哺育1日)</li> <li>摂餌量減少(投与1~8日以降)</li> <li>体重増加抑制(妊娠14~21日:F<sub>1a</sub>及びF<sub>1b</sub>)</li> <li>心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>胃腺陰窩拡張</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>腎尿細管変性</li> <li>肺胞内大食細胞集簇</li> <li>脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>前立腺の炎症</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>及び難産</li> <li>体重増加抑制</li> <li>心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>胃腺陰窩拡張</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化</li> </ul>
	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体温、消瘦</li> <li>生産児数低下</li> <li>同腹児数低下(哺育0及び4日)</li> <li>低体重(哺育14及び21日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(哺育14及び21日)</li> <li>低体温、消瘦</li> <li>生産児数低下</li> <li>同腹児数低下(哺育0及び4日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体温、食殺</li> <li>生産児数低下</li> <li>同腹児数低下(哺育0及び4日)</li> <li>低体重(哺育14及び21日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(哺育14日及び21日)</li> <li>低体温、食殺</li> <li>生産児数低下</li> <li>同腹児数低下(哺育0及び4日)</li> </ul>
	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  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

## (2) 発生毒性試験(ラット)

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 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実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制(妊娠 6~9 日)が認められた。胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群の 471 例中 1 例、200 mg/kg 体重/日投与群の 461 例中 2 例に小眼球症が認められたが、当試験と近い時期に実施された同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、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かった。

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認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 200 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 41)

### 1 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

2 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、10 及び  
3 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実施された。

4 母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 7～10 日）、摂餌量  
5 減少（妊娠 10～11 日以降）及び糞排出量減少（妊娠 12 日以降）が認められた。ま  
6 た、50 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が重度の栄養失調と認められる症状を伴って流  
7 産（妊娠 22 及び 27 日）した。同群の 1 例は妊娠 18 日に死亡したが、子宮内の胎  
8 児の発育及び形態は正常であった。

9 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 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  
11 （後葉、左中間葉又は尖葉）、過剰半月弁、異所性腎臓、肋骨癒合、前肢屈曲等が  
12 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  
13 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  
14 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  
15 影響とは考えられなかった。

16 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  
17 れ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無  
18 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 50 mg/kg 体重/日  
19 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）

### 21 1 4. 遺伝毒性試験

22 スピノサド（原体）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  
23 ニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット初  
24 代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

25 結果は表 57 に示されているとおり、全て陰性であったことから、スピノサドに遺  
26 伝毒性はないものと考えられた。（参照 7、43～48）

27  
28 表 57 遺伝毒性試験結果概要（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)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1535株) 及び <i>E. coli</i> : 100~5,000 µg/プレート (+/-S9) <i>S. typhimurium</i> (TA100株) : 50~5,000 µg/プレート (-S9) 100~5,000 µg/プレート (+S9) <i>S. typhimurium</i> (TA1537株) : 25~2,500 µg/プレート (-S9) 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 卵巣由来細胞(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) (2回目投与24時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

注) *in vitro*におけるUDS試験の処理濃度については、10 µg/mL以上の濃度において細胞毒性が認められており、一部は銀粒子の測定をせず、また一部は検査をしていない。

\* : 用量設定試験において原体に微生物の混入が疑われたため、濾過滅菌処理した検体を使用

代謝物B(動物、植物及び土壌由来)及びK(動物及び植物由来)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58に示されているとおり、全て陰性であった。(参照49、50)

表58 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> (WP2uvrA株)	<i>S. typhimurium</i> : 1.00~100 µg/プレート (-S9) 10.0~667 µg/プレート (+S9) <i>E. coli</i> : 3.33~3,330 µg/プレート (-S9) 33.3~3,330 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> (WP2uvrA株)	0.333~3,330 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

## 15. その他の試験

### (1) スピノシンA及びスピノシンDの毒性比較試験(ラット)

スピノシンA及びスピノシン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及びスピノシンD: 0, 1,000

1 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 28 日間反復経口投与毒  
 2 性試験が実施された。

3

4 表 59 スピノシン A 及びスピノシン 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

5

6 各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

7 スピノサド原体、スピノシン A 及びスピノシン D の毒性は類似していると考えら  
 8 れたが、3,000 ppm 投与群で認められた所見は、発生頻度、重篤度ともに、スピ  
 9 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、  
 10 51）

11

12 表 60 スピノシン A 及びスピノシン 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 8 日以降）</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下</li> <li>・ 赤血球の多染性及び低染色性</li> <li>・ 血小板の形態異常及び大型化</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 低下</li> <li>・ AST 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加</li> <li>・ 骨髄造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>・ 腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸、精囊上皮細胞及び精巢上体）</li> <li>・ 肺の炎症及び組織球</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 8 日以降）</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下</li> <li>・ 赤血球の多染性及び低染色性</li> <li>・ 血小板の形態異常及び大型化</li> <li>・ Alb 及び Glob 低下</li> <li>・ T.Chol 及びカリウム増加</li> <li>・ 副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> <li>・ 骨髄造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>・ 腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸及び精巢上体）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> <li>・ 骨髄造血亢進</li> <li>・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少</li> <li>・ 骨格筋の細網内皮系細胞集簇</li> <li>・ 腺胃変性及び再生</li> <li>・ 細胞質内空胞化及び空胞細胞集簇（リンパ節、空腸、精巢上体）</li> <li>・ 肺の組織球浸潤</li> </ul>

	浸潤	・肺の炎症及び組織球浸潤	
1,000 ppm以上	・細胞質内空胞化(甲状腺上皮及び腎尿細管上皮)	・細胞質内空胞化(甲状腺上皮及び腎尿細管上皮)	・細胞質内空胞化(甲状腺上皮及び腎尿細管上皮)

## (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、空胞化の認め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週間で対照群と比べて空胞化の発生頻度増加が認められ、投与開始後4週間でさらに悪化した。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2週間で空胞化の軽減が認められた。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、空胞の増減にかかわらず、リン脂質が血中に移行する可能性は低いと考えられた。(参照7、32、52)

## (3) 28日間免疫毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌10匹)を用いて混餌(原体:0、50、250及び900 ppm:平均検体摂取量は表61参照)投与し、投与終了の5日前にSRBCを静脈内投与して、28日間免疫毒性試験が実施された。

表61 28日間免疫毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	900 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雌	8.65	40.6	141

900 ppm 投与群において、Hb、HtHe及びMCVの統計学的有意な減少、統計学

- 1 的有意差はないが、好中球及び単球の増加並びにリンパ球の低値が認められた。ま  
2 た、同投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められた。血清中の SRBC 特異的抗体  
3 IgM 濃度の軽度な減少は統計学的に有意ではなく、同群の毒性作用による二次的な  
4 影響と考えられた。松本専門参考人コメントに基づき事務局修文  
5 本試験条件下でスピノサドに免疫毒性は認められなかった。（参照 84、86）

【松本専門参考人より】

「Hc」は「Ht」では？

【事務局より】

Htであることを確認し修正しました。

6

7

### 1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「スピノサド」の食品健康影響評  
3 価を実施した。なお、今回、作物残留試験(さやえんどう及びにんにく)及び免疫毒  
4 性試験(マウス)の成績等が新たに提出された。

