

府 食 第 390 号  
令和 7 年 6 月 4 日

内閣総理大臣  
石破 茂 殿

食品安全委員会  
委員長 山本 茂貴

### 食品健康影響評価の結果の通知について

令和 6 年 11 月 27 日付け消食基第 351 号をもって内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められたスピロジクロフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。  
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

スピロジクロフェンの許容一日摂取量を 0.013 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

# 農薬評価書

## スピロジクロフェン (第2版)

令和7年(2025年)6月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 物理的・化学的性状.....	9
8. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 土壌中動態試験.....	10
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	10
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	10
(3) 土壌吸着試験.....	11
(4) 安定性試験.....	11
2. 水中動態試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験①（緩衝液及び自然水）.....	11
(3) 水中光分解試験②.....	12
3. 土壌残留試験.....	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	13
(1) 植物代謝試験.....	13
(2) 作物残留試験.....	16
(3) 家畜代謝試験.....	17
5. 動物体内動態試験.....	18
(1) ラット.....	18
6. 急性毒性試験等.....	25
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	25
(2) 一般薬理試験.....	25

7. 亜急性毒性試験	27
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	28
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	29
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	31
9. 神経毒性試験	32
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	32
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	33
(3) 発達神経毒性試験① (ラット)	33
(4) 発達神経毒性試験② (ラット)	34
10. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
11. 遺伝毒性試験	37
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	38
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	38
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) <参考資料>	38
13. その他の試験	38
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度	38
(2) ラットにおけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度並びに副腎及び肝臓中の Chol 及び TG 測定	39
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度	39
(4) イヌにおける 8 週間混餌投与による Chol、ホルモン等への影響	39
(5) ラットにおける 19 週間混餌投与によるホルモン濃度への影響	40
(6) スピロジクロフェン及び代謝物 (M1 及び M4) の ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験	40
(7) スピロジクロフェン及び代謝物 (M1) のコレステロールエステラーゼ阻害作用 ( <i>in vitro</i> 試験)	41
(8) ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のステロイド産生に対する影響	41
(9) 精巣ミクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4)	

のデヒドロゲナーゼに対する影響 ( <i>in vitro</i> 試験) .....	42
(10) 精巣ミクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 のモノオキシゲナーゼに対する影響 ( <i>in vitro</i> 試験) .....	42
(11) ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響 ( <i>in vitro</i> 試験) .....	43
(12) 代謝物 M1 のラット精巣ミトコンドリア内の NADH 及び NADPH の量に対する影響 .....	43
(13) スピロジクロフェン投与マウスにおける肝薬物代謝酵素及びステロイド合成系遺伝子の発現への影響 .....	44
III. 安全性に係る試験の概要(代謝物) .....	45
1. 急性毒性試験等 .....	45
(1) 急性毒性試験 (経口投与、代謝物 M1、M9 及び M14) .....	45
2. 遺伝毒性試験 (代謝物 M1、M9 及び M14) .....	45
IV. 食品健康影響評価 .....	46
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	54
・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	55
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) .....	57
・ 別紙 4 : 作物残留試験 (海外) .....	66
・ 参照 .....	70

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

- 2003年 8月 28日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2009年 10月 9日 インポートトレランス設定の要請（きゅうり、トマト等）  
2010年 1月 25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0125第4号）、関係書類の接受（参照2～7）  
2010年 1月 28日 第318回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 11月 29日 第4回農薬専門調査会評価第二部会  
2012年 2月 24日 追加資料受理（参照8～10）  
2012年 2月 27日 第13回農薬専門調査会評価第二部会  
2012年 3月 2日 第81回農薬専門調査会幹事会  
2012年 3月 8日 第422回食品安全委員会（報告）  
2012年 3月 8日 から4月6日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2012年 4月 18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  
2012年 4月 19日 第428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11）  
2013年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照12）

### －第2版関係－

- 2024年 3月 11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：核果類及び仁果類（びわを除く）〕  
2024年 11月 27日 内閣総理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（消食基第351号）、関係書類の接受（参照13～16）  
2024年 12月 3日 第964回食品安全委員会（要請事項説明）  
2025年 3月 3日 第38回農薬第二専門調査会  
2025年 4月 15日 第980回食品安全委員会（報告）  
2025年 4月 16日 から5月15日まで 国民からの意見・情報の募集  
2025年 5月 26日 農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2025年 6月 3日 第985回食品安全委員会（報告）  
（6月4日付け内閣総理大臣へ通知）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）

見上 彪（委員長代理\*）

（2012年6月30日まで）

小泉直子（委員長）

熊谷 進（委員長代理\*）

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

(2024年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)  
頭金正博 (委員長代理 第三順位)  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

#### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
栞形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

### <食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

堀本政夫 (座長)	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦 (座長代理)	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折 大
稲見圭子	野村崇人	

### <第38回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

篠原厚子 (清泉女子大学人文科学研究所教授)

清家伸康 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門グループ長)

平塚 明 (東京薬科大学名誉教授)

森田 健 (独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官)

## 要 約

テトロン酸誘導体殺ダニ剤である「スピロジクロフェン」(CAS No. 148477-71-8) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版への改訂に当たっては、消費者庁から、作物残留試験(日本なし及びもも)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(オレンジ、レモン等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ)、動物体内動態(ラット)、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)、発がん性(マウス)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、発達神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、スピロジクロフェン投与による影響は、主に副腎(皮質空洞化)及び精巣(ライディッヒ細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発達神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄でライディッヒ細胞腫が、雌で子宮腺癌が増加、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、ラット及びマウスで認められた腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。2世代繁殖試験において、F<sub>1</sub>世代の雄に生殖器官の萎縮及び精子数減少など繁殖能への影響が認められた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をスピロジクロフェン(親化合物のみ)、畜産物中のばく露評価対象物質をスピロジクロフェン及びM1と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.38 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0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、スピロジクロフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺ダニ剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：スピロジクロフェン

英名：spirodiclofen (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.5]デカ-3-エン  
-4-イル=2,2-ジメチルブチラート

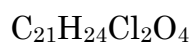
英名：3-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en  
-4-yl 2,2-dimethylbutyrate

#### CAS (No. 148477-71-8)

和名：3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.5]デカ-3-エン  
-4-イル=2,2-ジメチルブタノアート

英名：3-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en  
-4-yl 2,2-dimethylbutanoate

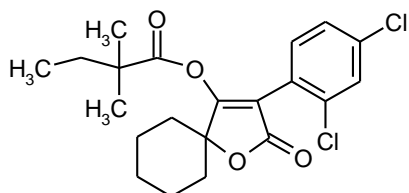
### 4. 分子式



### 5. 分子量

411.3

### 6. 構造式



## 7. 物理的・化学的性状

融点	: 94.8°C
沸点	: 測定不可 (375°Cで分解)
密度	: 1.29 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
蒸気圧	: 2.8×10 <sup>-7</sup> Pa (20°C) 6.5×10 <sup>-7</sup> Pa (25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 白色粉末、無臭
水溶解度	: 0.05 mg/L (20°C、pH 4)
オクタノール/水分配係数	: log P <sub>ow</sub> = 5.83 (20°C、pH 4)
解離定数	: 測定不可

## 8. 開発の経緯

スピロジクロフェンは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発された環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体でハダニに広範囲な活性を有する殺ダニ剤であり、作用機構は脂質生合成に参与するアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより殺ダニ活性を示すものと考えられている。

日本では 2003 年に初回農薬登録された。

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請 [適用拡大: 核果類及び仁果類 (びわを除く)] がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、スピロジクロフェンのジヒドロフラン環 3 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[dih- $^{14}\text{C}$ ]スピロジクロフェン」という。)又はシクロヘキシル環の 1 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[cyc- $^{14}\text{C}$ ]スピロジクロフェン」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)からスピロジクロフェンの濃度(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. 土壌中動態試験

#### (1) 好氣的土壌中動態試験①

[dih- $^{14}\text{C}$ ]スピロジクロフェンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については、表 1 に示されている。(参照 2、8、14)

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.11 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 360 日間インキュベート	砂壤土(米国)		5.3 日
0.53 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	砂壤土(米国)	M1、M14、M15、M16、M18、 $^{14}\text{CO}_2$	6.0 日
0.11 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	砂土(米国)		5.5 日
0.11 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	壤質砂土(ドイツ)	M1、M14、M15、M18、 $^{14}\text{CO}_2$	3.9 日
0.11 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	シルト(ドイツ)	M1、M14、M15、M16、M18、 $^{14}\text{CO}_2$	0.5 日

#### (2) 好氣的土壌中動態試験②

[cyc- $^{14}\text{C}$ ]スピロジクロフェンの好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 2 に示されている。(参照 2、8、14)

表 2 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.11 mg/kg 乾土、約 20°C、暗所、最長 119 日間インキュベート	砂壤土(米国)	M1、M14、M15、 $^{14}\text{CO}_2$	6.4 日

