

平成 30 年 1 月 17 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 16 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたスピノサドに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬・動物用医薬品評価書

スピノサド (第3版)

2018年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

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

(1) 作物残留試験.....	30
(2) 推定摂取量.....	30
7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	31
(1) 薬物動態試験及び残留試験（鶏）	31
(2) 薬物動態試験（山羊）	39
(3) 残留試験（牛）	43
(4) 残留試験（羊）	46
8. 一般薬理試験	47
9. 急性毒性試験	49
(1) 急性毒性試験.....	49
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	51
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	51
11. 亜急性毒性試験.....	51
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	51
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	52
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	54
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	56
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	57
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	57
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	58
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	59
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）（補足試験）	60
13. 生殖発生毒性試験.....	61
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	61
(2) 発生毒性試験（ラット）	63
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	63
14. 遺伝毒性試験.....	63
15. その他の試験.....	65
(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）	65
(2) 28日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）	66
(3) 28日間免疫毒性試験（マウス）	67
III. 食品健康影響評価	68
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	75
・別紙2：検査値等略称.....	79
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	81
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	93

▪ 別紙 5：推定摂取量.....	94
▪ 参照.....	97

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

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）

－第 2 版関係－

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）

－第3版関係－

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
 2017年 12月 12日 第677回食品安全委員会（報告）
 2017年 12月 13日 から2018年1月11日まで 国民からの意見・情報の募集
 2018年 1月 17日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜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

(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	

(2017年1月6日まで)

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

(2017年1月7日から)

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

<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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

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

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清

臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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

(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 眞
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

桑形麻樹子
佐藤 洋
清家伸康
豊田武士

平林容子
本多一郎
森田 健
山本雅子

小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	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

<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

<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

<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

<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 真	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*)

小川久美子 (座長代理*)

青木博史

青山博昭

石川さと子

石川 整

川治聡子

須永藤子

辻 尚利

寺岡宏樹

能美健彦

舞田正志

松尾三郎

宮田昌明

山崎浩史

吉田和生

吉田敏則

渡邊敏明

* : 2013 年 10 月 22 日から

要 約

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 + 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、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) の成績等が新たに提出された。

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 (マウス) 等の試験成績である。

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、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

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 及びスピノシン D と設定した。

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 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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) は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：スピノサド

英名：spinosad (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

<スピノシン A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3*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-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

<スピノシン D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ-*O*-メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3*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-ジメチル-1*H-as*インダセノ[3,2-*d*]オキサシクロドデシン-7,15-ジオン

英名：mixture of spinosyn A and spinosyn D

<spinosyn A>

(2*R*,3*aS*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6-tetradeoxy- β -D-erythroxyloxy)-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-14-methyl-1*H-as*-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecin-7,15-dion

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bS*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6-tetradeoxy- β -D-erythroxyloxy)-9-ethyl-2,3,3*a*,5*a*,5*b*,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16*a*,16*b*-hexadecahydro-4,14

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

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

和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

<spinosyn A>

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

<spinosyn D>

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

英名：mixture with spinosynA and spinosyn D

<spinosyn A>

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

<spinosyn D>

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

4. 分子式

スピノシン A : C₄₁H₆₅NO₁₀

スピノシン D : C₄₂H₆₇NO₁₀

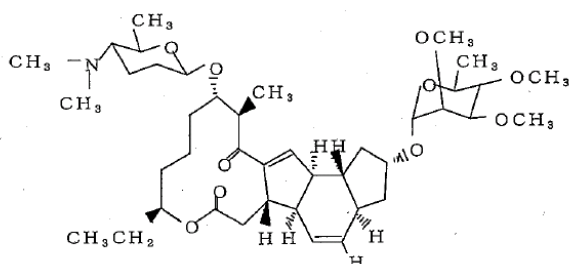
5. 分子量

スピノシン A : 731.98

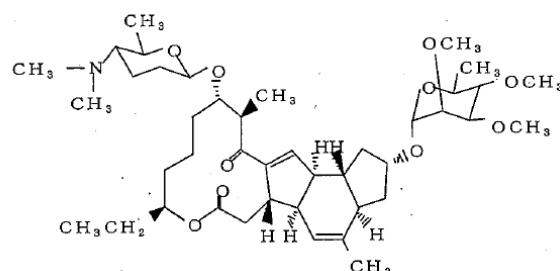
スピノシン D : 746.00

6. 構造式

スピノシン A



スピノシン D



7. 開発の経緯

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

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 72%以上及び 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、野菜類等に登録されており、我が国では 1999 年に果実、茶、野菜等を対象に初めて登録された。

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）

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）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

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

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験 (^{14}C -スピノシン A)

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

① 吸収

a. 血中濃度推移

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 に示されている。

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

表 1 血漿中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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)		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 $\cdot$ $\mu\text{g/g}$)		8.48	7.74	105	124

b. 吸収率

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、尿及び呼気中排泄率並びに組織、カーカス²及びケージ洗浄液中放射能の合計から、吸収率は低用量群で 72.6%~72.9%、高用量群で 70.6%~72.9%であった。（参照 2）

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

² 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（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与条件	性別	C _{max} 時付近*	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(131)、十二指腸(52.8)、肝臓(29.4)、肺(21.4)、副腎(12.9)、甲状腺(12.3)、リンパ節(9.58)、腎臓(9.05)、脾臓(7.42)、腎周囲脂肪(4.22)、心臓(3.88)、胸腺(3.44)、皮膚(1.77)、骨(1.70)、カーカス(1.31)、骨格筋(0.763)、血液(0.406)	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 [§])、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 [§])、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 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 8.10 $\mu\text{g/g}$ 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。

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_{max} 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 _{max} *時		1/2C _{max} **時	
		スピノシン A	代謝物	スピノシン A	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回)	腎臓	0.295～ 0.603	B+J(0.334～0.399)	0.021～0.136	B+J(0.096～0.374)、
	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(≤0.060)、C(≤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(≤0.01)	<0.01	B+J(<0.01)、F+G(≤ 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。

* (C_{max}) : 低用量群雌雄 : 1 時間、高用量群雌雄 : 6 時間、雌 : 2 時間

** (1/2C_{max}) : 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

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

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後 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)

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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		1.32
		組織		1.12
		カーカス		1.50
		ケージ洗浄液		0.12

LOQ : 定量限界未満

/: 該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した Fischer ラットに ^{14}C -スピノシン A を低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

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。

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～41.1%TAR であった。（参照 2）

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	
性別	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 $^{14}\text{CO}_2$	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

—：試料採取せず

（2）生体内蓄積性（ ^{14}C -スピノシン A）

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

3 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。

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。

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

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、腎臓及び脾臓での消失が緩やかであった。（参照 3）

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) 動物体内運命試験 (^{14}C -スピノシン D)

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に ^{14}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 $^{14}\text{CO}_2$		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 $^{14}\text{CO}_2$		0.04
		組織		0.47
		カーカス		0.31
		ケージ洗浄液		0.11

/: 該当なし

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 $^{14}\text{CO}_2$	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 ($\mu\text{g/g}$)

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	T(6.81)、U(1.35)
		6～8 時間	T(2.16)、U(1.05)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻 (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)

水稻（品種：Japanica M202）の苗を移植する前の植穴部に ^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}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}C -スピノシン A 及び ^{14}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}C -スピノシン A 及び ^{14}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}C -スピノシン A 処理で 0.016 mg/kg、 ^{14}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}C -スピノシン A 処理：0.055 mg/kg、 ^{14}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}C -スピノシン A 処理区で 0.604 mg/kg、 ^{14}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}C -スピノシン A：0.281 mg/L、 ^{14}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}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)

かぶ（品種：Seven Top）に乳剤に調製した ^{14}C -スピノシン A（800 g ai/ha）又は ^{14}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。