5 ラットを用いた<sup>14</sup>Cで標識したスピノサドの動物体内運命試験の結果、スピノサド  
6 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  
7 時間後に、100 mg/kg体重投与群の雄で6時間後に、雌で2時間後に最高に達し、吸  
8 収率は少なくとも70.6%であった。雌雄とも投与後24時間で放射能の大部分が排泄  
9 され、主に糞中に排泄された。組織内では、T<sub>max</sub>付近で胃腸管、肝臓、肺、リンパ節  
10 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、スピノシンAのほか、  
11 代謝物B、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、S及びXAが認められた。また、臓器・  
12 組織中では、スピノシンAのほか、B、C、F、G、L、J及びOが認められた。スピ  
13 ノシンDの吸収、排泄経路、排泄率等はスピノシンAと類似し、尿、糞及び胆汁中  
14 ではスピノシンDのほか、代謝物として、E、M、T、U及びWが認められた。

15 畜産動物を用いた体内運命試験の結果、山羊の乳汁及び臓器中の主な成分はスピ  
16 ノシンA及びスピノシンDで、10%TRRを超える代謝物としてB、E、Met A-Li-3a、  
17 Met A-Li-4 (5a) / (5b) 及びMet D-Li-3bが認められた。また、鶏の卵及び臓器中の  
18 主な成分はスピノシンA及びスピノシンDであり、10%TRRを超える代謝物として  
19 B、E、K/AH of D及びDP-4が認められた。

20 <sup>14</sup>Cで標識したスピノサドを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化の  
21 スピノシンA及びスピノシンDであり、10%TRRを超える代謝物としてB及びEが  
22 認められた。

#### 【與語専門委員より】

スピノサドにおけるスピノシンAとDの含有率は72%と4%で、植物体内運命試験ではそれ  
ぞれ単独で処理しています。その際も、スピノサドにおける運命試験の主要成分として、スピ  
ノシンDで10%TRRを超える代謝物をそのまま取り上げるのでしょうか？それとも、含有率  
の変化も加味した評価でしょうか？

23 国内におけるスピノシンA及びスピノシンDを分析対象化合物とした作物残留試験  
24 の結果、スピノシンA及びスピノシンDの含量の可食部における最大残留値は、すい  
25 ぜんじなの3.92 mg/kgであった。また、国内における代謝物B、E及びKを分析対  
26 象化合物とした作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、代謝物Bでだい  
27 こん(葉)及びなすの0.02 mg/kg、代謝物Kでだいこん(葉)の0.02 mg/kgであった。  
28 代謝物Eは全て定量限界未満であった。海外においてスピノシンA及びスピノシンD  
29 を分析対象化合物とした貯蔵穀物における作物残留試験の結果、スピノシンA及びス  
30 ピノシンDの含量の最大残留値は米(穀粒)の0.918 mg/kgであった。牛、山羊及び  
31 鶏を用いた経口投与試験の結果、組織中の最高値は牛脂肪中にみられ、スピノシンA  
32 及びスピノシンD並びに代謝物B及びEの含量で7.489 µg/g(最終投与後24時間以  
33 内)であった。乳汁中の最高値は2.117 µg/g(試験14日目の乳脂肪)であった。また、  
34 鶏卵中の最高値は、スピノシンA及びスピノシンDの含量で0.24 µg/g(投与13日後)

1 であった。

2 牛、山羊及び羊を用いた経皮投与試験並びに鶏を用いた散布及び噴霧投与試験の結  
3 果、組織中の最高値は鶏脂肪中にみられ、スピノシン A 及びスピノシン D の含量で  
4 3.52 µg/g (投与1日後)であった。乳汁中の最高値はスピノシン A 及びスピノシン D  
5 並びに代謝物 B 及び E の含量で 1.061 µg/g (乳脂肪、最終投与後)であった。また、  
6 鶏卵中の最高値はスピノシン A 及びスピノシン D の含量で 0.57 µg/g (卵黄、投与7  
7 日後)であった。

8 各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織における  
9 細胞質内の空胞化及び空胞細胞集簇であった。スピノサドは陽イオン性両親媒性薬剤  
10 (CADs : Cationic Amphiphilic Drugs) であり、病理組織の電子顕微鏡観察において、  
11 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  
12 (ラメラボディー) が認められたことから、スピノサド投与による臓器及び組織にお  
13 ける細胞質内の空胞化は、リン脂質症によるものと考えられた。神経毒性、発がん性、  
14 催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

15 植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代  
16 謝物として代謝物 B、E、K/AH of D、DP-4、Met A-Li-3a、Met A-Li-4 (5a) / (5b)  
17 及び Met D-Li-3b が認められた。代謝物 B 及び E 以外の代謝物はラットでは認められ  
18 なかったが、代謝物 K/AH of D はスピノシン D の O-脱メチル体、DP-4 は O-脱メチ  
19 ル及び N-脱メチル体、Met D-Li-3b は水酸化体であり、スピノシン A の代謝経路を踏  
20 まえると、スピノシン D を投与したラットで認められると考えられた。また、代謝物  
21 Met A-Li-3a 及び Met D-Li-3b はスピノシン A 又は D、代謝物 Met A-Li-4 (5a) / (5b)  
22 はスピノシン A の N-脱メチル体のマクロライド環が水酸化された代謝物でありいづ  
23 れも水溶性が高いと考えられることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質を  
24 スピノシン A 及びスピノシン D と設定した。

25 各試験における無毒性量等は表 62 に、単回経口投与等により惹起されると考えら  
26 れる毒性影響等は表 63 に示されている。

27 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年  
28 間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし  
29 て、安全係数 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。

30 また、スピノサドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無  
31 毒性量のうち最小値は、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験で得られた 500  
32 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参  
33 照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

34

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	ARfD	設定の必要なし
2		
3	参考	
4	<JMPR (2001年)>	
	ADI	0.02 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
5	ARfD	設定の必要なし
6		
7	<EFSA (2013年)>	
	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
8	ARfD	設定の必要なし
9		
10	<US EPA (2001年)>	
	cRfD	0.027 mg/kg 体重/日
	(cRfD設定根拠資料)	慢性毒性試験
	(動物種)	イヌ
	(期間)	1年間
	(投与方法)	混餌
	(無毒性量)	2.68 mg/kg 体重/日
	(不確実係数)	100

1	aRfD	設定の必要なし
2	<カナダ（2001年）>	
	ADI	0.009 mg/kg 体重/日
	（ADI設定根拠資料）	慢性毒性試験
	（動物種）	イヌ
	（期間）	1年間
	（投与方法）	混餌
	（無毒性量）	2.68 mg/kg 体重/日
	（安全係数）	300
3	ARfD	設定の必要なし
4	<豪州（1998年）>	
5	ADI	0.02 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
6	ARfD	詳細不明
7	<ニュージーランド>	
8	ADI	0.02 mg/kg 体重/日
9		
10		（参照：89～91、93、94）
11		