好氣的土壌中でのスピロジクロフェンの分解経路は、①スピロジクロフェンのエステル結合の開裂によるエノール体 M1 の生成、②M1 のジヒドロフラン環の酸化によるケトヒドロキシル体 M14 の生成、③M14 のフランオン環の開裂による M18 の生成、M14 から転位によるラクチド体 M16 を経た M18 の生

成又は M14 の還元体 M15 を経た M18 の生成、④M18 は最終的に CO<sub>2</sub> まで分解、であると考えられた。

### (3) 土壤吸着試験

スピロジクロフェンの吸着係数  $K_{oc}$  は、31,000~238,000 で、土壤中での移動性は低いと考えられた。一方で、土壤中の主要代謝物は M1、M14、M15 及び M18 で、土壤中で移動すると推察された。(参照 4、5)

### (4) 安定性試験

土壤吸脱着試験条件下において、溶媒（塩化カルシウムとの相互作用）、試験容器壁面への吸着、試験系の微生物及び土壌[砂壤土（ドイツ）及びシルト質壤土（ドイツ）]がスピロジクロフェンの分解に関与するか検討された。

スピロジクロフェンの分解に溶媒の影響はほとんどなく、土壤中では微生物の有無にかかわらず速やかに分解されたことから、試験容器壁面の効果を否定することは出来ないと考えられた。加水分解試験 [2.(1)] でスピロジクロフェンはアルカリ条件下で不安定であることが確認されたことから、溶液中の pH も分解の要因のひとつと推察された。(参照 2、8)

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、4~6、8、14)

表 3 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	供試緩衝液	認められた分解物	半減期	
			25°C	20°C <sup>a</sup>
約 0.025 mg/L、25°C、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 4 (滅菌酢酸緩衝液)	M1	63.6 日	120 日
	pH 7 (滅菌トリス緩衝液)		30.8 日	52.1 日
	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)		1.9 日	2.5 日

<sup>a</sup>: 25°C 及び 50°C (予備試験) の結果をアレニウスの式に代入し、外挿して求めた。

スピロジクロフェンはエステルの開裂によりエノール体 M1 を生成する経路で加水分解すると考えられた。

### (2) 水中光分解試験① (緩衝液及び自然水)

[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェン又は[cyc-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 4 に示されている。(参照 2、8、14)

表 4 水中光分解試験①の概要及び結果

試験条件		供試水	認められた分解物		推定半減期 <sup>a</sup>
[dih- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：925 W/m <sup>2</sup> )、最長 19 日間照射	滅菌酢酸緩衝液 (pH 4)	光照射区	M1、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 、揮発性有機物質	28.8 日 (270 日)
			暗所対照区 <sup>b</sup>	M1	—
[dih- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：1,090 W/m <sup>2</sup> )、最長 18 日間照射		光照射区 <sup>b</sup>	M1	23.1 日 (260 日)
			暗所対照区 <sup>b</sup>		105 日
[cyc- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：1,090 W/m <sup>2</sup> )、最長 17 日間照射		光照射区	M1、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 、揮発性有機物質	99.4 日 (1,100 日)
			暗所対照区 <sup>b</sup>	M1	365 日
[dih- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、暗所、キセノン光(668 W/m <sup>2</sup> )、最長 12 日間照射	光照射区	M1、M19	10.8 日 (73 日)	
		暗所対照区 <sup>b</sup>	M1	37 日	
[dih- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、暗所、キセノン光(712 W/m <sup>2</sup> )、最長 19 日間照射	滅菌自然水[河川水(ドイツ、pH 8.05)]	光照射区 <sup>c</sup>	M1、M19、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	20.7 日 (149 日)
			暗所対照区 <sup>c</sup>	M1、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	30 日
[dih- <sup>14</sup> C]スピロジクロフェン	約 0.025 mg/L、25±1℃、暗所、キセノン光(782 W/m <sup>2</sup> )、最長 19 日間照射 <sup>d</sup>		光照射区	M1、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 、揮発性有機物質	21.3 日 (168 日)
			暗所対照区		15 日

—：ソーダ石灰の落下による加水分解のため、算出されなかった。

a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値。

b：揮発性有機物質及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の捕集は実施されなかった。

c：揮発性有機物質の捕集は実施されなかった。

d：光照射中の揮発性有機物質に関する情報を得るため、補足試験として実施された。

スピロジクロフェンは、水中で光分解され、M1 及び M19 を生成し、最終的に CO<sub>2</sub> まで分解されると推定された。

### (3) 水中光分解試験②

スピロジクロフェンの水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、光照射区で 13.7 日、自然環境中換算で 43.8 日 (Phoenix、米国) 及び 61.6 日 (Edmonton、カナダ) であった。(参照 5)

### 3. 土壌残留試験

スピロジクロフェン及び分解物 (M1、M14、M15 及び M18) を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 5 に示されている。(参照 2、8、14)

表5 土壌残留試験の概要及び結果

試験		濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期	
				スピロジクロフェン	スピロジクロフェン+分解物
容器内試験	畑水分状態	1.5 mg/kg	洪積土・埴壤土 (福島)	5.5 日	9.0 日
			火山灰土・軽埴土 (茨城)	4.9 日	8.7 日
ほ場試験	畑地	1,200 g ai/ha	洪積土・埴壤土 (福島)	7.0 日	13.7 日
			火山灰土・軽埴土 (茨城)	1.7 日	3.3 日

a : 容器内試験では原体、ほ場試験ではフロアブル剤を使用。

#### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

##### (1) 植物代謝試験

##### ① オレンジ

着果早期のオレンジ (品種 : Navelina iniasel) に、フロアブル製剤に調製した [dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを、14 mg ai/樹で樹全体に散布し、処理 160 日後に収穫した果実を用い、植物代謝試験が実施された。

果皮中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 6 に示されている。

全果実中総残留放射能の 91.8%TRR (0.066 mg/kg) が果皮、8.3%TRR (0.006 mg/kg) が果肉に存在した。

残留放射能の主要成分は、未変化のスピロジクロフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 2、4、8、14)

表6 果皮中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料		総残留放射能濃度 (mg/kg)	スピロジクロフェン	代謝物
表面洗浄液		0.022	30.0	—
抽出液	有機相	0.012	1.7	M3e(2.0)、M9(1.7)、M1(1.4)、M12(0.8)、M4e(0.5)、M13(0.4)
	水相	0.028	2.5	M9(7.4)、M13(5.7)、M10(0.8)
未抽出物		<0.01		

/: 測定せず、—: 未検出

##### ② レモン

レモン樹 (品種 : Eureka) に、フロアブル製剤に調製した [dih-<sup>14</sup>C]スピロジク

ロフェンを、8.51 又は 2.83 mg ai/樹で散布（通常の 1.5 倍濃度処理）し、処理 21 日後に収穫した果実を用い植物代謝試験が実施された。

果皮中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

レモン果実の総残留放射能濃度は 0.263 mg/kg で、果皮に 99.8%TRR とほとんどの放射能が存在した。果肉中の放射能濃度は 0.001 mg/kg 未満 (0.1%TRR) であった。残留放射能のほとんどが果皮表面に存在しており、主要成分は、未変化のスピロジクロフェンであった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、4、8、14）

表 7 果皮中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料		総残留放射能濃度 (mg/kg)	スピロジクロフェン	代謝物
表面洗浄液		0.164	60.9	M1(1.3)
抽出液	有機相	0.065	14.1	M3e(2.3)、M1(0.8)、M9(0.8)、M4e(0.5)、M12(0.5)
	水相	0.030	0.3	M9(2.1)、M13(1.6)、M10(0.5)
未抽出物 <sup>a</sup>		0.004		

/: 測定せず、a: 果皮と果肉の合計

### ③ りんご

着果後のりんご（品種：ゴールドデンデリシャス）に、フロアブル製剤に調製した[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを、収穫 84 又は 23 日前（早期処理又は晩期処理）に 49.3 又は 49.1 mg ai/樹で樹全体に散布（通常処理量の約 0.9 倍）し、成熟期に収穫した果実及び葉を試料として、植物代謝試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

総残留放射能の 82.8%TRR~98.0%TRR が果実表面（表面洗浄液中）に未変化のスピロジクロフェンとして存在していた。果実抽出液中の主要成分は未変化のスピロジクロフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

葉においても表面洗浄液及び抽出液中のほとんどが未変化のスピロジクロフェンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、4、8、14）

表 8 各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	試料内分布	総残留放射能濃度 (mg/kg)	スピロジクロフェン	代謝物	
早期	果実	0.390	表面洗浄液	0.323	82.8	—	
			抽出液	有機相	0.040	6.56	M11(0.99)、M13(0.47)、M1(0.36)、M4e(0.09)
				水相	0.023	—	M13(4.00)
			未抽出物	0.004			
晚期	果実	0.85	表面洗浄液	0.837	98.0	—	
			抽出液	有機相	0.013	1.45	M1(0.05)、M11(0.05)、M13(0.01)
				水相	0.002	0.22	—
			未抽出物	<0.001	0.07		
	葉	59.7	表面洗浄液	57.8	96.7	—	
			抽出液	1.94	2.15	M13(0.42)	
未抽出物			0.06				