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

^{14}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 の合量 (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) となり、ともに経時的に減少した。TLC の原点及びその他の成分は、処理 10 日後にそれぞれ最大 28.0%TRR (6.07 mg/kg) 及び 23.5%TRR (5.08 mg/kg) となり、処理 48 日後には 9.7%TRR (0.032 mg/kg) 及び 5.1%TRR (0.017 mg/kg) に減少した。

^{14}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) 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)、代謝物 E は定量限界未満となった。

^{14}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) 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 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残留量が多かった。

^{14}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) 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 mg/kg) に減少した。

また、 ^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D とともに、処理 10 日後の根におい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 ~ 0.017 mg/kg となった。

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。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 26.4%TRR~29.2%TRR (0.112~0.365 mg/kg)、psK が 2.7%TRR~5.5%TRR (0.010~0.076 mg/kg) 認められた。(参照 7、10)

(3) キャベツ (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)

キャベツ (品種 : Wakamine) に ^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D をそれぞれ 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 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)³、根及び結

³ 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

球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

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

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 (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 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 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 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 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 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るものと考えられた。

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 K (5.3%TRR)、B (2.7%TRR) 及び I (1.5%TRR) が検出された。10%TRR を超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 及び E のみであった。

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)

(4) 土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験 (^{14}C -スピノシン A)

プラスチックポットの土壌に ^{14}C -スピノシン A を 0.5 mg/kg になるように添加し、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 の土壌からキャベツへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

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。

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 日後には 29.0%TAR (0.143 mg/kg)、処理 69 日後には 16.6%TAR (0.082 mg/kg) となった。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 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) に減衰した。

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 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

界 (0.007~0.008 mg/kg) 未満となった。

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

(5) りんご (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)

80~100 個の果実を付けたりんご (品種: レッドデリシャス) の木に乳剤に調製した ^{14}C -スピノシン A (750 g ai/ha) 又は ^{14}C -スピノシン D (1,150 g ai/ha) を散布し、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、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、移行性を調べるため一部の果実及び葉には ^{14}C -スピノシン A 散布時に覆いがされ、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 日後に採取された。

りんご果実の ^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D 処理区における総残留放射能濃度は、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 及び 0.513 mg/kg であった。 ^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D のいずれにおいても、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~63.9%TRR であった。果皮及び果肉では、 ^{14}C -スピノシン A 処理ではそれぞれ 26.4%TRR (0.331 mg/kg) 及び 9.5%TRR (0.119 mg/kg)、 ^{14}C -スピノシン D 処理ではそれぞれ 32.8%TRR (0.168 mg/kg) 及び 8.6%TRR (0.044 mg/kg) の残留放射能が認められた。

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 10.2%TRR であり、いずれも速やかに代謝されることが示唆された。処理 14 日後の試料では、代謝物 B (6.8%TRR) 及び E (1.8%TRR) 以外にアミノ糖の部分に変換された代謝物のみが検出されたのに対し、処理 42 日後にこれらは認められず、ラムノース部分及びアグリコン部分への代謝は遅れて進行し、生成した代謝物の極性は高いと考えられた。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。

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 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) 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

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πιノシン A 及び未変化のスπιノシン D の消失の一方で極性物質が増加した。

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観察された。処理 42 日後の果実中放射能の分布は、洗浄液、果皮及び果肉でそれぞれ 10.7%TRR、24.5%TRR 及び 64.7%TRR であった。

^{14}C -スπιノシン A 及び ^{14}C -スπιノシン D 処理区の葉における総残留放射能濃度は、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 mg/kg であった。 ^{14}C -スπιノシン A 及び ^{14}C -スπιノシン D 処理区ともに、処理直後の試料では 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 となった。 ^{14}C -スπιノシン A 及び ^{14}C -スπιノシン D はいずれも急速に分解されることが示唆され、処理 7 日後までに未変化のスπιノシン A は 9.8%TRR に減少し、未変化のスπιノシン D は検出されなかった。これに伴って、極性代謝物及び非抽出性の放射性残留物の割合が増えた。

遮光試料では、スπιノシン A 及びスπιノシン D の処理 3 及び 7 日後における葉の抽出性放射能は 97%TRR と一定であり、処理 3 日後には未変化のスπιノシン A 及び未変化のスπιノシン D が 77.2%TRR 及び 84.2%TRR を占め、10%TRR を超える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し、処理 28 日後に 0.844 mg/kg 認められた。

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

スπιノシン A 及びスπιノシン D の植物における主要代謝経路は、*N*-ホルミル中間体を経由した *N*-脱メチル化によりそれぞれ代謝物 B 及び E が生成され、次いでマクロライド環が開裂し、より極性の高い残留成分が生成され、最後に酸洗浄剤繊維質（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。

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的湛水土壤中運命試験

湛水状態にした埴壤土（福岡）又は壤土（茨城）に ^{14}C -スπιノシン A を 10.6 mg/kg 乾土又は ^{14}C -スπιノシン D を 11.2 mg/kg 乾土の濃度で湛水面に添加し、25℃の暗所で最長 100 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布は表 12 に示されている。

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

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

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

(2) 好氣的土壌中運命試験

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 ¹⁴C-スピノシン A を 0.4 mg/kg 乾土又は ¹⁴C-スピノシン D を 0.2 mg/kg 乾土の濃度で均一に混和し、土壌水分を容水量の 75%となるように蒸留水を加え、25℃の暗所で最長 1 年間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期はシルト質壤土で 17 日、砂壤土で 9 日であった。処理 1 年後の未変化のスピノシン A の残留放射能は 0.91%TAR～1.59%TAR、生成した ¹⁴CO₂ はシルト質壤土で 21.1%TAR、砂壤土で 15.5%TAR であった。抽出性放射能は時間の経過とともに減少し、処理 1 年後では 16.4%TAR～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～51.2%TAR となった。主要分解物は B (シルト質壤土で処理 56 日後に 56.4%TAR、処理 364 日後に 2.77%TAR、砂壤土で処理 28 日後に 61.3%TAR、処理 364 日後に 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 未満であった。

非滅菌土壌におけるスピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 15 日であり、処理 91 日後以降は検出されなかった。処理 1 年後までに生成した ¹⁴CO₂ は、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

であった。一方、非抽出性放射能は増加し、処理 182 日後に 42.1%TAR となった。主要分解物は E（シルト質壤土で処理 28 日後に 68.2%TAR）で、他の分解物は処理 91 日後で 5.22%TAR 以下であった。

滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期は、シルト質壤土で 128 日、砂壤土で 240 日であった。スピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 177 日であった。分解物として、スピノシン A 処理では B（シルト質壤土で最大 8.54%TAR 及び砂質壤土で最大 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）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も起こることが示唆されたが、分解速度は非滅菌土壌に比較して遅いことから、土壌中におけるスピノサドの分解は主に微生物によるものと考えられた。（参照 7、14）

（3）土壌吸着試験

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

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

スピノシン D では、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、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検出限界（0.003 mg/kg）の 3～4 倍程度であり、以降の高次試験の実施は不可能であった。

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

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D を pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス塩酸緩衝液）及び pH 9（炭酸緩衝液）の各緩衝液に 2 $\mu g/mL$ となるように添加した後、25℃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。

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、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 認められた。（参照 7、16）

（2）水中光分解試験（緩衝液）

^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D を pH 7 のトリス塩酸緩衝液（滅菌）にそれぞれ 1.96 又は 2.00 $\mu g/mL$ となるように添加し、25.1±0.1℃で自然太陽光下（光

量： 4.58×10^{-3} ein/cm²/日、波長：200～460 nm）又は暗所で最長 48 時間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

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 及び 0.82 日、暗所下でそれぞれ 30.3 及び 59.1 日であった。

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

（3）水中光分解試験（自然水）

¹⁴C-スピノシン A 又は ¹⁴C-スピノシン D を自然水（貯水池水、pH 9.2、米国）にそれぞれ 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 時間インキュベートして、水中光分解試験が実施された。