1

表62 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	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：0、2.2、4.3、 8.6、42.7 雌：0、2.6、5.2、 10.4、52.1	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	雄：0、2.2、4.3、 8.6、42.7 雌：0、2.6、5.2、 10.4、52.1	雄：42.7 雌：52.1	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし  (亜急性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：0、2.4、9.5、 24.1、49.4 雌：0、3.0、 12.0、30.1、62.8	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	P雄：0、3.2、 10.3、97.8 P雌：0、3.1、 10.4、110 F <sub>1</sub> 雄：0、2.9、 10.1、98.0 F <sub>1</sub> 雌：0、3.4、 9.5、109	親動物及び子動物 P雄：10.3 P雌：10.4 F <sub>1</sub> 雄：10.1 F <sub>1</sub> 雌：9.5	親動物及び子動物 P雄：97.8 P雌：110 F <sub>1</sub> 雄：98.0 F <sub>1</sub> 雌：107	親動物：甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等 子動物：生産児数低下等
	発生毒性 試験	0、10、50、200	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：0、6.0、 17.9、57.2、110 雌：0、8.1、 23.1、71.5、142	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か月間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、3.4、 11.4、50.9 雌：0、4.3、 13.8、67.0	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	0、2.5、10、50	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：0、4.89、 9.73、33.4 雌：0、5.38、 10.5、29.9	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：0、1.44、2.68、8.46 雌：0、1.33、2.72、8.22	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
ADI			NOAEL：2.4 SF：100 ADI：0.024		
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

1 ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 -：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

3

1 表63 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、150、500、 1,500、5,000	500 自発運動及び反応性低下
	急性毒性試験	雌雄：2,000、 5,000、7,500	雄：2,000 雌：－  雌雄：会陰部の汚れ
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、150、500、 1,500、5,000	500 自発運動低下
	急性毒性試験	雌雄：2,000、 5,000、7,500	雄：2,000 雌：5,000  雄：死亡 雌：消瘦等
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

2 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

3 <sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

4

5

## 1 &lt;別紙1:代謝物/分解物略称&gt;

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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(2,3,4,6-テトラデオキシ- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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)
I	NホルミルB	(N-脱メチルスピノシンAのNホルミル体)
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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン+Glu-Cys-Gly

M	スピノシン B+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
N	( <i>N</i> -脱メチルスピノシン A+GSH)	( <i>N</i> -脱メチルスピノシン Aの <i>O</i> -脱メチルの位置不明+ Glu-Cys-Gly)
O	<i>O</i> -脱メチルスピノシン A-1+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
P	<i>O</i> -脱メチルスピノシン A-2+GSH	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン+Cys
R	スピノシン B +システイン	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン+ Cys
S	<i>O</i> 脱メチルスピノシン A+システイン	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン + Glu-Cys-Gly
T	スピノシン D+ GSH	(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>a</i> <i>S</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン+ Cys
U	<i>N</i> -脱メチルスピノシン D+ GSH	(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> <i>R</i> ,5 <i>a</i> <i>S</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i> )-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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> - <i>as</i> インダセノ [3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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-as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- <i>O</i> -メチル- $\alpha$ -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- $\beta$ -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-as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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-as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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- $\beta$ -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-as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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- $\alpha$ -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-as</i> インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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 <sub>2</sub> O結合位置不明)
AF	水付加体D	(H <sub>2</sub> O結合位置不明)
AH	—	スピノシンAの <i>O</i> -脱メチル体で、代謝物J及びK以外のもの
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-as</i> インダセノ[2,3- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-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>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</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> ]オキサシクロドデシン-2,7,13,15(3 <i>H</i> ,14 <i>H</i> )-テトロン
AP-1 及び AP-2	—	AP-1 : AP-2 類似体 AP-2 : 代謝物 F の O-脱メチル化及び N-脱メチル化されたもの
AP-3 及び AP-4	—	スピノシン A の O-脱メチル化及び N-脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)
AP-5 及び AP-6	—	AP-3 又は AP-4 がさらに O-脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)
F of D	—	スピノシン D の Pseudoaglycone。
J of D	—	スピノシン D の O-脱メチル体。O-脱メチル化の位置は代謝物 J と同じ。
K of D	—	スピノシン D の O-脱メチル体。O-脱メチル化の位置は代謝物 K と同じ。
AH of D	—	スピノシン D の O-脱メチル体。O-脱メチル化の位置は代謝物 J 及び K と異なる位置。
DP-1 及び DP-2	—	DP-1 : DP-2 の類似体 DP-2 : スピノシン D の Pseudoaglycone の O-脱メチル体
DP-3 及び DP-4	—	スピノシン D の O-脱メチル化及び N-脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。
DP-5	—	スピノシン D の 2 回 O-脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。
DP-6、DP-7 及び DP-8	—	スピノシン D の 2 回 O-脱メチル化及び 1 回 N-脱メチル化されたもの (脱メチルの位置不明)。
Met A-Li-3	—	スピノシン A のマクロライド環の C9~C14 の位置で水酸化された代謝物。
Met A-Li-4	—	スピノシン A のマクロライド環の C9~C14 の位置で水酸化され、さらに N-脱メチル化された代謝物。
Met D-Li-3	—	スピノシン D のマクロライド環の C9~C14 の位置で水酸化された代謝物。
psK	擬似アグリコン K (アミノ糖脱離体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> )-2-(6-デオキシ-2,3-ジ-O-メチル- $\alpha$ -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> - <i>as</i> -インダセノ[3,2- <i>d</i> ]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

Glu-Cys-Gly : グルタチオン Cys : システイン

1  
2

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
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)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
IA	免疫測定法
Ig	免疫グロブリン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LSC	液体シンチレーション法
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
SRBC	ヒツジ赤血球
T <sub>1/2</sub>	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

TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

1

<別紙3: 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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量		
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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× 1+ SC:150× 2	3 <sup>a</sup>	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02	
			3 <sup>a</sup>	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02	
			3 <sup>a</sup>	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02	
水稲 (稲わら) 2001年	2	G:100× 1+ SC:150× 2	3 <sup>a</sup>	14	0.10	0.07*	<0.05	<0.05								0.12*	
			3 <sup>a</sup>	21	0.10	0.07*	<0.05	<0.05								0.11*	
			3 <sup>a</sup>	28	0.07	0.06*	<0.05	<0.05								0.10*	
だいこん [露地] (根部) 1995年	2	SP:300	3	7	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
			3	14-15	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	21-22	<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
			3	30-31	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
だいこん [露地] (葉部) 1995年	2	SP:300	3	7	0.20	0.11	0.03	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	0.13*	
			3	14-15	0.02	0.02*	<0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*	
			3	21-22	<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
			3	30-31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
はつか だいこん [施設] (根部) 2004年	2	SP:50~ 100	2	3 <sup>a</sup>	0.05	0.04	<0.01	<0.01								0.05*	
			2	7 <sup>a</sup>	0.02	0.02	<0.01	<0.01								0.03*	
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02	
はつか だいこん [施設] (葉部) 2004年	2	SP:50~ 100	2	3 <sup>a</sup>	2.40	2.10	0.45	0.45								2.55	
			2	7 <sup>a</sup>	1.10	0.90	0.20	0.20								1.10	
			2	14	0.20	0.20	<0.10	<0.10								0.30*	
かぶ [露地] (根部) 2005年	2	SP:100	3	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01								0.02*	
			3	3	0.01	0.01	<0.01	<0.01								0.02*	
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02	
かぶ [露地] (葉部) 2005年	2	SP:100	3	1	0.86	0.55	0.19	0.12								0.67	
			3	3	0.86	0.45	0.20	0.11*								0.56*	
			3	7	0.23	0.12*	0.07	0.06*								0.18*	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
クレソン [施設] (茎葉) 2004年	2	SP:50	2 2 2	3 7 14	0.79 0.45 0.12	0.71 0.28 0.09*	0.17 0.10 <0.05	0.14 0.08* <0.05	/	/	/	/	/	/	0.85 0.36* 0.14*
はくさい [露地] (茎葉) 1995,1997年	4	SP:300	3 3 3	3 6-7 14	0.32 0.06 0.01	0.14 0.03* 0.01*	0.06 0.01 <0.01	0.03* <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	0.17* 0.04* 0.02*
長崎はくさい [露地] (茎葉) 2005年	2	SP:100	3 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup>	3 7 14	0.73 0.06 <0.05	0.56 0.06 <0.05	0.21 <0.05 <0.05	0.16 <0.05 <0.05	/	/	/	/	/	/	0.72 0.11* <0.10
キャベツ [露地] (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
メキャベツ [露地] (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
非結球 メキャベツ [露地] (本葉) 2004年	2	SP:200	3 3 3	7 <sup>a</sup> 14 21	0.76 0.27 0.16	0.57 0.20 0.10*	0.20 0.09 <0.05	0.17 0.07 <0.05	/	/	/	/	/	/	0.74 0.27 <0.15*
非結球 メキャベツ [露地] (えき芽) 2004年	2	SP:200	3 3 3	7 <sup>a</sup> 14 21	0.72 0.17 0.11	0.52 0.13 0.07*	0.18 0.06 <0.05	0.13 0.06* <0.05	/	/	/	/	/	/	0.65 0.19* 0.12*
こまつな <sup>a</sup> [施設] (茎葉) 2012年	2	SP:159~ 186	3 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup>	7 14 21	0.89 0.28 0.11	0.61 0.17 0.07	0.20 0.07 0.03	0.14 0.04 0.02*	/	/	/	/	/	/	0.75 0.21 0.09*

2017/12/1 第154回農薬専門調査会幹事会 スピノサド評価書(第3版)(案)

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量	
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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		
みずな [露地] (茎葉) 2000年	2	SP:150	2	3	1.40	0.76	0.28	0.16	/	/	/	/	/	/	0.92	
			2	7	0.59	0.28	0.17	0.08*								0.36*
			2	14	0.15	0.09*	0.04	0.04*								
カリフラワー [露地] (花蕾) 2005年	2	SP:100	3	3	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/	<0.08	
			3	7	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04								<0.08
			3	14	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04								
ブロッコリー [露地] (茎葉) 2001年	2	SP:200	2	3	0.44	0.24	0.10	0.06	/	/	/	/	/	/	0.30	
			2	7	0.15	0.08	0.03	0.02*								0.10*
			2	14	0.06	0.03*	0.01	0.01*								
レタス [施設] (茎葉) 1997年	2	SP:300	3	3	1.80	1.01	0.33	0.21	/	/	/	/	/	/	1.22	
			3	7	0.46	0.26	0.09	0.06*								0.32*
			3	14	0.52	0.24*	0.10	0.05*								
レタス [露地] (茎葉) 2005年	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 3 <sup>a</sup> (散布) 又は SP: (210 ~230) × 3 <sup>a</sup> (散布)	4 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.10	0.07	<0.05	<0.05	/	/	/	/	/	/	0.12*	
			4 <sup>a</sup>	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05								<0.10
			4 <sup>a</sup>	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05								
リーフレタス [露地] (茎葉) 2005年	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 3 <sup>a</sup> (散布)	4 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2.16	1.32	0.36	0.23	/	/	/	/	/	/	1.55	
			4 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	0.76	0.44	0.13	0.08								0.52
			4 <sup>a</sup>	7	0.19	0.10	0.03	0.02*								

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2005年	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 2 (散布)	3 3 3	3 7 14	5.50 2.76 0.72	3.11 1.55 0.39	1.03 0.62 0.16	0.58 0.34 0.10*	/	/	/	/	/	/	3.69 1.89 0.49*
サラダ菜 [露地] (茎葉) 2005年度	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 2 (散布)	3 3 3	3 7 14	4.05 1.74 0.08	2.16 0.89 0.065*	0.86 0.43 <0.05	0.45 0.24 <0.05	/	/	/	/	/	/	2.61 1.13 0.12*
すいぜんじな [施設] (茎葉) 2007年	2	SP:100	2 2 2 2	1 3 7 14 21	3.81 2.62 <0.4 <0.4 <0.4	3.21 1.79 <0.4 <0.4 <0.4	0.81 0.59 <0.4 <0.4 <0.4	0.71 0.49* <0.4 <0.4 <0.4	/	/	/	/	/	/	3.92 2.28 <0.8 <0.8 <0.8
よもぎ [施設] (茎葉) 2005年	2	SP:100~ 150	1 1 1	3 7 14	1.5 <0.1 <0.1	1.5 <0.1 <0.1	0.5 <0.1 <0.1	0.5 <0.1 <0.1	/	/	/	/	/	/	2.0 <0.2 <0.2
きく [施設] (葉) 2004年	2	SP:100	3 3 3	3 7 14	3.45 1.42 0.55	3.19 1.06 0.27	0.88 0.27 0.11	0.70 0.21 0.07*	/	/	/	/	/	/	3.89 1.27 0.34*
食用ぎく [施設] (花全体) 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 0.03* 0.03*	/	/	/	/	/	/	1.14 0.24* 0.10*
ねぎ [露地] (茎葉) 2001年	2	SP:150~ 250	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

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
にんにく [露地] (鱗茎) 2014年	2	SP:90~ 150	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02
にら [施設] (茎葉) 2004年	2	SP:50~ 63	3	1	1.50	0.92	0.30	0.20							1.12
			3	3	0.74	0.39	0.16	0.09*							0.48*
			3	7	0.33	0.18	0.08	0.06*							0.24*
にら(花茎) [露地] (花蕾及び花 茎) 2011年	2	SP:75	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
			3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
アスパラガス [施設] (若茎) 2002年	2	SP:150	2	1	0.09	0.06*	<0.08	<0.05							0.11*
			2	3	0.08	0.06*	<0.08	<0.05							0.11*
			2	7	<0.08	<0.06	<0.08	<0.05							<0.11
わけぎ [露地] (茎葉) 2005年	2	SP:150	3	1 <sup>a</sup>	0.57	0.48	0.10	0.09							0.57
			3	3	0.29	0.17*	0.06	0.05*							0.22*
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
らっきょう [施設] (鱗茎) 2004年	2	SP:200	3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
			3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
			3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
にんじん [露地] (根部) 2006年	2	SP:100~ 150	3	3	0.03	0.02*	<0.01	<0.01							0.03*
			3	7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01							0.03*
			3	14	0.04	0.02*	<0.01	<0.01							0.03*
パセリ [施設] (茎葉) 2004年	2	SP:200	2	7 <sup>a</sup>	6.08	5.66	1.49	1.38							7.04
			2	14	2.02	1.45	0.66	0.44							1.89
			2	21	2.27	2.04	0.74	0.69							2.73