/: 測定せず、—: 未検出

#### ④ ぶどう

着果期（早期処理）又は収穫 3 週間前（晚期処理）のぶどう（品種：Mueller Thurgau）にフロアブル製剤に調製した[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを約 26.9 mg ai/樹（通常処理量）で散布し、早期処理は処理 64 日後、晚期処理は処理 21 日後に収穫した果実を試料として、植物代謝試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

総残留放射能の 56.8%TRR～95.8%TRR が果実表面（表面洗浄液中）に未変化のスピロジクロフェンとして存在していた。2.4%TRR～33.2%TRR が果実抽出液に存在し、代謝物 M13 が 12.2%TRR (0.14 mg/kg) 認められたほかは 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、4、8、14）

表 9 各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	スピロジクロフェン	代謝物	
早期	1.12	表面洗浄液	0.64	56.8	—	
		抽出液	有機相	0.10	0.8	M3e(2.6)、M9(1.5)、M1(0.5)、M4e(0.4)
			水相	0.37	—	M13(12.2)、M10(7.9)、M9(5.7)
		未抽出物	0.01	—	—	
晚期	1.90	表面洗浄液	1.82	95.8	—	
		抽出液	有機相	0.03	0.6	M3e(0.3)、M9(0.2)、M1(0.1)、M4e(<0.01)
			水相	0.05	—	M9(0.9)、M13(0.9)、M10(0.6)
		未抽出物	<0.01	—	—	

/: 測定せず、—: 未検出

### ⑤ グレープフルーツ

グレープフルーツ（品種：Citrus paradise Macf.）にフロアブル製剤に調製した[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを、収穫 85 日前に、結実した果実の上方又は下方の 3 枚の葉に約 0.17 mg ai/葉（ほ場での推奨処理量の 1.5 倍）で塗布し、成熟期果実及び各果実に対応する処理葉を各 3 枚採取し、葉から果実への放射能の移行を検討する植物代謝試験が実施された。

99.9%TRR が処理した 3 枚の葉中に分布し、果実中の放射能は 0.09%TRR (0.01 mg/kg 未満) と僅かであったことから、葉から果実への放射能の移行はほとんどないと考えられた。果実中の放射能のうち、果肉に 0.04%TRR、果皮に 0.03%TRR、表面洗浄液中に 0.01%TRR 未満が存在した。17.0%TRR が葉から揮発により失われたと考えられた。（参照 2、4、8、14）

スピロジクロフェンのオレンジ、レモン、りんご及びぶどう中での代謝経路は、①スピロジクロフェンのエステル結合の開裂によるエノール体 M1 の生成、②M1 のシクロヘキシル環の 3 位若しくは 4 位の水酸化による M3 若しくは M4 の生成、又は M1 のテトロン酸のジヒドロフラン環構造が開裂した開環のマンデル酸シクロヘキシルエステル中間体 M8 の生成、③M8 の水酸化による M9 若しくは炭水化物との抱合による M10 の生成、又は M8 が更に分解して遊離のマンデル酸 M12 を生じ、続いてグリコシル化による M13 の生成であると考えられた。

### (2) 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、スピロジクロフェン並びに代謝物 M9、M12 及び

M13 (代謝物は国内のみ) を分析対象化合物とした作物残留試験 (国内及び海外) が実施された。

結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

国内で実施された試験におけるスピロジクロフェンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫された茶 (荒茶) の 73.6 mg/kg であった。また、代謝物 M9 はいずれも 0.04 mg/kg 未満、代謝物 M12 及び M13 の合計値の最大残留値は散布 28 日後に収穫された温州みかん (果皮) の 0.76 mg/kg であった。

海外で実施された試験におけるスピロジクロフェンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫されたとうがらし (葉) の 68.9 mg/kg であった。(参照 2、8、10、14~16)

### (3) 家畜代謝試験

#### ① ヤギ (原体)

泌乳ヤギ (品種及び匹数不明) に [dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを 3 日間混餌投与 (原体 : 252 ppm、10.7 mg/kg 体重に相当、理論最大摂取量の 114 倍) して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁及び最終投与 6 時間後の組織中残留放射能濃度並びに代謝物は表 10 に示されている。

血中濃度は、初回投与 8 時間後までに 0.016~0.074 µg/g で推移し、C<sub>max</sub> は投与 24 時間後の 0.382 µg/g であった。

糞中へ 20.0% TAR、尿中へ 12.4% TAR が排泄され、主に糞中に排泄された。

最終投与 6 時間後に 38.6% TAR が胃腸管に残留していた。

乳汁及び可食部から 0.25% TAR が回収された。

各試料の残留放射能中に未変化のスピロジクロフェンは認められず、主要成分として代謝物 M1 が 80% TRR 以上 (筋肉 : 0.057 µg/g、脂肪 : 0.121 µg/g、腎臓 2.78 µg/g、肝臓 0.633 µg/g、乳汁 : 0.097 µg/g) 認められた。(参照 4、6)

表 10 乳汁及び最終投与 6 時間後の組織中残留放射能濃度並びに代謝物

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	スピロジクロフェン (µg/g)	代謝物 (%TRR)
筋肉	0.068	n.d.	M1(83.8)
脂肪	0.143	n.d.	M1(84.6)
腎臓	2.92	n.d.	M1(95.4)、M4(2.2)
肝臓	0.784	n.d.	M1(80.7)、M4(1.9)
乳汁 <sup>a</sup>	朝	n.d.	M1(81.6)、M4(8.7)
	夕	n.d.	M1(85.8)、M4(6.2)

n.d. : 検出限界未満、<sup>a</sup> : 1 日 2 回 (朝及び夕) 採取

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹又は雄 4 匹<sup>1)</sup> に[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを 2 mg/kg 体重（以下 [5.] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [5.] において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを低用量で単回経口投与（以下 [5.] において「反復投与」という。）して、血中濃度推移について検討された。

また、Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に約 15 週間の混餌投与（原体：50 及び 2,500 ppm、以下 [5.] において「混餌投与」という。）を行った後、[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血漿中放射能濃度は、単回、反復又は混餌投与群のいずれにおいても同様の推移を示した。混餌投与群の薬物動態学的パラメータは、単回投与群とほぼ同様であり、混餌投与が吸収、分布及び消失へ与える影響は小さいと考えられた。（参照 2、4、8、14）

表 11 薬物動態学的パラメータ

群	単回投与		反復投与	混餌投与				
				50 ppm		2,500 ppm <sup>a</sup>		
投与量 (mg/kg 体重)	2		100	2				
性別	雄	雌	雄	雄	雌	雄	雌	
T <sub>max</sub> (hr)	3.00	3.00	8.00	4.00	2.09	3.24	1.63	1.73
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.66	2.11	51.3	2.12	4.00	4.00	3.00	8.00
T <sub>1/2</sub> (hr)	0.92	0.32	0.54	0.05	0.84	0.68	0.57	1.29
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·µg/mL)	36.7	23.7	773	21.2	28.9	35.1	18.9	20.9

注：低用量単回投与群の雌雄及び混餌投与群は 1 コンパートメントモデル、高用量単回投与群の雄及び反復投与群は 2 コンパートメントモデルにあてはめた。

<sup>a</sup>：1 匹除外したため、一群雌雄各 3 匹

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5. (1)④c.] で得られた投与後 24 時間の胆汁、尿及び投与

<sup>1</sup> 低用量投与群：一群雌雄各 4 匹、高用量及び反復投与群：雄 4 匹

24 時間後の胃腸管を除く動物体中放射能の合計から、雄の吸収率は少なくとも 62.4%と算出された。(参照 2、4、8、14)

## ② 分布

### a. 分布-1

血中濃度推移試験 [5.(1)①] の低用量単回及び反復投与群の投与 48 時間後並びに高用量群の投与 168 時間後に、血液及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

低用量単回及び反復投与群では、検出された放射能は僅かで肝臓で 0.050 µg/g 未満、腎臓で 0.020 µg/g 未満、血漿で 0.015 µg/g 以下であった。

高用量群においては、投与 168 時間後の組織中残留放射能は全て検出限界未満であった。(参照 2、4、8、14)

### b. 分布-2

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを低用量で単回経口投与し、投与後 3、6 及び 24 時間の血液及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

投与 3、6 及び 24 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

血漿中よりも高い放射能分布が認められた組織は肝臓及び腎臓であった。(参照 2、8、14)

表 12 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	試料採取(投与後時間)		
	3	6	24
雄	肝臓(13.44)、血漿(4.47)	肝臓(8.42)、血漿(3.47)	肝臓(0.70)、腎臓(0.33)、血漿(0.24)
雌	肝臓(9.45)、腎臓(4.83)、血漿(3.77)	肝臓(7.26)、腎臓(3.80)、血漿(2.82)	肝臓(0.04)、腎臓(0.05)、血漿(0.02)

### c. 分布-3

Wistar ラット (各と殺時間で雌雄各 1 匹) に[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを 3 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 48 時間後までの全身オートラジオグラフィー及びその定量的解析による体内分布が検討された。