自然太陽光下における推定半減期は、スピノシン A 及び D とともに 4.32 時間であった。

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 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、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) 及び E (16.5%TAR) であった。（参照 7、18）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（岩手）及び洪積土・埴壤土（石川）を用いて、スピノシン A 及びスピノシン 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（容器内及びほ場）が実施された。

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、スピノシン D では 6～90 日、スピノシン A 及びスピノシン D の含量では 4～84 日であった。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 であり、これらの推定半減期は算出されなかった。（参照 19）

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

※容器内試験では純品、ほ場試験ではフロアブルを使用

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、スピノシン A 及びスピノシン D 並びに分解物 B 及び A17⁴を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び水田ほ場）が実施された。

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 の 3 成分の合計で 25～45 日であった。（参照 19）

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

※：容器内試験では純品、ほ場試験では粒剤を使用

*：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、
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

6. 作物残留試験

（１）作物残留試験

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。結果は別紙 3 に示されている。

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、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 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。

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。

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（穀粒）の 0.918 mg/kg であった。（参照 20、54、84、85、92、95）

（２）推定摂取量

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] それぞれの含量分析値を用いて、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

⁴ [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- α -(*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

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）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、スピノシン 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。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、53、54、66、69、84、85、95）

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

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。

7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験

(1) 薬物動態試験及び残留試験（鶏）

① 混餌投与

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}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D を 5 日間混餌投与（10 ppm）し、代謝試験が実施された。

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 が測定された。

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。結果を表 16 に示す。（参照 67）

表 16 ^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}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 ($\mu\text{g}/\text{g}$)		スピノシン D 投与 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
	dpm/g	残留濃度($\mu\text{g}/\text{g}$) ¹⁾	dpm/g	残留濃度($\mu\text{g}/\text{g}$) ²⁾
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

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

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

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、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）

表 17 ^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}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($\mu\text{g/g}$) ¹⁾	dpm/g	残留濃度($\mu\text{g/g}$) ²⁾
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 ³⁾	3,442	0.377	2,627	0.319

¹⁾ dpm/g 値を比放射活性値 (9,124 dpm/ μg) 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 [$\mu\text{g/g}$ 値 (スピノシン A 当量として表した値)]。

²⁾ dpm/g 値を比放射活性値 (8,236 dpm/ μg) 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 [$\mu\text{g/g}$ 値 (スピノシン D 当量として表した値)]。

³⁾ 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る。

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ら、これらの残留物の結合性は低いと考えられた。

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。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。 ^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}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 ^{14}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 ¹⁾	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 ²⁾			7.0	0.062				
代謝物 AP-2 ²⁾			4.1	0.036				
代謝物 AP-3 ³⁾			2.7	0.024	1.5	0.002	1.4	0.005
代謝物 AP-4 ³⁾			7.8	0.069	5.7	0.007	4.7	0.018
代謝物 AP-5 ⁴⁾			2.4	0.021			1.6	0.006
代謝物 AP-6 ⁴⁾			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 ⁵⁾	11.6	0.254	18.8	0.166	12.6	0.015	20.5	0.077

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ 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）。

⁴⁾ 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）。

⁵⁾ ・ 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 ^{14}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 ¹⁾	2.4	0.025						
代謝物 K of D ²⁾ 及び AH of D ³⁾	6.0	0.061	12.2	0.213	6.1	0.007	8.0	0.026
代謝物 F of D ⁴⁾			3.4	0.059	1.6	0.002		
代謝物 DP-1 ⁵⁾			5.2	0.091	2.7	0.003		
代謝物 DP-2 ⁵⁾			3.9	0.068				
代謝物 DP-3 ⁶⁾			6.7	0.177	1.5	0.002	5.4	0.017
代謝物 DP-4 ⁶⁾			17.7	0.309	6.0	0.007	11.5	0.037
代謝物 DP-5 ⁷⁾			2.2	0.038	2.0	0.002	2.6	0.008
代謝物 DP-6 ⁸⁾			2.4	0.042	1.2	0.001	1.7	0.005
代謝物 DP-7 ⁸⁾			2.5	0.044	0.9	0.001	1.5	0.005
代謝物 DP-8 ⁸⁾			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 ⁹⁾	5.8	0.059	9.2	0.160	20.2	0.025	12.5	0.040

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ 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。

⁴⁾ 代謝物 F of D : スピノシン D の Pseudoaglycone。

⁵⁾ 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。

⁶⁾ 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）。

⁷⁾ 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）。

⁸⁾ 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）。

⁹⁾ • 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 5 ppm 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 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 66）

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 ¹⁾ (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 ²⁾	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

¹⁾ 各投与群の最大残留濃度

²⁾ ND：検出せず（検出限界：0.003 µg/g）

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 ¹⁾ (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 ²⁾	ND	ND	ND	ND	—	ND	ND	ND
0.1	— ³⁾	—	—	—	—	—	<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

¹⁾ 各投与群の平均残留濃度

²⁾ ND：検出せず（検出限界：0.003 µg/g）

³⁾ —：データなし

③ 散布投与

a. 散布投与①

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 羽ずつ収容した状態で、スピノサド（44.3%含有懸濁製剤）の希釈液（スピノサドとして 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/m²、スピノサドとして 984 mg/m²に相当）実施された。投与時には、餌の回収は行わず、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（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 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。

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 22 及び表 23 に示されている。

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

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。各組織では、投与後の全時点の全例で残留がみられた。

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）

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

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ LOQ：定量限界（0.01 µg/g）未満

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 ¹⁾ (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

¹⁾ 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。

b. 散布投与②

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）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に手動式噴霧器を用いて 1 ケージ当たり 15 秒間（211 mL/m²、スピノサドとして 844 mg/m²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

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 ¹⁾ (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 ³⁾	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 ²⁾	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

¹⁾ 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。

²⁾ 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。

³⁾ 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 ¹⁾ (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 ²⁾	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

¹⁾ 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。

²⁾ 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 羽当たり平均 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 日間隔で 9 回実施（1 m² 当たり 81.5 mL）された。卵は投与期間（56 日）中及び最終投与 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 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 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*-脱メチルスピノシン A⁵ 及び (*N*+*O*)-脱メチルスピノシン A⁶) 並びにスピノシン D 及びその代謝物（代謝物 E、*O*-脱メチルスピノシン D⁷ 及び (*N*+*O*)-脱メチルスピノシン D⁸) の残留濃度が測定され、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「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 種類の測定物質⁹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。）が求められた。

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ン濃度は表 26 に示されている。

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 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 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 日後までに定量限界（0.01 µg/g）未満に低下した。筋肉以外の組織中では、いずれも最終投与 28 日後までに定量限界（0.01 µg/g）未満又は検出限界（0.003 µg/g）未満に低下した。（参照 74、77）

⁵ 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

⁶ 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）

⁷ 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

⁸ 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）

⁹ 構造異性体を含めると 16 種類の測定物質となる。

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
鶏組織及び卵中の残留性

試料	スピノシン A+D (µg/g)									
	0 ¹⁾	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 ⁵⁾	0.0150 ⁵⁾	LOQ ⁵⁾
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 ³⁾	ND ⁴⁾	ND	ND

試料	総スピノシン ²⁾ (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 ⁵⁾	0.0161 ⁵⁾	LOQ ⁵⁾
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⁾ 最終投与後日数

²⁾ 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⁾ LOQ : 検出限界 (0.003 µg/g) 以上、定量限界 (0.01 µg/g) 未満

⁴⁾ ND : 検出せず。(検出限界 : 0.003 µg/g)

⁵⁾ 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%含有懸濁製剤）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、¹⁴C-スピノシン A 又は ¹⁴C-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 ¹⁴C の測定と、TLC 及び HPLC による定量が行われた。山羊における ¹⁴C-スピノシン A 又は ¹⁴C-スピノシン D 経口投与後の組織中 TRR 及び濃度を表 27 に、¹⁴C-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、 ^{14}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。