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
セルリー [施設] (茎葉) 2004年	2	SP:200~ 235	3	3	1.70	1.29	0.41	0.32							1.61
			3	7	0.51	0.48	0.13	0.12							0.60
			3	14	0.52	0.34	0.13	0.09							0.43
みつば [施設] (茎葉) 2003年	2	SP:50	2	3 <sup>a</sup>	3.00	1.94	0.58	0.40							2.34
			2	7	1.58	1.29	0.32	0.26							1.55
			2	14	1.91	1.25	0.38	0.26							1.51
せり [施設] (茎葉) 2005年	2	SP:75	2	1	2.2	1.4	0.4	0.35*							1.75*
			2	3	1.2	0.8*	0.3	0.25*							1.05*
			2	7	2.0	1.2*	0.4	0.35*							1.55*
トマト [施設] (果実) 1999年	2	SP:300	2	1	0.12	0.09	0.02	0.02							0.11
			2	3	0.08	0.06	0.02	0.01							0.07
			2	7	0.09	0.05	0.02	0.01*							0.07*
ミニトマト [施設] (果実) 2004年	2	SP:150	2	1	0.28	0.15*	0.05	0.03*							0.18*
			2	3	0.23	0.12*	0.04	0.03*							0.15*
			2	7	0.11	0.06*	0.02	0.02*							0.08*
			2	14	0.06	0.04*	0.02	0.01*							0.05*
ピーマン [施設] (果実) 1999年	2	SP:300	2	1	0.65	0.35	0.13	0.07							0.42
			2	3	0.53	0.30	0.10	0.06							0.36
			2	7	0.50	0.26	0.11	0.05*							0.31*
なす [施設] (果実) 1997年	2	SP:300	2	1	0.52	0.27	0.08	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.31
			2	3	0.40	0.20	0.06	0.04*	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.24*
			2	7	0.15	0.07*	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09*
ししとう [施設] (果実) 2003年	2	SP:43.8 ~44.2	2	1	0.04	0.03	<0.02	<0.02							0.05
			2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
甘長 とうがらし [施設] (果実) 2005年	2	SP:25	2	1	0.05	0.04	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	0.05*
			2	3	0.03	0.03	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	0.04*
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.01
食用ほおずき [施設] (果実) 2004年	2	SP:50	3	1	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/	<0.08
			3	3	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	<0.08	
			3	7	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	<0.08	
きゅうり [施設] (果実) 2000年	1	SP:208 ~250	2	1	0.09	0.08	0.02	0.01	/	/	/	/	/	/	0.09
			2	3	0.06	0.04	0.01	0.01*	/	/	/	/	/	/	0.05*
			2	7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	0.03*
きゅうり(葉) [施設] (葉) 2004年	2	SP:50	3	1	1.33	0.79	0.27	0.17	/	/	/	/	/	/	0.96
			3	3	0.16	0.12	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	0.15
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	0.03*
きゅうり [施設] (花及び果 実) 2007年	2	SP:75	3	3 <sup>a</sup>	0.51	0.42	0.10	0.06	/	/	/	/	/	/	0.48
			3	7 <sup>a</sup>	0.21	0.18	0.06	0.05	/	/	/	/	/	/	0.23
			3	14	0.06	0.04	0.02	0.02*	/	/	/	/	/	/	0.06*
すいか [施設] (果実) 2001年	2	SP:200	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
メロン [施設] (果実) 2000年	2	SP:200	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	<0.02
とうがん [施設] (果実) 2005年	2	SP:101~ 111	2	1	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/	<0.08
			2	3	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/	<0.08
			2	7	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/	<0.08

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
食用へちま 〔施設〕 (果実) 2007年	2	SP:100	2	1	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03							<0.06
			2	3	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03							<0.06
			2	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03							<0.06
ほうれんそう 〔施設〕 (茎葉) 2007年	2	SP:200 <sup>a</sup>	2	1	7.79	6.21	1.38	1.13							7.34
			2	3	7.13	5.80	1.29	1.07							6.87
			2	7	2.93	2.61	0.58	0.50							3.11
ほうれんそう 〔施設〕 (茎葉) 2007年	2	SP:100	2	1	2.83	2.09	0.55	0.40							2.49
			2	3	2.57	2.23	0.50	0.44							2.67
			2	7	1.19	0.88	0.24	0.19							1.07
さやえんどう 〔施設〕 (さや、花梗 を除く) 2006年	3	SP:150	3	1	0.27	0.11	0.06	0.03							0.14
			3	3	0.24	0.09	0.05	0.02							0.12
			3	7	0.12	0.05	0.03	0.01*							0.06
エンサイ 〔施設〕 (茎葉) 2007,2008年	2	SP:125	3 <sup>a</sup>	1	3.08	2.41	0.70	0.55							2.95
			3 <sup>a</sup>	3	1.50	0.95	0.30	0.19							1.14
			3 <sup>a</sup>	7	0.70	0.36	0.20	0.11							0.47
実えんどう 〔施設〕 (子実) 2007年	2	SP:150	2	1	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015							<0.03
			2	3	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015							<0.03
			2	7	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015							<0.03
みょうが 〔施設〕 (花穂) 2004年	2	SP:150	2	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04
			2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04
モロヘイヤ 〔施設〕 (茎葉) 2004年	2	SP:97~ 106	2	3	1.29	1.16	0.31	0.26							1.42
			2	7	0.41	0.27	0.11	0.06							0.33
			2	14	0.06	0.05	<0.02	<0.02							0.07*

2017/12/1 第154回農業専門調査会幹事会 スピノサド評価書(第3版)(案)

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
食用金魚草 [施設] (花全体) 2004年	2	SP:50	3	3	1.52	1.19	0.19	0.13							1.33
			3	5	0.81	0.62	0.08	0.06							0.68
			3	7	0.34	0.18*	0.06	0.05*							0.23*
食用なでしこ [施設] (花全体) 2005年	2	SP:37.5	3	1 <sup>a</sup>	6.50	5.46	1.24	1.06							6.52
			3	3	3.22	3.05	0.60	0.59							3.64
			3	7	0.86	0.74	0.17	0.15							0.89
食用ミニバラ [施設] (花全体) 2004年	2	SP:37.5	3	1	0.98	0.59	0.20	0.15*							0.74*
			3	3	0.36	0.23	<0.10	<0.10							0.33*
			3	7	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10							<0.20
つるな [施設] (茎葉) 2005年	2	SP:150	3	3	1.66	1.40	0.28	0.25*							1.65*
			3	7	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10							<0.20
			3	14	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10							<0.20
ふだんそう [施設] (茎葉) 2007年	2	SP:93.8	2	3	1.87	1.47	0.40	0.33							1.80
			2	7	1.10	0.77	0.26	0.18							0.95
			2	14	0.85	0.42*	0.20	0.11*							0.53*
未成熟ささげ [施設] (さや) 2007年	2	SP:150	2	1	0.68	0.52	0.14	0.11							0.63
			2	3	0.19	0.19	<0.05	<0.05							0.24*
			2	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05							<0.10
未成熟 ふじまめ [施設] (さや) 2013年度	2	SP:100	2	1	0.441	0.312	0.144	0.108							0.420
			2	3	0.261	0.179	0.082	0.059							0.238
			2	7	0.250	0.172	0.081	0.059							0.231
みかん [施設] (果肉) 2001年	2	SC:400	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02