定量的全身オートラジオグラフィーによる主要組織の残留放射能濃度は表 13 に示されている。

全身オートラジオグラフィーでは、経口投与された[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンは、投与 1 時間後まで完全には吸収されなかったが、吸収された放射能は速やかに全身に分布し、投与 4 時間後には、より高い放射能が腸の内容物や膀胱で観

察されたことから、尿及び糞中への排泄が開始されたことが示唆された。投与 24 時間後には、総残留放射能は顕著に減少したが、肝臓、腎臓、膀胱、腸管及び糞中への分布が認められた。(参照 2、4、8、14)

表 13 定量的全身オートラジオグラフィによる主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

性別	試料採取(投与後時間)		
	4	8	48
雄	肝臓(5.54)、小腸(3.82)、膀胱(3.72)、褐色脂肪(2.70)、腎皮質(2.29)、血液(1.52)、副腎(1.02)、精巣上体尾部(0.199)、精巣(0.171)、精巣上体頭部(0.162)	膀胱(6.46)、肝臓(5.46)、歯根(4.01)、小腸(3.00)、褐色脂肪(1.67)、腎皮質(1.56)、血液(1.28)、腎髄質(0.882)、副腎(0.825)、精巣上体尾部(0.226)、精巣上体頭部(0.204)、精巣(0.139)	全ての組織で n.q.又は n.d.
雌	膀胱(7.43)、腎髄質(1.84)、肝臓(1.74)、腎盂(0.917)、腎皮質(0.615)、血液(0.427)、副腎(0.373)、子宮(0.241)	膀胱(6.48)、腎髄質(2.93)、肝臓(2.83)、腎盂(1.04)、腎皮質(0.886)、血液(0.657)、副腎(0.550)、子宮(0.264)	全ての組織で n.d.

n.q.: 定量限界未満、n.d.: 検出限界未満

### ③ 代謝

#### a. 代謝-1

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a. 及び b.] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [5.(1)④c.] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 14 に示されている。

尿中に未変化のスピロジクロフェンは検出されず、尿中の主要代謝物として M1、M3e、M4e、M3a、M4a 等が認められた。雄では代謝物 M1 の水酸化反応が雌よりも早いと推察された。糞中には僅かに親化合物が検出されたほかに、主要代謝物として M1、M3e 及び M4e が認められた。尿中の微量代謝物である M3 の酸化体の M5 並びに脱水体の M6 及び M7 は糞中には認められなかった。また、糞中排泄に性差は認められなかった。混餌投与群の糞尿中に認められた代謝物は、単回投与群とほぼ同様であったことから、混餌による代謝への影響は認められなかった。胆汁中の主要代謝物として M1、M3、M4 に加えて M20 が認められた。

スピロジクロフェンのラットにおける主要代謝経路は、エノール体 M1 が生成した後、シクロヘキシル環の 3 位又は 4 位が水酸化し M3 及び M4 が生じ、更に水酸化エノール体は M5、M6 及び M7 に変換すると考えられた。(参照 2、4、

表 14 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	群	性別	試料 <sup>a</sup>	スピロ ジクロフェン	代謝物
1	単回 投与	雄	尿	n.d.	M4e(13.6)、M3e(4.77)、M4a(3.35)
			糞	0.67	M1(15.1)、M4e(7.20)、M8(2.14)、 M3e(0.75)、M3a(0.35)、M2e(0.26)
			胆汁	n.d.	M3e(4.05)、M20(3.40)、M4e(0.96)、 M4a(0.49)
2		雄	尿	n.d.	M3e(26.0~28.4)、M4e(13.3~14.8)、 M4a(6.05~6.65)、M1(2.14~3.33)
			糞	1.83~4.26	M1(4.51~7.00)、M4e(2.73~4.90)、 M3e(2.44~3.17)、M8(2.45~2.94)
		雌	尿	n.d.	M1(53.4)、M4e(8.63)、M3e(4.34)、 M4a(2.61)、M3a(1.25)
			糞	0.66	M4e(7.40)、M1(4.77)、M8(1.33)、 M3e(1.05)
100		雄	尿	n.d.	M3e(12.6)、M4e(7.68)、M1(5.59)、 M4a(3.38)
			糞	16.0	M1(16.3)、M8(7.55)、M3e(1.72)、 M4e(1.59)
2	反復 投与	雄	尿	n.d.	M3e(30.3)、M4e(15.3)、M4a(5.75)、 M3a(4.94)、M1(4.93)
			糞	2.32	M4e(5.85)、M1(3.75)、M3e(3.02)、 M8(1.64)
2	混餌 投与 <sup>b</sup>	雄	尿	n.d.	M3e(34.4)、M4e(17.5)、M4a(6.83)、 M1(4.88)、M2e(0.66)
			糞	3.48	M4e(4.39)、U3(3.96)、M1(3.66)、 M3e(1.98)、M18(1.76)
		雌	尿	n.d.	M1(52.4)、M4e(9.63)、M3e(4.54)、 M4a(3.17)、M3a(1.42)
			糞	0.38	M4e(7.71)、U3(1.78)、M17(1.61)、 M1(1.33)、M3a(0.92)
	2,500 ppm	雄	尿	n.d.	M3e(23.0)、M4e(16.9)、M4a(6.77)、 M1(5.41)、M3a(5.02)
			糞	5.43	M4e(8.95)、M1(4.61)、M3e(3.85)、 M3a(1.19)、M4a(0.85)
		雌	尿	n.d.	M1(39.7)、M4e(7.09)、M3e(3.51)、 M4a(2.90)、M3a(1.81)
			糞	13.5	M1(4.54)、M4e(4.43)、M8(0.74)、 M3e(0.56)、M3a(0.52)、M4a(0.32)

n.d. : 検出限界未満

<sup>a</sup> : 1 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後、その他の群では投与 48 時間後に採取<sup>b</sup> : 約 15 週間の混餌 (原体 : 50 及び 2,500 ppm) 投与を行った後、[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを低用量で単回経口投与

## b. 代謝-2

体内分布試験 [ 5.(1)②b. ] で得られた投与 24 時間後の血漿、肝臓及び腎臓並びに投与後 24 時間の尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、血漿、肝臓及び腎臓中における代謝物は表 15 に示されている。いずれの試料中にも未変化のスピロジクロフェンは認められなかった。

尿、血漿、肝臓及び腎臓中に検出された主要代謝物は、エノール体 M1 及び水酸化エノール体 M4e、M3a、M3e 及び M4a であった。尿以外の試料中の主要代謝物は M1 であり、雌の血漿中には M1 のみが検出された。M1 は肝臓で最も多く、エノール体は水酸化されて M4e、M3a、M3e 及び M4a に変換後、尿へ排泄されると考えられた。雄は雌よりも代謝反応が早いことから水酸化エノール体への反応が早いと考えられ、肝臓、及び腎臓中の水酸化エノール体濃度は、雄が雌よりも高かった。(参照 2、8、14)

表 15 尿、血漿、肝臓及び腎臓中における代謝物 (%TAR 又は µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後 時間	性別	試料	代謝物 <sup>a</sup>
2	3	雄	尿	M4e(1.67)、M3e(0.08)、M3a(0.06)、M4a(0.03)、M1(n.d.)
			血漿	M1(3.34)、M4a(0.456)、M3e(0.352)、M4e(0.160)、M3a(0.069)
			肝臓	M1(10.5)、M3e(1.39)、M3a(0.428)、M4a(0.299)、M4e(0.262)
			腎臓	M1(2.12)、M3e(0.694)、M4e(0.294)、M3a(0.101)、M4a(0.099)
		雌	尿	M4e(2.47)、M1(1.49)、M3e(0.46)、M3a(0.41)、M4a(0.19)
			血漿	M1(3.77)
			肝臓	M1(9.18)、M3e(0.108)、M4a(0.071)、M4e(0.050)、M3a(0.025)
			腎臓	M1(4.37)、M4e(0.218)、M3e(0.122)、M4a(0.075)、M3a(0.038)
	6	雄	尿	M4e(9.47)、M3e(6.46)、M4a(1.77)、M3a(1.20)、M1(0.97)
			血漿	M1(2.60)、M4a(0.378)、M3e(0.196)、M3a(0.175)、M4e(0.118)
			肝臓	M1(6.71)、M3e(0.948)、M3a(0.266)、M4a(0.203)、M4e(0.097)
			腎臓	M1(1.66)、M3e(0.532)、M4e(0.130)、M3a(0.097)、M4a(0.073)
雌		尿	M1(22.3)、M4e(7.00)、M3e(2.67)、M3a(1.27)、M4a(1.13)	
		血漿	M1(2.82)	
		肝臓	M1(7.09)、M3e(0.091)、M4a(0.062)	
		腎臓	M1(3.68)、M3e(0.055)、M4e(0.048)、M4a(0.018)	
24	雄	尿	M3e(24.2)、M4e(18.2)、M4a(7.08)、M3a(3.23)、M1(1.55)	
		血漿	M1(0.123)	
		肝臓	M1(0.398)、M3e(0.196)、M4e(0.066)、M4a(0.023)	
		腎臓	M3e(0.137)、M1(0.129)、M3a(0.031)、M4e(0.010)、M4a(0.010)	
	雌	尿	M1(56.2)、M4e(9.47)、M3e(4.13)、M4a(2.56)、M3a(1.68)	
		血漿	M1(0.024)	
		肝臓	M1(0.042)	
		腎臓	M1(0.044)	

n.d. : 検出限界未満

<sup>a</sup> : 尿中の代謝物量は%TAR、それ以外はスピロジクロフェンに換算した µg/g で示した。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄 (単回及び反復投与)