組織中の TRR は、スピノシン A 投与で $0.30\sim 3.57\ \mu\text{g/g}$ 、スピノシン D 投与で $0.11\sim 1.82\ \mu\text{g/g}$ 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 であった。（参照 65、88）

表 27 山羊における ^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D 経口投与後の
組織中 TRR 及び濃度

試料	スピノシン A 投与 ($\mu\text{g/g}$)		スピノシン D 投与 ($\mu\text{g/g}$)	
	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 ¹⁾	0.63	0.44	0.16	0.14

¹⁾数値は投与 3 日後に採取した 2 つの試料の平均である。

表 28 ^{14}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	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$
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

- ・ 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)。
- ・ 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 (水酸化位置不明)。

LOQ : 定量限界未満

表 29 ^{14}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	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$	%TRR	$\mu\text{g/g}$
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、 ^{14}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 ^{14}C -スピノシン A を 18 mg/kg 体重、もう 1 頭には ^{14}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）

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

試料		平均 TRR ($\mu\text{g/g}$)	
		^{14}C -スピノシン A 投与 (18 mg/kg 体重)	^{14}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 ¹⁾		0.27	0.045
脂肪 ²⁾		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

¹⁾ 3 つの個別試料（臀部、腰部及び肩部の筋肉）の平均。

²⁾ 2 つの個別試料（腰部及び腎周囲の脂肪）の平均。

(3) 残留試験 (牛)

① 経口投与試験

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。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 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 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、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、その後は、最終投与 21、28、42 及び 56 日後に採取された。

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、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。

検出限界及び定量限界は、HPLC ではそれぞれ 0.003 及び 0.01 µg/g、IA では 0.003 及び 0.01 µg/g であった。

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 日後の乳汁、乳脂肪及び乳清中の残留濃度を表 32 に示した。

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、乳脂肪及び乳清については平均残留濃度を求めた。

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。

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、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 ¹⁾ (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
	最終投与 29 日後	9.08	ND	ND
腎臓	最終投与後 24 時間以内	0.84	0.097	0.082
		3.28	0.365 ²⁾	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
	最終投与 29 日後	9.08	(0.006) ³⁾	(0.005) ³⁾
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
	最終投与 29 日後	9.08	0.013	(0.004) ³⁾
脂肪	最終投与後 24 時間以内	0.83	NA ⁴⁾	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
	最終投与 29 日後	9.08	NA	0.026
	最終投与 57 日後	10.3	NA	0.183

¹⁾ 各投与群の最大残留濃度

²⁾ 実投与量は 2.77 ppm

³⁾ 検出限界 (0.003 μg/g) と定量限界 (0.01 μg/g) の間

⁴⁾ 各脂肪中残留は HPLC のみを用いて測定した。

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 ¹⁾ (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 ²⁾	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

¹⁾ 各投与群の平均残留濃度

²⁾ 乳脂肪及び乳清中の残留は HPLC 法のみを用いて測定した。

② 経皮投与

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) 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 400 ppm 希釈液 2 L を噴霧する群 (雌 9 頭)、21 日ごとに 400 ppm 希釈液 5 L を噴霧する群 (雌 9 頭) 及び 14 日ごとに 2 mg/kg をき甲から尾端までの背部にポアオンする群 (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。各動物から乳汁が採取された。

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 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 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ぞれ 0.003 及び 0.010 µg/kg であった。一部の乳脂肪及びすべての脂肪は、HPLC 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 0.01 µg/g であった。結果を表 33、34 及び 35 に示す。

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、乳脂肪及び脂肪で最も高い濃度となることが示された。2 L の 400 ppm 噴霧群では、最終投与 2 日後に全組織中の残留濃度が最高値を示した。5 L の 400 ppm 噴霧群では、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、最終投与 28 日後に最高値を示した。(参照 70)

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 ¹⁾ (μg/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

¹⁾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。

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 ¹⁾ (μg/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

¹⁾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。

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 ¹⁾ (μg/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

¹⁾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。

(4) 残留試験 (羊)

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 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

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、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。

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 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。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 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。

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) ¹⁾					
	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 ²⁾	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

¹⁾ 各投与群の最大残留濃度

²⁾ ND：検出されず（検出限界：0.003 µg/g）

8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 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
	ヘキソバルビタール睡眠	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。
-----	----	---------------	-----	-------------------------------	-------	---	---

*：いずれの試験も、スピノサド原体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁
—：最小作用量が設定できなかった。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

スピノサドの急性毒性試験が実施された。

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

表 38 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>7,500	5,270	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 ₅₀ (mg/L)		腹部の汚れ、鼻周囲の血様付着物及び血涙 雄：5.18 mg/L、雌：0.90 mg/L 以上で死亡例あり
		>5.18	>5.18	

注）経口投与試験では 0.5%MC 水溶液に懸濁

代謝物 B 及び K のマウス用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 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 ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,160	3,160	流涙及び活動低下 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重で死亡例あり、 死亡例では会陰部の汚れ及び活動低下
代謝物 K	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例あり

（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）

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

11. 亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、60、120 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 600 ppm 投与群については別途回復群を設け、4 週間の回復期間が設定された。

表 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

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

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

600 ppm 投与群の雄で心絶対及び比重量¹⁰並びに肝比重量増加、雌で心及び脾絶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が認められなかった。

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

表 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

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、450 及び 1,200 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た。

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

¹⁰ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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*	- 運動量低下、被毛粗剛及び削瘦（投与 5～6 週） - RBC 低下 - WBC、Neu、Lym 及び Mon 増加 - Glu、BUN、T.Chol 及び TG 低下 - Glob 増加 - 肝多発性壊死及び肝臓の炎症 - 脾臓の炎症 - リンパ節の炎症及び壊死 - 細胞質内空胞化（心筋及び下垂体） - 胸腺萎縮	- 運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び削瘦（投与 5～6 週） - 体重増加抑制（投与 1 週以降） - RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下 - WBC、Lym 及び Mon 増加 - Glu 及び Alb 低下 - ALP 及び Glob 増加 - 肝多発性壊死及び小葉中心性肝細胞肥大 - 脾臓の炎症及び脾髄外造血亢進 - リンパ節の炎症及び壊死 - 細胞質内空胞化（心筋及び下垂体） - 胸腺萎縮 - 子宮頸管粘膜下組織球浸潤
450 ppm 以上	- 体重増加抑制（1,200 ppm 投与群：投与 1～6 週、450 ppm 投与群：投与 4～6 週） - Ht、MCV 及び MCH 低下 - ALP、ALT 及び AST 増加 - Alb 低下 - 肝絶対及び比重量増加 - 腎及び脾絶対及び比重量増加 - 壊死（胸腺リンパ球、骨髓及び脾リンパ球） - 肺胞内マクロファージ浸潤 - 胃粘膜の炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着 - 舌の筋炎及び再生 - 骨格筋再生及び変性 - 脾臓細胞空胞化及び萎縮 - 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） - 脾髄外造血亢進	- MCV 及び MCH 低下 - Neu 増加 - ALT 及び AST 増加 - 腎及び脾絶対及び比重量増加 - 肺胞内マクロファージ浸潤 - 肝臓の炎症 - 胃粘膜の壊死、炎症、組織球浸潤及び硝子滴沈着 - 舌の筋炎及び再生 - 骨格筋再生及び変性 - 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、脾臓細胞、舌、卵管、子宮、子宮頸管、膈上皮細胞及び肝クッパー細胞） - 壊死（胸腺のリンパ球及び脾リンパ球） - 子宮内膜下組織球浸潤 - リンパ節組織球浸潤
150 ppm 以上	- Hb 低下 - 胃粘膜石灰沈着及び壊死 - リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死 - 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） - 小葉中心性肝細胞肥大	- 肝絶対及び比重量増加 - リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死 - 胃粘膜石灰沈着 - 細胞質内空胞化（肝細胞及び卵巣）
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脾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）