2017/12/1 第154回農薬専門調査会幹事会 スピノサド評価書(第3版)(案)

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量	
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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		
みかん [施設] (果皮) 2001年	2	SC:400	2	7	0.72	0.49	0.17	0.11								0.60
			2	14	0.44	0.35	0.10	0.07								0.42
			2	28	0.32	0.24	0.08	0.05								0.29
なつみかん [露地] (全果実) 2001年	1	SC: 400-800	2	7	0.07	0.04*	0.02	0.01*								0.05*
			2	14	0.02	0.02*	<0.01	<0.01								0.03*
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
すだち [露地] (果実) 2001年	1	SC:400	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
かぼす [露地] (果実) 2001年	1	SC:600	2	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01								0.03*
			2	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01								0.03*
			2	28	0.01	0.01	<0.01	<0.01								0.02*
りんご [露地] (可食部) 1995年	2	SC:600	3	3	0.15	0.08*	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.10*
			3	7	0.09	0.04*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.05*
			3	14	0.03	0.02*	<0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
			3	21	0.01	0.01*	<0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02*
もも [露地] (果肉) 1997年	2	SC:500	3	2-3	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*
			3	6-7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
			3	13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
もも [露地] (果皮) 1997年	2	SC:500	3	2-3	3.36	2.02	0.64	0.42	0.04	0.03*	0.11	0.09	<0.02	<0.02	2.44	
			3	6-7	1.79	1.13	0.39	0.24	0.02	0.02*	0.09	0.07	<0.02	<0.02	1.37	
			3	13	0.63	0.30	0.12	0.05	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.35*	
ネクタリン [露地] (果実) 2004年	2	SC:400 ~500	2	1 <sup>a</sup>	0.15	0.12	0.02	0.02								0.14
			2	3	0.13	0.07	0.01	0.01*								0.08*
			2	7	0.11	0.06	0.01	0.01*								0.07*
			2	14	0.10	0.06*	0.01	<0.01								0.07*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量	
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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		
すもも [露地] (果実) 2007年	2	SC:200	2	3	0.02	0.02*	<0.01	<0.01								0.03*
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01								<0.02
いちご [施設] (果実) 2000年	2	SP:200	2	1	0.38	0.32	0.08	0.07								0.39
			2	3	0.28	0.21	0.06	0.04								0.25
			2	7	0.12	0.06*	0.03	0.02*								0.08*
ラズベリー [施設] (果実) 2006年	2	SP:150	2	1 <sup>a</sup>	0.48	0.37	0.12	0.09								0.46
			2	3	0.16	0.15	0.04	0.04								0.19
			2	7	0.09	0.07	0.02	0.02*								0.09*
グアバ [露地] (葉) 2007年	2	SP:200	3	14	0.6	0.6	0.3	0.25*								0.85*
			3	21	0.6	0.5	0.3	0.25*								0.75*
			3	28	0.5	0.35*	<0.2	<0.2								0.55*
マンゴー [施設] (果実) 2007年	2	SP:150	2	3	0.05	0.05	0.01	0.01*								0.06*
			2	7	0.03	0.03	<0.01	<0.01								0.04*
			2	14	0.01	0.01*	<0.01	<0.01								0.02*
いちじく [露地] (果実) 2002年	2	SP:150	1	1	0.06	0.05	0.03	0.03*								0.08*
			1	3	0.03	0.03*	0.02	0.03*								0.06*
			1	7	<0.03	0.03*	0.02	0.03*								0.06*
茶 [露地] (浸出液) 1995年	2	SC:200	2	2-3 <sup>a</sup>	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07
			2	7	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
			2	14	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.05	<0.035	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.07	
茶 [露地] (荒茶) 1995年	2	SC:200	2	2-3 <sup>a</sup>	1.55	1.28	0.15	0.14	<0.05	<0.05	0.41	0.26	<0.05	<0.05	1.42	
			2	7	0.64	0.33	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.38	
			2	14	0.06	0.05*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10*	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										スピノシン A及びDの 含量
					スピノシンA		スピノシンD		代謝物K		代謝物B		代謝物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	
さんしょう [施設] (茎葉) 2005年	2	SP:50	3	3	3.81	2.87	0.89	0.65							3.52
			3	7	1.47	1.04	0.35	0.24							1.28
			3	14	0.48	0.36	0.11	0.11*							0.47*
しそ [施設] (葉部) (2003年)	2	SP:50	3	3	1.78	1.26	0.36	0.25							1.51
			3	5	1.17	0.99	0.17	0.16							1.15
			3	7	0.67	0.45	0.15	0.09							0.54
しそ [施設] (花穂) 2004年	1	SP:50	4 <sup>a</sup>	3	0.83	0.80	0.14	0.14							0.94
			4 <sup>a</sup>	5	0.48	0.46	0.08	0.07							0.53
			4 <sup>a</sup>	7	0.25	0.24	0.04	0.04							0.28
しそ [施設] (花穂) 2004年	1	SP:50	3	3	0.48	0.46	0.13	0.12							0.58
			3	5	0.13	0.12	<0.04	<0.04							0.16*
			3	7	0.08	0.08	0.04	0.04							0.12
はっか [施設] (茎葉) 2003年	2	SP:50	3	3	4.80	3.08	0.95	0.66							3.74
			3	5	3.44	1.92	0.73	0.43							2.35
			3	7	2.35	1.31	0.55	0.31							1.62
バジル [施設] (茎葉) 2003年	2	SP:50	3	3	0.19	0.15	<0.04	<0.04							0.19*
			3	5	0.10	0.09	<0.04	<0.04							0.13*
			3	7	0.06	0.05	<0.04	<0.04							0.09*
あさつき [露地] (茎葉) 2005年	2	SP:200	3	1 <sup>a</sup>	0.58	0.44	0.12	0.09							0.53
			3	3	0.16	0.14	<0.05	<0.05							0.19*
			3	7	0.06	0.06*	<0.05	<0.05							0.11*

注) G: 粒剤、SC: フロアブル、SP: 顆粒水和剤

- ・スピノシンA及びスピノシンDは、個別定量については測定値、含量については平均値の合計。
- ・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。
- ・全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。
- ・農薬の使用量、使用回数が使用方法より多い場合又はPHIが短い場合は、使用量、回数又はPHIにaを付した。