血中濃度推移試験 [ 5. (1) ①a. ] の単回及び反復投与で投与後 168 時間の尿

及び糞が採取され、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄された。低用量投与群では主に尿中に排泄されたが、高用量投与群では糞中排泄率が尿中よりも高く、高用量では消化管からの吸収が不完全であると考えられた。

低用量単回投与群の雄から投与後 48 時間の呼気が採取されたが、呼気中への排泄は 0.05%TAR であった。（参照 2、4、8、14）

表 16 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

群	単回投与		反復投与	
	2		100	2
投与量(mg/kg 体重)			100	2
性別	雄	雌	雄	雄
尿	62.1	74.2	34.6	66.6
糞	30.9	23.3	61.0	27.6
合計	93.0	97.5	95.6	94.2

#### b. 尿及び糞中排泄（混餌投与）

血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] の混餌投与での投与後 48 時間の尿及び糞が採取され、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 17 に示されている。

投与後 48 時間で 92%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、体内残留放射能濃度は低く、混餌投与の排泄への影響はないと考えられた。（参照 2、4、8、14）

表 17 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

群	混餌投与 <sup>a</sup>			
	50 ppm		2,500 ppm	
性別	雄	雌	雄	雄
尿	72.0	74.7	61.4	56.4
糞	30.6	21.6	30.8	27.6
胃腸管を除く動物体	0.264	0.184	0.620	0.914
胃腸管	0.238	0.488	1.378	0.947
合計	103	97.0	94.2	85.9

<sup>a</sup> : 約 15 週間の混餌投与（原体：50 及び 2,500 ppm）を行った後、[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを低用量で単回経口投与

#### c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 6 匹）に[dih-<sup>14</sup>C]スピロジクロフェンを 1 mg/kg 体重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、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 18 に示されている。（参照 2、4、8、14）

表 18 投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

試料	排泄率又は組織残留率
尿	24.3
糞	31.3
胆汁	11.9
胃腸管を除く動物体	26.2
胃腸管	13.3
合計	107

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験 (経口投与)

スピロジクロフェン (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験 (経口投与) が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 2、4、6、8、14)

表 19 急性毒性試験結果概要 (経口投与、原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 3 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	ICR マウス <sup>b</sup> 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

<sup>a</sup>: 毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

<sup>b</sup>: 溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

### (2) 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 20 に示されている。(参照 2、8、14)

表 20 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 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	雄 : 800 雌 : 320	雄 : 2,000 雌 : 800	2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄、800 mg/kg 体重以上投与群の雌で認知力、運動性、運動失調、筋緊張、反射及び自律神経系の項目に抑制性の徴候及び死亡
	一般状態	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	睡眠時間 延長 ヘキソバル ビタール睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	800	2,000	2,000 mg/kg 体重群以上で死亡及び睡眠時間の延長
	体温	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸循環器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	小腸炭末 輸送	ICR マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000, 5,000 (腹腔内)	128	320	320 及び 800mg/kg 体重投与群で促進。 5,000mg/kg 体重投与群で抑制
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
腎臓	腎機能	SD ラット	雄 5	0, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

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
血液	溶血及び 血液凝固	SD ラット	雄 5	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

注：検体は 1%Tween80 に懸濁して用いた。 —：最小作用量は設定できなかった。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500、2,500 及び 12,500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.6	32.1	167	851
	雌	8.1	47.1	215	996

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で副腎皮質細胞質の小空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (32.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、4～6、8、14）

（副腎皮質の空胞形成に関しては[13. (1)～(13)]を参照）

表 22 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
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 日以降)</li> <li>・ WBC、PLT 減少</li> <li>・ ALT、AST 及び TSH 増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞質の大小不同空胞化</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 日以降)</li> <li>・ WBC 減少</li> <li>・ ALT、AST 及び RBC 増加</li> <li>・ Chol、MCV、MCH 減少</li> <li>・ 副腎絶対重量及び比重量増加</li> <li>・ 脾臓絶対重量及び比重量減少</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PTT 延長及び ALP 増加</li> <li>・ Chol 及び TG 減少</li> <li>・ 副腎皮質細胞質の小空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PTT 延長、ALP 及び TSH 増加</li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質細胞質の小空胞化</li> <li>・ TG 減少</li> </ul>
100 ppm		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）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000、及び 10,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄でライディッチ細胞の肥大、雌で副腎皮質の細胞質空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100 ppm（雄：15 mg/kg 体重/日、雌：30 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 4～6）

（副腎皮質の空胞形成及び雄生殖器への影響に関しては [13. (1)～(13)] を参照）

表 23 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>門脈周囲性肝細胞質空胞化</li> <li>副腎皮質細胞質空胞化</li> <li>腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chol 低下</li> <li>門脈周囲性肝細胞質空胞化</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>ライディッチ細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質細胞質空胞化</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (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）を用いた混餌投与（原体：0、200、630 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	630 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.7	26.6	84.7
	雌	8.4	28.0	81.0

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

630 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht の低下が認められたが、軽微な変化であり、1 年間慢性毒性試験（イヌ） [8. (1)] の 600 ppm 投与群では同様の所見は認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

2,000 ppm 投与群の雄で O-DEM 及び P450 増加、雌で EH 増加、630 ppm 以上投与群の雌雄で N-DEM 増加、雌で P450 増加、200 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD 及び ALD 増加、雌で O-DEM 増加が認められたが、薬物代謝酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、630 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で副腎皮質束状帯空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (7.7

mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm 未満 (8.4 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、4、5、8、14)

(副腎皮質の空胞形成及び雄生殖器への影響に関しては [13. (1)~(13)] を参照)

表 25 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST、ALT、ALP 及び GDH 増加</li> <li>• 肝比重量増加</li> <li>• 胸腺絶対及び比重量低下</li> <li>• 前立腺の未成熟</li> <li>• 副腎単核細胞浸潤</li> <li>• 精巣上皮細胞変性(2 例)<sup>§</sup></li> <li>• 精巣上体無精子症(2 例)<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST、ALP 及び EH 増加</li> <li>• 肝細胞質好酸化、炎症性細胞浸潤</li> <li>• 副腎単核細胞浸潤</li> <li>• 肝細胞壊死(1 例)<sup>§</sup></li> <li>• 胸腺皮質の萎縮(1 例)<sup>§</sup></li> </ul>
630 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重増加抑制(投与 3 週以降)<sup>§</sup></li> <li>• 副腎皮質束状帯空胞化</li> <li>• 肝臓及び副腎絶対重量増加</li> <li>• 前立腺絶対重量減少<sup>§</sup></li> <li>• 精巣のライディッヒ細胞空胞化(2 例)及び肥大(2 例)<sup>§</sup></li> <li>• 精巣上体精子減少症(2 例)<sup>§</sup></li> <li>• 前立腺の未成熟(1 例)<sup>§</sup></li> <li>• 胸腺皮質の萎縮(1 例)<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重増加抑制(投与 1 週以降)<sup>§</sup></li> <li>• 副腎皮質束状帯空胞化</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	• 副腎皮質束状帯空胞化 <sup>§</sup> (2 例)

<sup>§</sup>: 統計学的有意差なし

## 8. 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) を用いた混餌投与 (原体: 0、20、50、150、500/600<sup>2</sup> ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	150 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.56	1.38	4.33	16.1
	雌	0.59	1.52	4.74	17.7

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

600 ppm 投与群の雌雄で O-DEM の増加、同群雌で N-DEM 及び P450 の増加、150 ppm 以上投与群の雄で N-DEM の増加が認められたが、薬物代謝

<sup>2</sup> 投与開始時は 500 ppm であったが、試験開始 4 週後に 600 ppm に増量した。

酵素誘導による変化であり毒性影響とは考えられなかった。

150 ppm 投与群の雄で精巣の絶対及び比重量増加が認められたが、同群では病理組織学的変化は認められなかったことから、検体投与による毒性影響ではないと判断した。本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で副腎皮質束状帯空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 1.38 mg/kg 体重/日、雌: 1.52 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4~6、8、14)

(副腎皮質の空胞形成及び雄生殖器への影響に関しては [13. (1)] を参照)

表 27 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
600 ppm	・精巣の絶対重量及び比重量の増加 ・ライディッヒ細胞空胞化	
150 ppm 以上	・副腎皮質束状帯空胞化	・副腎皮質束状帯空胞化 <sup>§</sup>
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差なし