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	・自発運動低下（2/4 例、投与 3～7 週） ・水様性の赤又は黒色便（1/4 例、投与 6 週） ・眼脂（投与 3～5、9～13 週） ・体重増加抑制（投与 4 週以降） ・摂餌量減少（投与 4 週以降）及び消瘦 ・RBC、網状赤血球数、Ht 及び Hb 減少 ・WBC 及び Lym 減少 ・Alb 及び A/G 比低下 ・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・心及び甲状腺比重量増加 ・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・白脾髄の萎縮 ・肺の泡沫細胞集簇 ・胃粘膜萎縮 ・肝クッパー細胞増生 ・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）] ・骨髄の限局性壊死 ・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）	・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・摂餌量減少（投与 5 週以降） ・軟便（投与 1～5 週） ・Ht、Hb 及び MCH 減少 ・PLT、WBC 及び Lym 減少 ・Alb 及び A/G 比低下 ・ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・甲状腺比重量増加 ・脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞増生 ・動脈炎[胸腔（1 例）] ・白脾髄の萎縮 ・骨髄の限局性壊死/細胞減少 ・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）
300 ppm 以上	・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）	・肺の泡沫細胞集簇 ・胃粘膜萎縮 ・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）
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

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

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）

1 2. 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 ppm¹¹：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）

¹¹ 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。

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	・ TG、AST 及び ALT 増加 ・ 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） ・ 動脈炎[精巣上体（1 例）] ・ 上皮小体上皮細胞空胞化	・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 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） ・ 動脈炎[大脳髄膜（1 例）]
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)	・死亡(投与 283 日以降)又は切迫と殺(投与 604 日以降) ・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) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・BUN、Cre 及び AST 増加 ・TG 低下 ・脾及び腎絶対及び比重量増加並びに肝比重量増加 ・心筋の変性 ・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性 ・肺、前立腺及び甲状腺の炎症 ・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇	・死亡(投与 460 日以降)又は切迫と殺(投与 506 日以降) ・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) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・WBC 増加 ・BUN、AST 及び ALP 増加 ・副腎、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・心筋の変性 ・咽頭の細網内皮系細胞集簇及び筋線維変性 ・腎尿細管空胞化 ・腸間膜脂肪組織萎縮 ・脾細網内皮系細胞集簇及び髓外造血亢進 ・腺胃粘膜の変性及び再生(12 か月) ・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇
500 ppm 以上	・Glob、ALP 及び血中リン増加 ・心及び甲状腺絶対及び比重量増加	・Glob 及び T.Chol 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

(3) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、25、80 及び 360 ppm：平均検体摂取量は表 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施された。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

360 ppm 投与群の雌で死亡率が増加し、投与 54 週時の死亡率が 60%となったため、投与 455 日に全例がと殺された。

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、360 ppm 投与群の雌雄で肺マクロファージ集簇等が認められたことから、無

毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：11.4 mg/kg 体重/日、雌：13.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7、32、38）

表 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	・外陰部の汚れ（投与 189 日以降） ・体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少（投与 21～312 日） ・Ht 及び Hb 低下 ・WBC 増加 ・血中カルシウム、TP 及び Alb 低下 ・AST 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管変性及び再生 ・腺胃部粘膜の過形成及び炎症 ・前胃粘膜過角化症及び過形成 ・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） ・腸間膜リンパ節洞内組織球症 ・肺マクロファージ集簇 ・舌及び骨格筋ミオパチー	・死亡（投与 169～196 日）又は切迫と殺（全例） ・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） ・体重増加抑制（投与 14 日以降）及び摂餌量減少（投与 147～455 日） ・Ht 及び Hb 低下 ・WBC 増加 ・血中リン、BUN 及び ALT 増加 ・Alb 低下 ・脾及び肝絶対及び比重量増加 ・腺胃部粘膜の過形成及び炎症 ・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、脾腺房細胞及び上皮小体） ・腸間膜リンパ節洞内組織球症 ・肺マクロファージ集簇 ・舌のミオパチー
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）（補足試験）

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 投与群の雌では、投与 54 週時に死亡率が 60%を超えたため、補足試験として、ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、8 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 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、病理組織学的検査は、雌の対照群及び 240 ppm についてのみ実施された。

表 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

各投与群で認められた主な所見は表 54 に示されている。

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られた。

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。雌において発がん性は認められなかった。（参照 7、32、39）

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	・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制（投与 4 週以降） ・ WBC 増加 ・ ALT 及びカリウム増加 ・ クロール及びナトリウム低下 ・ 肝比重量増加 ・ 腺胃の過形成及び炎症 ・ 前胃粘膜過角化症及び前胃粘膜過形成 ・ 肺マクロファージの集簇 ・ 腸間膜リンパ節の洞内組織球症 ・ 上皮小体上皮細胞空胞化 ・ 骨格筋及び舌のミオパチー ・ 細胞質内空胞化（膵腺房細胞）
8 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、3、10 及び 100 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 55 2 世代繁殖試験（ラット）の成育期間中平均検体摂取量

投与群（mg/kg 体重/日）		3	10	100
P 世代	雄	3.2	10.3	97.8
	雌	3.1	10.4	110
F ₁ 世代	雄	2.9	10.1	98.0
	雌	3.4	9.5	109

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

親動物において、100 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F₁ 世代雌雄では、甲状腺ろ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、その程度は F₁ 世代では P 世代と比べて軽減していた。空胞化の程度が著しい甲状腺には、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、F₁ 世代雌雄の血清中 T₄ 濃度を測定した結果、検体投与に関連した影響は認められなかった。交尾率、受胎率及び分娩率等には影響はみられなかった。児動物において、100 mg/kg 体重/

日投与群の F₁ 及び F₂ 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、膣出血、難産等）に起因する二次的な影響と考えられた。

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 体重/日、P 雌：10.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：10.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：9.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		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び比重量増加 - 心筋線維変性 - 腎尿細管変性 - 肺胞内大食細胞集簇 - 脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 - 前立腺の炎症 - 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化	2 例死亡（投与 98 及び 120 日） - 会陰部被毛汚染、膣出血（哺育 1 日以降）及び難産（哺育 1 日） - 摂餌量減少（投与 1～8 日以降） - 体重増加抑制（妊娠 14～21 日：F_{1a} 及び F_{1b}） 心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加 - 脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 - 胃腺陰窩拡張 - 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化	1 例死亡 心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加 - 腎尿細管変性 - 肺胞内大食細胞集簇 - 脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 - 前立腺の炎症 - 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化	3 例死亡 - 被毛汚染、膣出血及び難産 - 体重増加抑制 心、腎、肝、脾及び甲状腺絶対及び比重量増加 - 脾臓及び腸間膜リンパ節の洞組織球症 - 胃腺陰窩拡張 - 甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化
	10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	100 mg/kg 体重/日	- 低体温、消瘦 - 生産児数低下 - 同腹児数低下（哺育 0 及び 4 日） - 低体重（哺育 14 及び 21 日）	- 低体重（哺育 14 及び 21 日） - 低体温、消瘦 - 生産児数低下 - 同腹児数低下（哺育 0 及び 4 日）	- 低体温、食殺 - 生産児数低下 - 同腹児数低下（哺育 0 及び 4 日） - 低体重（哺育 14 及び 21 日）	- 低体重（哺育 14 日及び 21 日） - 低体温、食殺 - 生産児数低下 - 同腹児数低下（哺育 0 及び 4 日）
	10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(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）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

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 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。

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、子宮内の胎児の発育及び形態は正常であった。

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

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では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）

1 4. 遺伝毒性試験

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。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

伝毒性はないものと考えられた。（参照 7、43～48）

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 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性試験が実施された。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

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、スピノサド原体及びスピノシン A に比べてスピノシン D で低毒性であった。(参照 7、32、51)