## &lt;別紙4:作物残留試験成績(海外)&gt;

## ① 貯蔵穀物一穀粒

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	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の合量
					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	1.07	0.601	0.169	0.098	0.699
			1	3	0.768	0.543	0.128	0.089	0.632
			1	6	0.845	0.660	0.138	0.107	0.767
			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	1.45	0.595	0.225	0.093	0.689
			1	3	1.07	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	0.093	0.654
			1	3	0.694	0.596	0.122	0.098	0.695
			1	6	0.754	0.613	0.126	0.101	0.715
			1	11	1.11	0.788	0.187	0.130	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	1.07	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	0.608
			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、個別定量については測定値、合量についてはその合計。

## ② 貯蔵穀物一部位別

作物名	試験 ほ場数	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の合量
小麦	4	原料	0.625	0.123	0.748
		ふすま	1.17	0.230	1.40
		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	1.05	0.186	1.23
		デンプン	0.006	0.002	0.008*
		ダスト	258	43.8	302
米	2	原料	0.641	0.108	0.749
		もみ殻	1.794	0.314	2.11
		糠	0.504	0.082	0.586
		玄米	0.071	0.011	0.082
		白米	0.014	0.003*	0.017*
とうもろこし	2	原料	0.922	0.143	1.07
		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)	0.253	0.046	0.299
		デンプン	0.002	0.002	0.004*
		コーン油(湿式ミル)	0.973	0.123	1.096
ダスト	102	17.1	119		

\*: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。

## &lt;別紙5:推定摂取量&gt;

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1kg)		小児(1~6歳) (体重:16.5kg)		妊婦 (体重:58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいこん類(根)	0.02	33.0	0.66	11.4	0.23	20.6	0.41	45.7	0.91
だいこん類(葉)	0.30	1.7	0.51	0.6	0.18	3.1	0.93	2.8	0.84
かぶ類の根	0.02	2.8	0.06	0.8	0.02	0.1	0.00	5.0	0.10
かぶ類の葉	0.67	0.3	0.20	0.1	0.07	0.1	0.07	0.6	0.40
クレソン	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
はくさい	0.72	17.7	12.7	5.1	3.67	16.6	12.0	21.6	15.6
キャベツ	0.27	24.1	6.51	11.6	3.13	19.0	5.13	23.8	6.43
きょうな	0.92	2.2	2.02	0.4	0.37	1.4	1.29	2.7	2.48
ブロッコリー	0.3	5.2	1.56	3.3	0.99	5.5	1.65	5.7	1.71
レタス	3.69	9.6	35.4	4.4	16.2	11.4	42.1	9.2	34.0
その他のきく科野菜	3.92	1.5	5.88	0.1	0.39	0.6	2.35	2.6	10.2
ねぎ	0.04	9.4	0.38	3.7	0.15	6.8	0.27	10.7	0.43
にら	1.12	2.0	2.24	0.9	1.01	1.8	2.02	2.1	2.35
アスパラガス	0.11	1.7	0.19	0.7	0.08	1.0	0.11	2.5	0.28
わけぎ	0.22	0.2	0.04	0.1	0.02	0.1	0.02	0.2	0.04
その他のゆり科野菜	0.19	0.6	0.11	0.1	0.02	0.2	0.04	1.2	0.23
にんじん	0.03	18.8	0.56	14.1	0.42	22.5	0.68	18.7	0.56
パセリ	1.89	0.1	0.19	0.1	0.19	0.1	0.19	0.2	0.38
セロリ	1.61	1.2	1.93	0.6	0.97	0.3	0.48	1.2	1.93
みつば	1.55	0.4	0.62	0.1	0.16	0.1	0.16	0.5	0.78
その他のせり科野菜	1.75	0.2	0.35	0.1	0.18	0.3	0.53	0.3	0.53
トマト	0.18	32.1	5.78	19.0	3.42	32.0	5.76	36.6	6.59
ピーマン	0.42	4.8	2.02	2.2	0.92	7.6	3.19	4.9	2.06

なす	0.31	12.0	3.72	2.1	0.65	10.0	3.10	17.1	5.30
その他の なす科 野菜	0.05	1.1	0.06	0.1	0.01	1.2	0.06	1.2	0.06
きゅうり	0.96	20.7	19.9	9.6	9.22	14.2	13.6	25.6	24.6
ほうれん そう	2.67	12.8	34.2	5.9	15.8	14.2	37.9	17.4	46.5
未成熟え んどう	0.14	1.6	0.22	0.5	0.07	0.2	0.03	2.4	0.34
その他の 野菜	3.64	13.4	48.8	6.3	22.9	10.1	36.8	14.1	51.3
なつみか んの果実 全体	0.05	1.3	0.07	0.7	0.04	4.8	0.24	2.1	0.11
その他の かんきつ 類果実	0.03	5.9	0.18	2.7	0.08	2.5	0.08	9.5	0.29
りんご	0.1	24.2	2.42	30.9	3.09	18.8	1.88	32.4	3.24
もも	0.03	3.4	0.10	3.7	0.11	5.3	0.16	4.4	0.13
ネクタリ ン	0.08	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
すもも	0.03	1.1	0.03	0.7	0.02	0.6	0.02	1.1	0.03
いちご	0.39	5.4	2.11	7.8	3.04	5.2	2.03	5.9	2.30
ラズベリ ー	0.19	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
グアバ	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
マンゴー	0.06	0.3	0.02	0.3	0.02	0.1	0.01	0.3	0.02
その他の 果実	0.08	1.2	0.10	0.4	0.03	0.9	0.07	1.7	0.14
茶	1.42	6.6	9.37	1.0	1.42	3.7	5.25	9.4	13.4
その他の スパイス	3.52	0.1	0.35	0.1	0.35	0.1	0.35	0.2	0.70
その他の ハーブ	3.74	0.9	3.37	0.3	1.12	0.1	0.37	1.4	5.24
牛・筋肉 と脂肪	7.79	15.3	119	9.7	75.5	20.9	162	9.9	77.10
牛・肝臓	1.70	0.1	0.17	0.0	0.00	1.4	2.38	0.0	0.00
牛・腎臓	0.83	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
鶏・筋肉 と脂肪	3.15	18.7	58.9	13.6	42.8	19.8	62.4	13.9	43.8
鶏・肝臓	0.11	0.7	0.08	0.5	0.06	0.0	0.00	0.8	0.09
乳	0.473	264	125	332	157	365	172	216	102