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット [本試験群: 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群: 一群雌雄各 10 匹 (12 か月後に中間と殺)] を用いた混餌投与 (原体: 0、50、100、350 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、本試験群の雌雄各 10 匹 (衛星群) を用い、投与 77 週間後に FOB が実施された。

表 28 2年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	350 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.04	4.11	14.7	110
	雌	2.87	5.93	19.9	153

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) を表 29 に、投与に関連して増加した腫瘍の発生頻度を表 30 に示した。

2,500 ppm 投与群の雄で T<sub>4</sub> 増加、同群雌で TSH 増加が認められたが、軽微な変化であり、これらのホルモンに関連すると考えられる異常が甲状腺ろ胞上皮細胞に認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

腫瘍性病変では、2,500 ppm 投与群の雄でライディッヒ細胞腫が、雌で子宮腺癌の統計学的に有意な増加が認められた。

投与 77 週間後の FOB では検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において 2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄: 14.7 mg/kg 体重/日、雌: 19.9 mg/kg

体重) であると考えられた。(参照 2、4~6、8、14)

(副腎皮質の空胞形成、雄生殖器への影響及び子宮癌の腫瘍発生メカニズムに関しては [13. (1)~(13)] を参照)

表 29 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(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・空腸上皮細胞空胞形成</li> <li>・副腎皮質の束状帯細胞のびまん性肥大及び空胞化</li> <li>・ライディッヒ細胞限局性過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・空腸上皮細胞空胞形成</li> </ul>
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた腫瘍性病変

性別		雄					雌				
匹数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
投与群(ppm)		0	50	100	350	2,500	0	50	100	350	2,500
子宮	腺癌	/	/	/	/	/	4	5	3	2	14**
精巣	ライディッヒ細胞腫	2	1	0	4	10**	/	/	/	/	/
	ライディッヒ細胞限局性過形成	4	4	4	7	19*	/	/	/	/	/

Fisher 検定 ; \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

### (3) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌投与(原体:0、25、3,500 及び 7,000 ppm:平均検体摂取量は表 31 参照)による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	4.1	610	1,220
	雌	5.1	722	1,500

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 32 に、腫瘍の発生頻度は表 33 に示されている。

腫瘍性病変では、3,500 ppm 以上投与群で肝細胞腺腫及び癌並びにその合計が雄で統計学的に有意に増加し、雌で増加傾向が認められた。

本試験において 3,500 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 4.1 mg/kg 体重/日、雌: 5.1 mg/kg 体重) であると考えられた。(参照 2、4~6、8、14)

(副腎皮質の空胞形成、雄生殖器への影響及び肝薬物代謝酵素活性への影響に関しては [13. (1)~(13)] を参照)

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣絶対重量増加</li> <li>・ 副腎の色素沈着</li> <li>・ 精巣上体の無精子症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対重量及び比重量増加</li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎並びに肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 精巣比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質空胞化</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 精巣のライディッヒ細胞肥大又は過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎絶対重量及び比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質空胞化</li> <li>・ 副腎の色素沈着</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) における腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌				
	0	25	3,500	7,000	0	25	3,500	7,000	
投与群(ppm)	0	25	3,500	7,000	0	25	3,500	7,000	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
肝細胞	腺腫	0	0	5*	6*	0	0	3	1
	癌	1	1	3	5*	0	0	2	2
	腺腫/癌の合計	1	1	8*	10*	0	0	5*	3

Fisher 検定 ; \* : p<0.05

## 9. 神経毒性試験

### (1) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口投与 (原体 : 0、200、500、及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC 及び 0.4%Tween80 水溶液) による急性神経毒性試験が実施された。

一般毒性、FOB 及び運動能試験に対する検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 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 2、8、14)

## (2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌投与(原体:0、100、1,000、及び 12,500 ppm:平均検体摂取量は表 34 参照)による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34 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		100 ppm	1,000 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.2	70.3	1,090
	雌	9.1	87.3	1,310

12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量低下(投与 2 日以降)が認められた。FOB、運動機能、眼科学的検査及び神経病理学的検査で検体投与による毒性影響は認められなかった。

JMPR、EPA 及び EU では、有意差は認められなかったものの 12,500 ppm 投与群の雌における運動能低下及び歩行失調を投与による影響として評価している。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm(雄:70.3 mg/kg 体重/日、雌:87.3 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 2、4~6、8、14)

## (3) 発達神経毒性試験①(ラット)

Wistar ラット(一群雌 30 匹)の雌動物の妊娠 0 日から児動物の哺育 21 日まで混餌投与(原体:0、70、350 及び 1,500 ppm:平均検体摂取量は表 35 参照)して出生児について発達神経毒性試験が実施された。

表 35 発達神経毒性試験①(ラット)の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	6.5	32.1	136
	哺育期間	14.0	69.7	274

母動物では、1,500 ppm 投与群の哺育期間中で体重増加抑制(哺育 21 日)及び摂餌量低下(哺育 7~14 日)が認められた。母動物の FOB に検体投与による毒性影響は認められなかった。

児動物では、1,500 ppm 投与群の哺育期間中で体重増加抑制が認められた。児動物の FOB、神経行動学的検査、神経組織の病理組織学的検査等に検体投与による毒性影響は認められなかった。児動物(各腹雌雄各 1 匹)で実施されたモリス水迷路試験の 70 及び 350 ppm 投与群の雌において、記憶保持段階の

基準達成までの試行数が有意に増加したが、用量相関性がなかったことから、偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の母動物及び児動物で哺育期間中の体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物及び児動物ともに 350 ppm (32.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 2、4~6、8、14)

#### (4) 発達神経毒性試験② (ラット)

Wistar ラット (一群雌 30 匹) の雌動物の妊娠 0 日から児動物の哺育 21 日まで混餌投与 (原体 : 0、70、350 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) して出生児について発達神経毒性試験が実施された。本試験は、先に実施された発達神経毒性試験① [9. (3)] において実施されなかった低、中用量群での脳の形態計測の実施及び当該試験で認められた記憶学習能への影響を確認するため実施された。

表 36 発達神経毒性試験② (ラット) の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	5.4	28.6	119
	哺育期間	13.0	65.7	262

母動物では、検体投与による毒性影響は認められなかった。

児動物では、1,500 ppm 投与群の雌雄で哺育期間中の体重増加抑制、同群の雄で離乳後の体重増加抑制が認められた。児動物 (各腹雌雄各 1 匹) で、モリス水迷路試験に加えてシンシナティ水迷路試験が実施されたが、検体投与による毒性影響は認められなかった。児動物 (一群雌雄各 10 匹) で脳重量の測定及び脳の計測 (肉眼的及び鏡検的) が実施されたが、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、母動物では検体投与による毒性影響は認められず、1,500 ppm 投与群の児動物で哺育期間中の体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,500 ppm (119 mg/kg 体重/日)、児動物で 350 ppm (28.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 2、6、8、14)

## 10. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、70、350 及び 1,750 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			70 ppm	350 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	26.2	135
		雌	5.5	27.6	139
	F <sub>1</sub> 世代	雄	6.4	30.2	178
		雌	7.0	34.4	193

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

親動物において、1,750 ppm 投与群で F<sub>1</sub> 雄の 4 例に精巣及び精巣上体の萎縮が認められ、同世代では精子細胞数及び精子数の減少が認められた。上記 4 例の雄のうち 2 例では交尾が成立せず、残り 2 例では交尾は成立したが雌の妊娠は成立しなかった。

本試験において、親動物では 350 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で副腎皮質束状帯空胞化等が、児動物では 350 ppm 以上投与群の雌雄で低体重等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 70 ppm (P 雄 : 5.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 6.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 7.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,750 ppm において生殖器官の萎縮及び精子数減少が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は、350 ppm (P 雄 : 26.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 27.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 30.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 34.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、4~6、8、14)

(副腎皮質の空胞形成及び雄生殖器への影響に関しては [13. (1)~(13)] を参照)

表 38 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質束状帯空胞化(粗大)<sup>§</sup></li> <li>空腸絨毛末端部の細胞質空胞化<sup>§</sup></li> <li>副腎及び精巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与1週以降)</li> <li>副腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制・ALP増加</li> <li>UFA減少</li> <li>精巣上体及び前立腺絶対重量減少</li> <li>精嚢、前立腺、精巣上体及び精巣の小型化</li> <li>精巣及び精巣上体のび慢性萎縮<sup>§</sup>(生殖細胞無形成、ライディッヒ細胞増生)</li> <li>精子数及び精子細胞数減少</li> <li>精巣上体で精子減少症</li> <li>副腎比重量増加</li> <li>副腎皮質束状帯空胞化(粗大)<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>ALP増加</li> <li>Chol及びTG減少</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
	350 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与3週以降)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎皮質束状帯空胞化(微細)<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chol及びTG減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UFA減少</li> <li>副腎皮質束状帯空胞化(微細)<sup>§</sup></li> </ul>
	70 ppm	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	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離遅延</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(新生児)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>同腹児重量減少(離乳時)</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>
	350 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(出生時)</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(出生時)</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(出生時)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重(出生時)</li> </ul>
	70 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差なし

a：1,750 ppm 投与群では、投与1週以降に認められた。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 28 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与による毒性影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 2、4～6、8、14）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群に脱毛（妊娠 7 日以降）、退色尿（妊娠 8 日以降）、飲水量減少（妊娠 6 日以降）、尿量減少（妊娠 7 日以降）が、また 1 例で流産（妊娠 20 日）が認められた。300 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）、糞排泄量減少（1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 7 日以降、300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 8 日以降）及び体重減少（妊娠 6～7 日）/体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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 2、4～6、8、14）