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	・体重増加抑制（投与 8 日以降） ・RBC 減少 ・PLT 増加 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・赤血球の多染性及び低染色性 ・血小板の形態異常及び大型化 ・TP、Alb 及び Glob 低下 ・AST 及び T.Chol 増加 ・副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加 ・骨髓造血亢進 ・腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・脾髄外造血亢進 ・骨格筋の細網内皮系細胞集簇 ・腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生 ・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） ・肺の炎症及び組織球浸潤	・体重増加抑制（投与 8 日以降） ・RBC 減少 ・PLT 増加 ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・赤血球の多染性及び低染色性 ・血小板の形態異常及び大型化 ・Alb 及び Glob 低下 ・T.Chol 及びカリウム増加 ・副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加 ・脾絶対重量増加 ・骨髓造血亢進 ・腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・脾髄外造血亢進 ・骨格筋の細網内皮系細胞集簇 ・腺胃粘膜分裂像亢進、変性及び再生 ・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） ・肺の炎症及び組織球浸潤	・AST 増加 ・副腎、脳、心、腎、肝及び脾比重量増加 ・脾絶対重量増加 ・骨髓造血亢進 ・腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・骨格筋の細網内皮系細胞集簇 ・腺胃変性及び再生 ・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） ・肺の組織球浸潤
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、Ht 及び MCV の統計学的有意な減少、統計学的有意差はないが、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 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影響と考えられた。

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）

III. 食品健康影響評価

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）及び免疫毒性試験（マウス）の成績等が新たに提出された。

ラットを用いた ^{14}C で標識したスピノサドの動物体内運命試験の結果、スピノサドの主要成分であるスピノシン A の単回投与後の血中濃度は 10 mg/kg 体重投与群で 1 時間後に、100 mg/kg 体重投与群の雄で 6 時間後に、雌で 2 時間後に最高に達し、吸収率は少なくとも 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され、主に糞中に排泄された。組織内では、 $T_{\max}$ 付近で胃腸管、肝臓、肺、リンパ節及び副腎で比較的高濃度に認められた。尿、糞及び胆汁中では、スピノシン A のほか、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・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。

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、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 B、E、K/AH of D 及び DP-4 が認められた。

^{14}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 が認められた。

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。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 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 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、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）であった。

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 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

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、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 日後) であった。

各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織における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 (CADs : Cationic Amphiphilic Drugs) であり、病理組織の電子顕微鏡観察において、CADs の標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられる層板状小体 (ラメラボディー) が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、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

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) 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 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) 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ず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スピノシン A 及びスピノシン D と設定した。

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则认为られる毒性影響等は表 63 に示されている。

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。

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) は設定する必要がないと判断した。

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

ARfD 設定の必要なし

参考

<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

ARfD 設定の必要なし

<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

ARfD 設定の必要なし

<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

aRfD 設定の必要なし

<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

ARfD 設定の必要なし

< 豪州 (1998 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

ARfD 詳細不明

< ニュージーランド >

ADI 0.02 mg/kg 体重/日

(参照 : 89~91、93、94)

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 ₁ 雄：0、2.9、 10.1、98.0 F ₁ 雌：0、3.4、 9.5、109	親動物及び児動物 P 雄：10.3 P 雌：10.4 F ₁ 雄：10.1 F ₁ 雌：9.5	親動物及び児動物 P 雄：97.8 P 雌：110 F ₁ 雄：98.0 F ₁ 雌：107	親動物：甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化等 児動物：生産児数低下等
	発生毒性 試験	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		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

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 ¹⁾ (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)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	N-脱メチル スピノシン A (スピノシン B)	(2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-2-(6-デオキシ-2,3,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- β -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-2-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> + <i>O</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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i>)-2-(6-デオキシ-2,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i>)-2-(6-デオキシ-2,3-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</i> ,16 <i>b</i> <i>R</i>)-2-(6-デオキシ-2,4-トリ- <i>O</i> -メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> - <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> <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>a</i> <i>S</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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル -2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H</i> - <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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H-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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-メチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H-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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H-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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-13-(4-ジメチルアミノ-2,3,4,6-テトラデオキシ- β -D-エリスロピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -テトラデカヒドロ-4,14-ジメチル-1 <i>H-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- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,15 <i>a</i> ,16,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -オクタデカヒドロ-13-ヒドロキシ-14-メチル-1 <i>H-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 ₂ O 結合位置不明)
AF	水付加体 D	(H ₂ 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ترون
AL	6-メチル-9,17-ジケト-スピノシン D	(3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,5 <i>bS</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,16 <i>aS</i> ,16 <i>bR</i>)-9-エチル-14-メチル-3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6, 9,10,11,12,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -デカヒドロ-4-メチル-1 <i>H-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ترون
AP-1 及び AP-2	—	AP-1 : AP-2 類似体 AP-2 : 代謝物 F の <i>O</i> -脱メチル化及び <i>N</i> -脱メチル化されたもの
AP-3 及び AP-4	—	スピノシン A の <i>O</i> -脱メチル化及び <i>N</i> -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 <i>O</i> 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 <i>O</i> 脱メチル体。 <i>O</i> 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 <i>O</i> 脱メチル体。 <i>O</i> 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 <i>O</i> 脱メチル体。 <i>O</i> 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 <i>O</i> 脱メチル体
DP-3 及び DP-4	—	スピノシン D の <i>O</i> 脱メチル化及び <i>N</i> 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 <i>O</i> 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 <i>O</i> 脱メチル化及び 1 回 <i>N</i> 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 <i>N</i> 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>) <i>R</i> -2-(6-デオキシ-2,3-ジ- <i>O</i> メチル- α -L-マンノピラノシルオキシ)-9-エチル-2,3,3 <i>a</i> ,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> ,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16 <i>a</i> ,16 <i>b</i> -ヘキサデカヒドロ-14-メチル-1 <i>H</i> - <i>as</i> -インダセノ[3,2- <i>d</i>]オキサシクロデシン-7,15-ジオン

Glu-Cys-Gly : グルタチオン Cys : システイン

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ai	有効成分量 (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 _{max}	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 ₅₀	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 ₅₀	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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	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

<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 ^a	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			3 ^a	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			3 ^a	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 ^a	14	0.10	0.07*	<0.05	<0.05							0.12*	
			3 ^a	21	0.10	0.07*	<0.05	<0.05							0.11*	
			3 ^a	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	0.02*	
			3	14-15	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	21-22	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	30-31	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
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	0.13*	
			3	14-15	0.02	0.02*	<0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03*	
			3	21-22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	30-31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
はつか だいこん 〔施設〕 (根部) 2004年	2	SP:50～ 100	2	3 ^a	0.05	0.04	<0.01	<0.01							0.05*	
			2	7 ^a	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 ^a	2.40	2.10	0.45	0.45							2.55	
			2	7 ^a	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 ^a 3 ^a 3 ^a	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 ^a 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 ^a 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 ^a 〔施設〕 (茎葉) 2012 年	2	SP:159～ 186	3 ^a 3 ^a 3 ^a	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*	

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 2 2	3 7 14	1.40 0.59 0.15	0.76 0.28 0.09*	0.28 0.17 0.04	0.16 0.08* 0.04*							0.92 0.36* 0.13*	
カリフラワー 〔露地〕 (花蕾) 2005 年	2	SP:100	3 3 3	3 7 14	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04							<0.08 <0.08 <0.08	
ブロッコリー 〔露地〕 (茎葉) 2001 年	2	SP:200	2 2 2	3 7 14	0.44 0.15 0.06	0.24 0.08 0.03*	0.10 0.03 0.01	0.06 0.02* 0.01*							0.30 0.10* 0.04*	
レタス 〔施設〕 (茎葉) 1997 年	2	SP:300	3 3 3	3 7 14	1.80 0.46 0.52	1.01 0.26 0.24*	0.33 0.09 0.10	0.21 0.06* 0.05*							1.22 0.32* 0.29*	
レタス 〔露地〕 (茎葉) 2005 年	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 3 ^a (散布) 又は SP: (210 ~230) × 3 ^a (散布)	4 ^a 4 ^a 4 ^a	3 ^a 7 14	0.10 <0.05 <0.05	0.07 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05							0.12* <0.10 <0.10	
リーフレタス 〔露地〕 (茎葉) 2005 年	2	SP: 0.0025× 1 (灌注) + SP:300× 3 ^a (散布)	4 ^a 4 ^a 4 ^a	1 ^a 3 ^a 7	2.16 0.76 0.19	1.32 0.44 0.10	0.36 0.13 0.03	0.23 0.08 0.02*							1.55 0.52 0.12*	