鶏卵	0.19	41.3	7.85	32.8	6.23	47.8	9.08	37.7	7.16
合計			516		373		590		473

- ・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シン A 及びスピノシン D の含量の最大値を用いた(別紙3参照)。
- ・「ff」：平成17～19年の国民栄養調査(参照87)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)。
- ・『だいこん類(根)』及び『だいこん類(葉)』については、残留値の高いだいこん(根)及びはつかだいこん(葉)の値を用いた。
- ・『はくさい』については、はくさい及び長崎はくさいのうち、残留値の高い長崎はくさいの値を用いた。
- ・『キャベツ』については、非結球メキャベツ(本葉)及び非結球メキャベツ(えき芽)のうち、残留値の高い非結球メキャベツ(本葉)の値を用いた。
- ・『きょうな』については、みずなの値を用いた。
- ・『レタス』については、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『その他きく科野菜』については、すいぜんじな、よもぎ、きく(葉)及び食用ぎく(花全体)のうち、残留値の高いすいぜんじなの値を用いた。
- ・『その他ゆり科野菜』については、あさつきの値を用いた。
- ・『その他せり科野菜』については、せりの値を用いた。
- ・『トマト』については、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・『その他なす科野菜』については、ししとう及び甘長とうがらしの残留値が同一であったので、ししとうの値を用いた。
- ・『きゅうり』については、きゅうり(果実)、きゅうり(葉)及びきゅうり(花及び果実)のうち、残留値の高いきゅうり(葉)の値を用いた。
- ・『未成熟えんどう』については、さやえんどうの値を用いた。
- ・『その他の野菜』については、エンサイ、モロヘイヤ、食用金魚草、食用なでしこ、食用ミニバラ、つるな、ふだんそう及び未成熟ささげのうち、残留値の高い食用なでしこの値を用いた。
- ・『その他のかんきつ類果実』については、かぼすの値を用いた。
- ・『その他の果実』については、いちじくの値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかんの皮及びさんしょうのうち、残留値の高いさんしょうの値を用いた。
- ・『その他のハーブ』については、しそ、はっか及びバジルのうち、残留値の高いはっかの値を用いた。
- ・水稲、キャベツ、メキャベツ、カリフラワー、にんにく、にら(花蕾及び花茎)、らっきょう、食用ほおずき、すいか、メロン、とうがん、食用へちま、実えんどう、みょうが、みかん(果肉)及びすだちは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。
- ・牛の乳汁は試験28日後のHPLC法で測定された平均の最大値0.473 μg/gを用いた。

<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
- 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 水稲における代謝運命：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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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サド及びスピノジンの毒性比較試験（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（平成 16 年 12 月 22 日付け厚生労働省発食安 1222001 号）
- 56 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
- 57 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）
- 58 食品健康影響評価について（平成 17 年 12 月 19 日付け厚生労働省発食安 1219001 号）
- 59 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718006 号）
- 60 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
- 61 食品健康影響評価の通知について（平成 22 年 4 月 8 日付け府食第 291 号）
- 62 農林水産省動物用医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
- 63 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 24 年度厚生労働省告示第 484 号）
- 64 スピノサドの残留基準の設定に関する資料の概要：日本イーライリリー株式会社、2005年
- 65 Rainey, D. 1994a. <sup>14</sup>C XDE-105(factor A and factor D) goat metabolism study: tissues, milk and excreta. GH-C 3396. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished.
- 66 Gardner, G. and Dolder, S. 1998. Magnitude of the residue of spinosad in meat and eggs from a poultry feeding study. GH-C 4714. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 67 Magnussen, j. and Castetter, S. 1994a. <sup>14</sup>C- XDE-105(factor A and D) poultry

- nature of residue study. GH-C 3384. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 68 Burnett, T, Da, D., Fossler, S. and Kiehl, D. 1999. [<sup>14</sup>C] Spinosad: nature of the residue for dermal application to goats. Study Number T9C729801. Elanco Animal Health, USA. Unpublished.
- 69 Runtherford, B. and Robb, C. 1996b. Magnitude of the residue of spinosad in meat and milk from a 28-day dairy feeding study. GH-C 4039. Dow AgroSciences LLC, USA. Unpublished
- 70 Spurlock-Brouwer, L., Cleveland, C., and Kube, J. 2000. Magnitude of the residue of spinosad in meat and milk from dermal application to dairy cattle. T9C739904. Elanco Animal Health, USA. Unpublished.
- 71 Ridley, I., 1999. Spinosad tissue residue study in (Merino) sheep: Application by dip or jetting solution. Elanco/GLP/9809. Elanco Animal Health, Agrisearch Services Pty Ltd and Analchem Bioassay/Amdel Limited, Australia. Unpublished.
- 72 Ridley, I., 2000. Determination of the tissue residue profile of spinosad when applied as a dipping treatment to pure meat breed sheep. Elanco/GLP/9902a. Elanco Animal Health, Agrisearch Services Pty Ltd and Amdel LTD [Analchem-Bioassay], Australia. Unpublished.
- 73 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24年厚生労働省告示第484号）
- 74 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料概要（非公表）
- 75 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料 XV-2：スピノサド懸濁液剤の産卵鶏における残留性試験（非公表）
- 76 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料 XV-3：スピノサド懸濁液剤の産卵鶏における残留性試験（非公表）
- 77 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料 XII-2：Pesticide Development Study (GLP): Magnitude of Spinosad Residues in Poultry Tissues and Eggs Resulting from Applications of Spinosad Directly to Chickens for Control of Northern Fowl Mites along with Premise Sprays for Control of Certain Poultry（非公表）
- 78 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料 XII-3：スピノサド懸濁液の卵への移行性確認試験（非公表）
- 79 日本イーライリリー株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書エコノサド：添付資料 VI-2：The Acute Toxicity of XDE-105 Administered Intraperitoneally to Fischer 344 Rats（非公表）
- 80 食品健康影響評価について（平成26年10月20日付け厚生労働省発食安1020第4号）
- 81 食品健康影響評価の通知について（平成27年2月17日付け府食第122号）

- 82 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27年厚生労働省告示第477号）
- 83 食品健康影響評価について（平成29年5月24日付け厚生労働省発生食0524第16号）
- 84 農薬抄録スピノサド（殺虫剤）（平成28年11月1日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2016年、一部公表予定
- 85 スピノエース顆粒水和剤 作物残留試験成績（さやえんどう）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2005年、未公表
- 86 マウスを用いた混餌投与による28日間反復経口投与免疫毒性試験（GLP対応）：ダウ・ケミカルカンパニー、2010年、未公表
- 87 平成17～19年の食品摂取頻度・摂餌量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014年2月20日）
- 88 JMPR①：“Spinosad”, Pesticide residues in food-2001. Evaluations Part I-residues, 707-862 (2001)
- 89 JMPR②：“Spinosad”, Pesticide residues in food-2001, Toxicological evaluations, Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO core Assessment Group.(2001)
- 90 EFSA : Reasoned opinion on the modification of the existing MRLs for spinosad in small fruit and berries and several commodities of animal origin. EFSA Journal 2013; 11(11):3447
- 91 U.S.EPA① : Federal Register/ Vol.66 No.186,48961-48968(2001)
- 92 McCormick,R.W. and Dolder, S.C. (2003) Magnitude of the Residue of Spinosad in Stored Grains and Grain Processed Products.,Dow Agrosciences LLC, Unpublished.
- 93 APVMA : Public Release Summary on Evaluation of the new active SPINOSAD in the products. (1998)
- 94 Health Canada : Regulatory Note. Spinosad (2001)
- 95 スピノサド（スピノエース）顆粒水和剤 作物残留試験成績（にんにく）、ダウ・ケミカル日本株式会社、2014年、未公表
- 96 US EPA② : Spinosad and Spinetoram. Draft Human-Health Risk Assessment for Registration Review. (2016)