#### 1 1. 遺伝毒性試験

スピロジクロフェン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。スピロジクロフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4～6、8、14）

表 39 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313～5,000 <sup>a</sup> µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞 ( <i>Hprt</i> 遺伝子)	4～20 µg/mL(-S9) 10～80 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	0.75～3 µg/mL(-S9) 20～80 µg/mL(+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	800 mg/kg 体重 (1 回腹腔内投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：2,500 µg/プレート以上で針状結晶が析出

## 1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

スピロジクロフェン（原体）を用いた急性毒性試験（経皮等）が実施された。結果は表 40 に示されている。（参照 2、4、6、8、14）

表 40 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別、匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		症状及び死亡例なし
		>5,030	>5,030	

a : 24 時間閉塞貼付

b : 4 時間ばく露（エアロゾル）

### (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、陽性と判断された。（参照 2、8、14）

### (3) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮投与（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験は本剤の標的臓器（子宮、前立腺等）を含んだ組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。（参照 4、5）

## 1 3. その他の試験

スピロジクロフェンの投与により、ラット、マウス及びイヌの副腎及び精巣等に病理組織学的変化が認められ、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄でライディッヒ細胞腫が、雌で子宮腺癌が増加、マウスを用いた 18 か月発がん性試験の雌雄で肝細胞腺腫及び癌並びにその合計に増加が認められた。スピロジクロフェン及び代謝物のステロイド合成阻害及び肝薬物代謝酵素活性への影響を検討する以下のメカニズム試験が実施された。

### (1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [8. (2)] において各投与群（雌

雄 10 匹) の投与 82 週間後の血漿が採取され、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 の濃度が測定された。

血漿中にスピロジクロフェンは検出されず、代謝物 M1 は用量依存的に 0.4～64.2 nmol/mL 存在した。スピロジクロフェンは血漿及び肝臓中で容易に代謝物 M1 に分解されると考えられた。(参照 2、8、14)

## **(2) ラットにおけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度並びに副腎及び肝臓中の Chol 及び TG 測定**

Wistar ラット(一群雄 10 匹)に 4 週間混餌(原体:0、1,000 及び 5,000 ppm)投与し、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿中濃度並びに副腎及び肝臓中の Chol 及び TG を測定する試験が実施された。

スピロジクロフェンは速やかに代謝され代謝物 M1 に変換されるため、血漿中にスピロジクロフェンは検出されず、代謝物 M1 のみが検出された。

副腎中の Chol 濃度増加には用量相関性があり、統計学的有意差が認められた。肝臓中の Chol 及び TG 濃度に変化は認められなかった。

ある種のステロイド合成阻害剤により惹起された副腎皮質の病変は、未代謝のステロイド前駆体が細胞質に過剰に蓄積し、皮質細胞の肥大を特徴とする<sup>3</sup>と考えられており、本試験における副腎中 Chol 増加と副腎皮質の空胞化との関連が示唆された。(参照 2、8、14)

## **(3) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度**

1 年間慢性毒性試験(イヌ)[8.(1)]において 600 ppm 投与群の投与 20 週間後の血漿(雌雄各 4 匹、投与 0～24 時間後)及び投与 28 週間後の尿(雄 1 匹、雌 3 匹、投与後 5 時間)が採取され、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 の濃度が測定された。

血漿中にスピロジクロフェンは検出されず、代謝物 M1 は投与 7 及び 24 時間後で 25.0～32.4 nmol/mL で維持され、代謝物 M1 は血漿中に一定濃度で存在していると考えられた。

尿中のスピロジクロフェンは、尿の容量不足により測定不能であった。尿中に代謝物 M1 は 0.05～0.46 µmol/mL 認められた。(参照 2、8、14)

## **(4) イヌにおける 8 週間混餌投与による Chol、ホルモン等への影響**

ビーグル犬(一群雄 5 匹)に 8 週間混餌(原体:0、100 及び 2,000 ppm)投与し、Chol 及びホルモンへの影響を確認する試験が実施された。

<sup>3</sup> Capen, C.C. *et al.*(1991), Endocrine System, Handbook of Toxicological Pathology, 675-697, Academic Press, Inc.

2,000 ppm 投与群で AST、ALT、ALP 及び GDH 増加が認められた。投与により、血中テストステロンには有意な変動はみられなかったが、LH 値は 2,000 ppm 投与群で投与期間を通じ対照群の 2 倍程度以上に上昇した。肝臓組織中では 2,000 ppm 投与群で ECOD 及び ALD 増加が認められたほか、テストステロンの水酸化反応では 16 $\alpha$ -水酸化酵素の増加が僅かに認められたが、雄生殖器の病態をテストステロンの水酸化反応の誘導だけでは説明できないと考えられた。

2,000 ppm 投与群では血漿中 Q10 減少並びに血漿中及び肝臓中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度減少が認められ、HMG-CoA レダクターゼへの作用が考えられたが、非常に僅かであったため、イヌの雄生殖器で認められた所見を説明できるとは考えられなかった。

ほかに 2,000 ppm 投与群の精巣でライディッヒ細胞の肥大及び空胞化並びに胚上皮変性、100 ppm 以上投与群の副腎で副腎皮質空胞化が認められた。

以上より、スピロジクロフェン投与は、テストステロン代謝系よりステロイド合成系に変動を及ぼすことが示唆された。(参照 2、4、8、14)

#### (5) ラットにおける 19 週間混餌投与によるホルモン濃度への影響

Wistar ラット (一群雌 15 匹) に 19 週間混餌 (原体 : 0、2,500 及び 10,000 ppm) 投与し、ホルモン濃度 (テストステロン、E2、LH、PROG、E/P 比、発情間期に測定) 等への影響を確認する試験が実施された。

10,000 ppm 投与群では、E2 及び PROG の減少が認められ、スピロジクロフェン投与の影響と考えられた。PROG 減少に伴い投与 13 及び 17 週後で E/P 比が増加した。また、同群では副腎比重量の増加が認められた。試験期間中、E/P 比の増加あるいは増加傾向が 10,000 ppm で認められた。なお、E2 及び PROG の減少はスピロジクロフェン投与終了後には回復が認められた。

E/P 比の持続的な上昇、すなわち相対的な高エストロゲン状態の持続はラット子宮癌の発生を増加させると報告<sup>4</sup>されている。本剤投与による持続発情の発現は確認されていないものの、ラット発がん性試験において膺の角化を示す個体が増加している。これらの結果を考え併せた結果、ラット発がん性試験で観察された子宮癌増加の機序として、投与により生じた相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆された。(参照 2、3、8、14)

#### (6) スピロジクロフェン及び代謝物 (M1 及び M4) の ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験

スピロジクロフェン投与による副腎及び精巣への組織学的変化が ER 又は

<sup>4</sup> Maekawa, A., Ando, J., Takahashi, M., Yoshida, M. (1999). Uterine carcinogenesis by chemicals/hormones in rodents. J Toxicol Pathol, 12:1-11.

AR を介した内分泌かく乱作用によるものか調べるため、ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験が実施された。

スピロジクロフェン、並びに代謝物 M1 及び M4 にヒト ER $\alpha$  及び  $\beta$  に対する親和性は認められなかった。

スピロジクロフェン、並びに代謝物 M1 及び M4 には、ヒト乳癌由来細胞 (MCF-7) 及びヒト前立腺癌由来細胞 (PC-3) を用いたルシフェラーゼ遺伝子をレポーターに組み込んだ転写活性化試験において、ER 又は AR を介した転写活性が認められなかったことからホルモン作用はないと考えられた。(参照 2、5、8、14)

#### (7) スピロジクロフェン及び代謝物 (M1) のコレステロールエステラーゼ阻害作用 (*in vitro* 試験)

スピロジクロフェン投与によってステロイド産生組織におけるステロイド合成の干渉作用の作用機作にコレステロールエステラーゼへの影響が関与するか検討された。

スピロジクロフェン及び代謝物 M1 のコレステロールエステラーゼ活性が *Shoupe* らの方法<sup>5</sup>の改良法によって測定され、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 の IC<sub>50</sub> 値が測定された。

スピロジクロフェンは濃度依存的にコレステロールエステラーゼを阻害し、IC<sub>50</sub> は 12~43  $\mu\text{mol/L}$  であった。代謝物 M1 のコレステロールエステラーゼ阻害活性は非常に低く、生体中で意味がある阻害活性とは考えられなかった。