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 3 3	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02	
にら [施設] (茎葉) 2004 年	2	SP:50～ 63	3 3 3	1 3 7	1.50 0.74 0.33	0.92 0.39 0.18	0.30 0.16 0.08	0.20 0.09* 0.06*							1.12 0.48* 0.24*	
にら (花茎) [露地] (花蕾及び花 茎) 2011 年	2	SP:75	3 3 3	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05							<0.10 <0.10 <0.10	
アスパラガス [施設] (若茎) 2002 年	2	SP:150	2 2 2	1 3 7	0.09 0.08 <0.08	0.06* 0.06* <0.06	<0.08 <0.08 <0.08	<0.05 <0.05 <0.05							0.11* 0.11* <0.11	
わけぎ [露地] (茎葉) 2005 年	2	SP:150	3 3 3	1 ^a 3 7	0.57 0.29 <0.05	0.48 0.17* <0.05	0.10 0.06 <0.05	0.09 0.05* <0.05							0.57 0.22* <0.10	
らっきょう [施設] (鱗茎) 2004 年	2	SP:200	3 3 3	3 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05							<0.10 <0.10 <0.10	
にんじん [露地] (根部) 2006 年	2	SP:100～ 150	3 3 3	3 7 14	0.03 0.03 0.04	0.02* 0.02* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.03* 0.03* 0.03*	
パセリ [施設] (茎葉) 2004 年	2	SP:200	2 2 2	7 ^a 14 21	6.08 2.02 2.27	5.66 1.45 2.04	1.49 0.66 0.74	1.38 0.44 0.69							7.04 1.89 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 合 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 3	3 7 14	1.70 0.51 0.52	1.29 0.48 0.34	0.41 0.13 0.13	0.32 0.12 0.09							1.61 0.60 0.43	
みつば 〔施設〕 (茎葉) 2003 年	2	SP:50	2 2 2	3 ^a 7 14	3.00 1.58 1.91	1.94 1.29 1.25	0.58 0.32 0.38	0.40 0.26 0.26							2.34 1.55 1.51	
せり 〔施設〕 (茎葉) 2005 年	2	SP:75	2 2 2	1 3 7	2.2 1.2 2.0	1.4 0.8* 1.2*	0.4 0.3 0.4	0.35* 0.25* 0.35*							1.75* 1.05* 1.55*	
トマト 〔施設〕 (果実) 1999 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.12 0.08 0.09	0.09 0.06 0.05	0.02 0.02 0.02	0.02 0.01 0.01*							0.11 0.07 0.07*	
ミニトマト 〔施設〕 (果実) 2004 年	2	SP:150	2 2 2 2	1 3 7 14	0.28 0.23 0.11 0.06	0.15* 0.12* 0.06* 0.04*	0.05 0.04 0.02 0.02	0.03* 0.03* 0.02* 0.01*							0.18* 0.15* 0.08* 0.05*	
ピーマン 〔施設〕 (果実) 1999 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.65 0.53 0.50	0.35 0.30 0.26	0.13 0.10 0.11	0.07 0.06 0.05*							0.42 0.36 0.31*	
なす 〔施設〕 (果実) 1997 年	2	SP:300	2 2 2	1 3 7	0.52 0.40 0.15	0.27 0.20 0.07*	0.08 0.06 0.02	0.04 0.04* 0.02*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.02 0.01	0.02* 0.02* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.31 0.24* 0.09*	
ししとう 〔施設〕 (果実) 2003 年	2	SP:43.8 ～44.2	2 2 2	1 3 7	0.04 <0.02 <0.02	0.03 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02							0.05 <0.04 <0.04	

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 2 2	1 3 14	0.05 0.03 <0.01	0.04 0.03 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.05* 0.04* <0.01
食用ほおずき 〔施設〕 (果実) 2004年	2	SP:50	3 3 3	1 3 7	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04							<0.08 <0.08 <0.08
きゅうり 〔施設〕 (果実) 2000年	1	SP:208 ~250	2 2 2	1 3 7	0.09 0.06 0.03	0.08 0.04 0.02*	0.02 0.01 <0.01	0.01 0.01* <0.01							0.09 0.05* 0.03*
きゅうり(葉) 〔施設〕 (葉) 2004年	2	SP:50	3 3 3	1 3 7	1.33 0.16 0.02	0.79 0.12 0.02	0.27 0.03 <0.01	0.17 0.03 <0.01							0.96 0.15 0.03*
きゅうり 〔施設〕 (花及び果 実) 2007年	2	SP:75	3 3 3	3 ^a 7 ^a 14	0.51 0.21 0.06	0.42 0.18 0.04	0.10 0.06 0.02	0.06 0.05 0.02*							0.48 0.23 0.06*
すいか 〔施設〕 (果実) 2001年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
メロン 〔施設〕 (果実) 2000年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02
とうがん 〔施設〕 (果実) 2005年	2	SP:101~ 111	2 2 2	1 3 7	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04							<0.08 <0.08 <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 2 2	1 3 7	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03							<0.06 <0.06 <0.06
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2007年	2	SP:200 ^a	2 2 2	1 3 7	7.79 7.13 2.93	6.21 5.80 2.61	1.38 1.29 0.58	1.13 1.07 0.50							7.34 6.87 3.11
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2007年	2	SP:100	2 2 2	1 3 7	2.83 2.57 1.19	2.09 2.23 0.88	0.55 0.50 0.24	0.40 0.44 0.19							2.49 2.67 1.07
さやえんどう [施設] (さや、花梗 を除く) 2006年	3	SP:150	3 3 3	1 3 7	0.27 0.24 0.12	0.11 0.09 0.05	0.06 0.05 0.03	0.03 0.02 0.01*							0.14 0.12 0.06
エンサイ [施設] (茎葉) 2007,2008年	2	SP:125	3 ^a 3 ^a 3 ^a	1 3 7	3.08 1.50 0.70	2.41 0.95 0.36	0.70 0.30 0.20	0.55 0.19 0.11							2.95 1.14 0.47
実えんどう [施設] (子実) 2007年	2	SP:150	2 2 2	1 3 7	<0.015 <0.015 <0.015	<0.015 <0.015 <0.015	<0.015 <0.015 <0.015	<0.015 <0.015 <0.015							<0.03 <0.03 <0.03
みょうが [施設] (花穂) 2004年	2	SP:150	2 2 2	1 3 7	<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
モロヘイヤ [施設] (茎葉) 2004年	2	SP:97～ 106	2 2 2	3 7 14	1.29 0.41 0.06	1.16 0.27 0.05	0.31 0.11 <0.02	0.26 0.06 <0.02							1.42 0.33 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	
食用金魚草 〔施設〕 (花全体) 2004 年	2	SP:50	3 3 3	3 5 7	1.52 0.81 0.34	1.19 0.62 0.18*	0.19 0.08 0.06	0.13 0.06 0.05*							1.33 0.68 0.23*
食用なでしこ 〔施設〕 (花全体) 2005 年	2	SP:37.5	3 3 3	1 ^a 3 7	6.50 3.22 0.86	5.46 3.05 0.74	1.24 0.60 0.17	1.06 0.59 0.15							6.52 3.64 0.89
食用ミニバラ 〔施設〕 (花全体) 2004 年	2	SP:37.5	3 3 3	1 3 7	0.98 0.36 <0.10	0.59 0.23 <0.10	0.20 <0.10 <0.10	0.15* <0.10 <0.10							0.74* 0.33* <0.20
つるな 〔施設〕 (茎葉) 2005 年	2	SP:150	3 3 3	3 7 14	1.66 <0.10 <0.10	1.40 <0.10 <0.10	0.28 <0.10 <0.10	0.25* <0.10 <0.10							1.65* <0.20 <0.20
ふだんそう 〔施設〕 (茎葉) 2007 年	2	SP:93.8	2 2 2	3 7 14	1.87 1.10 0.85	1.47 0.77 0.42*	0.40 0.26 0.20	0.33 0.18 0.11*							1.80 0.95 0.53*
未成熟ささげ 〔施設〕 (さや) 2007 年	2	SP:150	2 2 2	1 3 7	0.68 0.19 <0.05	0.52 0.19 <0.05	0.14 <0.05 <0.05	0.11 <0.05 <0.05							0.63 0.24* <0.10
未成熟 ふじまめ 〔施設〕 (さや) 2013 年度	2	SP:100	2 2 2	1 3 7	0.441 0.261 0.250	0.312 0.179 0.172	0.144 0.082 0.081	0.108 0.059 0.059							0.420 0.238 0.231
みかん 〔施設〕 (果肉) 2001 年	2	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02

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 2 2	7 14 28	0.72 0.44 0.32	0.49 0.35 0.24	0.17 0.10 0.08	0.11 0.07 0.05							0.60 0.42 0.29	
なつみかん 〔露地〕 (全果実) 2001年	1	SC: 400-800	2 2 2	7 14 28	0.07 0.02 <0.01	0.04* 0.02* <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01							0.05* 0.03* <0.02	
すだち 〔露地〕 (果実) 2001年	1	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02	
かぼす 〔露地〕 (果実) 2001年	1	SC:600	2 2 2	7 14 28	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.03* 0.03* 0.02*	
りんご 〔露地〕 (可食部) 1995年	2	SC:600	3 3 3 3	3 7 14 21	0.15 0.09 0.03 0.01	0.08* 0.04* 0.02* 0.01*	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.10* 0.05* 0.03* 0.02*	
もも 〔露地〕 (果肉) 1997年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* <0.02 <0.02	
もも 〔露地〕 (果皮) 1997年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	3.36 1.79 0.63	2.02 1.13 0.30	0.64 0.39 0.12	0.42 0.24 0.05	0.04 0.02 <0.02	0.03* 0.02* <0.02	0.11 0.09 0.02	0.09 0.07 0.02*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	2.44 1.37 0.35*	
ネクタリン 〔露地〕 (果実) 2004年	2	SC:400 ~500	2 2 2 2	1 ^a 3 7 14	0.15 0.13 0.11 0.10	0.12 0.07 0.06 0.06*	0.02 0.01 0.01 0.01	0.02 0.01* 0.01* <0.01							0.14 0.08* 0.07* 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 2 2	3 7 14	0.02 <0.01 <0.01	0.02* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01								0.03* <0.02 <0.02
いちご 〔施設〕 (果実) 2000 年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	0.38 0.28 0.12	0.32 0.21 0.06*	0.08 0.06 0.03	0.07 0.04 0.02*								0.39 0.25 0.08*
ラズベリー 〔施設〕 (果実) 2006 年	2	SP:150	2 2 2	1 ^a 3 7	0.48 0.16 0.09	0.37 0.15 0.07	0.12 0.04 0.02	0.09 0.04 0.02*								0.46 0.19 0.09*
グアバ 〔露地〕 (葉) 2007 年	2	SP:200	3 3 3	14 21 28	0.6 0.6 0.5	0.6 0.5 0.35*	0.3 0.3 <0.2	0.25* 0.25* <0.2								0.85* 0.75* 0.55*
マンゴー 〔施設〕 (果実) 2007 年	2	SP:150	2 2 2	3 7 14	0.05 0.03 0.01	0.05 0.03 0.01*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01								0.06* 0.04* 0.02*
いちじく 〔露地〕 (果実) 2002 年	2	SP:150	1 1 1	1 3 7	0.06 0.03 <0.03	0.05 0.03* 0.03*	0.03 0.02 0.02	0.03* 0.03* 0.03*								0.08* 0.06* 0.06*
茶 〔露地〕 (浸出液) 1995 年	2	SC:200	2 2 2	2-3 ^a 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.035 <0.035 <0.035	<0.05 <0.05 <0.05	<0.035 <0.035 <0.035	<0.05 <0.05 <0.05	<0.035 <0.035 <0.035	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.07 <0.07 <0.07	
茶 〔露地〕 (荒茶) 1995 年	2	SC:200	2 2 2	2-3 ^a 7 14	1.55 0.64 0.06	1.28 0.33 0.05*	0.15 0.05 <0.05	0.14 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	0.41 <0.05 <0.05	0.26 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	1.42 0.38 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 ^a	3	0.83	0.80	0.14	0.14							0.94	
			4 ^a	5	0.48	0.46	0.08	0.07							0.53	
			4 ^a	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 ^a	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。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

① 貯蔵穀物－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－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	パン	0.081	0.018	0.096
		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
とうもろこし	2	白米	0.014	0.003*	0.017*
		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。

＜別紙 5：推定摂取量＞

農畜産物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		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。
- ・水稻、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 $0.473 \mu\text{g/g}$ 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 水稻における代謝運命：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 7 スピノサドの残留農薬安全性評価委員会からの要望事項に対する回答：ダウ・ケミカル日本株式会社、1998 年 4 月、未公表
- 8 茎葉処理後のキャベツにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 9 土壌処理後のキャベツにおける代謝運命：（財）残留農薬研究所、1996 年、未公表
- 10 茎葉処理後のかぶにおける代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 11 茎葉処理後のリンゴ果実における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 12 茎葉処理後のリンゴ葉における代謝運命：ダウ・エランコ、1995 年、未公表
- 13 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた湛水条件における土壌中分解試験：ダウ・アグロサイエンス環境化学研、2001 年、未公表
- 14 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた土壌中分解試験：ダウ・エランコ・ヨーロッパ、1994 年、未公表
- 15 スピノサドの土壌吸着性試験：（株）化学分析コンサルタント、1996 年、未公表
- 16 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた加水分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 17 ¹⁴C-標識 スピノサドを用いた水中光分解試験：ダウ・エランコ、1994 年、未公表
- 18 自然水中における光分解試験：ダウ・エランコ、1996 年、未公表
- 19 スピノサドの土壌残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、1995-2001 年、未公表
- 20 スピノサドの作物残留試験成績：残留農薬研究所他、1995-2001 年、未公表
- 21 スピノサドにおける薬理試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 22 ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 23 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：イーライリリー研究所、1992 年、未公表
- 24 ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 25 ファクター B（動植物中の代謝物・代謝物 B）のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP

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

- 45 細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996 年、未公表
- 46 チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 47 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 48 ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験（GLP 対応）：リリー研究所、1992 年、未公表
- 49 ファクターB（動植物中の代謝物・代謝物 B）細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 50 ファクターK（動植物中の代謝物・代謝物 K）細菌を用いた復帰変異原性（GLP 対応）：コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与によるスピンノサド A 及びスピンノサド D の毒性比較試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1994 年、未公表
- 52 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間投与及び回復試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1998 年、未公表
- 53 安全性評価資料概要（スピノサド）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2005 年、一部公表予定
- 54 スピノサドの作物残留性に関する試験成績：Dow Agrosciences、2004 年、未公表
- 55 食品健康影響評価について（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. ¹⁴C 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. ¹⁴C- 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. [¹⁴C] 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
- 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)

スピノサドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成29年12月13日～平成30年1月11日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 意見・情報の概要及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

意見・情報の概要	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
○食品安全委員会の専門委員の人員数の削減について ○人間と動物の食物消化の差異について ○動物実験について	いただきました政策提案は、本食品健康影響評価の審議結果案に関係しないと考えられましたので、一般的な食品安全委員会に対するご意見として承りました。