スピロジクロフェンは投与された動物の血中では検出されず、血漿中の主な成分は代謝物 M1 であった。したがって、スピロジクロフェンを投与した動物におけるステロイドホルモンの合成に対する干渉はコレステロールエステラーゼの段階では説明がつかず、むしろ別の作用機作であると考えられた。(参照 2、8、14)

#### (8) ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のステロイド産生に対する影響

スピロジクロフェンによるステロイド合成の干渉作用は、スピロジクロフェン及び代謝物 (M1 及び M4) の ER 結合試験、ER 及び AR 転写活性化試験 [13. (6)] より核内の性ホルモンレセプターを介した作用ではないことが示されたため、その作用機作を検討するためにラット動的精巣細胞培養系<sup>6</sup>を用いたスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のテストステロン合

<sup>5</sup> Shoupe TS *et al.* (1980) The nature of the inhibition of cholesterol esterase by delta 1-tetrahydrocannabinol. *Mol Pharmacol* **15**:633-640

<sup>6</sup> Smith PF *et al.* (1986) Maintenance of adult rat liver slices in dynamic organ culture. *In Vitro Cellular & Developmental Biology* **22**:706-712

成への影響が検討された。

スピロジクロフェンのテストステロン合成の抑制作用は変動が大きく、明確に示されなかった。

主要代謝物 M1 は、ラット動的精巣細胞培養系でテストステロン合成を強く抑制し、代謝物 M3 及び M4 には弱い抑制作用が認められた。

スピロジクロフェンを投与した動物の血漿中にスピロジクロフェン、並びに代謝物 M3 及び M4 は認められず、主要成分は代謝物 M1 であったことから、代謝物 M1 がミトコンドリアへのコレステロール輸送より下流でステロイド合成を干渉すると考えられた。(参照 2、8、14)

#### (9) 精巣マイクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のデヒドロゲナーゼに対する影響 (*in vitro* 試験)

スピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のシトクロム P-450 依存マイクロソームデヒドロゲナーゼへの影響が検討された。

Wistar ラット精巣のマイクロソーム画分を用いて、スピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) の 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- $\Delta^4,5$ -イソメラーゼ及び 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の阻害率が測定された。

その結果、スピロジクロフェン、並びに代謝物 M1、M3 及び M4 の 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性に対する影響は認められなかった。スピロジクロフェンは、3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- $\Delta^4,5$ -イソメラーゼに対して弱い阻害活性を示したが、代謝物 M1、M3 及び M4 は阻害しなかった。

スピロジクロフェンを投与した動物の血漿中にスピロジクロフェンは検出されないことから、生体内でスピロジクロフェンが 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ- $\Delta^4,5$ -イソメラーゼを阻害することによって、ステロイド合成を干渉するとは考えられなかった。(参照 2、8、14)

#### (10) 精巣マイクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 M1 のモノオキシゲナーゼに対する影響 (*in vitro* 試験)

スピロジクロフェン及び代謝物 M1 のシトクロム P-450 依存マイクロソームモノオキシゲナーゼ (17 $\alpha$ -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20 $\alpha$ -リアーゼ) への影響が検討された。

Wistar ラット精巣のマイクロソーム画分を用いて、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 の 17 $\alpha$ -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20 $\alpha$ -リアーゼ活性の阻害率が測定された。

その結果、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 について、17 $\alpha$ -モノオキシゲナーゼ、C-17 及び 20 $\alpha$ -リアーゼに対する影響は認められなかったことから、ス

スピロジクロフェン投与ラットの血漿中 PROG 低下は、マイクロソームモノオキシゲナーゼ阻害によるものではないと考えられた。(参照 2、8、14)

#### (1 1) ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響 (*in vitro* 試験)

精巣マイクロソーム画分におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のデヒドロゲナーゼに対する影響 (*in vitro* 試験) [13. (9)] から、主要代謝物 M1 は、ラット精巣細胞のテストステロン合成において、コレステロールのミトコンドリアへの輸送よりも下流を阻害すると考えられた。このことから、スピロジクロフェン及び代謝物 M1 のミトコンドリアにおけるコレステロール側鎖切断への影響について検討された。

Wistar ラット精巣のミトコンドリア画分を用いて、スピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のコレステロール側鎖切断が検討された結果、代謝物 M1 のみにコレステロール側鎖切断の抑制が認められた。

スピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のマイクロソームデヒドロゲナーゼに対する影響 (*in vitro* 試験) [13. (9)] の結果から代謝物 M1 の作用点は、シトクロム P-450 依存ミトコンドリアのコレステロール側鎖切断酵素 (P-450<sub>scc</sub>) との直接の作用ではないことから、ミトコンドリアのシトクロム P-450<sub>scc</sub> に NADPH を供給するミトコンドリアのリンゴ酸デヒドロゲナーゼ及び細胞質のリンゴ酸—クエン酸シャトルの下流のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響が検討された。その結果、代謝物 M1 はミトコンドリア及び細胞質でリンゴ酸デヒドロゲナーゼを阻害すると考えられた。

スピロジクロフェンによるテストステロン合成抑制は、代謝物 M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素 (P-450<sub>scc</sub>) への NADPH 供給の抑制と考えられた。(参照 2、8、14)

#### (1 2) 代謝物 M1 のラット精巣ミトコンドリア内の NADH 及び NADPH の量に対する影響

ラット動的精巣細胞組織培養系におけるスピロジクロフェン及び代謝物 (M1、M3 及び M4) のリンゴ酸デヒドロゲナーゼへの影響 (*in vitro* 試験) [13. (11)] から、代謝物 M1 はミトコンドリア及び細胞質のリンゴ酸デヒドロゲナーゼを阻害し、コレステロール側鎖切断酵素 (P-450<sub>scc</sub>) へ NADPH の供給を抑制することによって、ステロイド合成を干渉すると考えられたことから、代謝物 M1 の NADH 及び NADPH 量に与える影響が検討された。

その結果、代謝物 M1 はラット精巣ミトコンドリア画分のリンゴ酸デヒドロゲナーゼを競合的に阻害し、NADH 濃度の低下に続き NADPH 濃度を低下させると考えられた。(参照 2、8、14)

### (13) スピロジクロフェン投与マウスにおける肝薬物代謝酵素及びステロイド合成系遺伝子の発現への影響

18 か月間発がん性試験（マウス） [ 8. (3) ] のマウス肝臓で認められた腫瘍と肝薬物代謝酵素の誘導との関連性を調べるために ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に 2 週間混餌（原体：0、500、3,500 及び 7,000 ppm）投与し、投与 2 週間後に肝薬物代謝酵素（ECOD、EROD、ALD、EH、GST 及び GLUT）活性が測定された。また、ステロイドホルモン産生組織における病変とステロイド合成系酵素の関連を調べるために、副腎及び精巣におけるステロイド合成系の 9 遺伝子の発現が定量 PCR で測定された。

スピロジクロフェン投与により肝臓の薬物代謝酵素の誘導が認められ、7,000 ppm 投与群の雌で EROD、ALD 及び EH 増加、3,500 ppm 以上投与群の雄で ECOD、EROD 及び ALD 増加、雌で ECOD 及び GST 増加が認められた。7,000 ppm 投与群の雌雄では肝臓の絶対及び比重量増加が認められた。

ステロイド合成系関連の 9 遺伝子の発現抑制は認められなかったが、7,000 ppm 投与群では *Cyp11a1*<sup>7</sup>、*cytochrome P450 17-alpha hydroxylase/ C17-20 lyase* (*Mus musculus*)、*Cyp11b2*<sup>8</sup> 及び *Cyp21a1*<sup>9</sup> の発現が上昇しており、ステロイド合成阻害に対する代償作用が示唆された。（参照 2、8、14）

#### <メカニズム試験のまとめ>

スピロジクロフェン及び代謝物のステロイド合成阻害及び肝薬物代謝酵素活性への影響を検討するため実施された多くのメカニズム試験より、スピロジクロフェン及び代謝物は、核内の ER 又は AR を介したホルモン作用を有せず、ステロイド合成阻害を示すと考えられた。動物に投与されたスピロジクロフェンは、速やかに代謝され血中には検出されないことから、作用発現には主要代謝物 M1 が寄与すると考えられた。

スピロジクロフェンによるステロイド合成阻害は、代謝物 M1 によるミトコンドリア及び細胞質におけるリンゴ酸デヒドロゲナーゼアイソザイム阻害によるコレステロール側鎖切断酵素（P-450<sub>scc</sub>）への NADPH 供給減少によるコレステロール利用の低下によると考えられた。

ラット、イヌ及びマウスで認められた精巣毒性は上記のメカニズムによる可能性が高いと考えられた。ラットの精巣ライディッヒ細胞腫の発がんメカニズムにもこのステロイド合成阻害が係わっている可能性もあるが、発がん機序の詳細は明らかにならなかった。ラット子宮癌増加の機序として、相対的な高エストロゲン状態の持続が関連している可能性が示唆された。マウスでは肝薬物代謝酵素が誘導されたが、肝腫瘍増加との関連は明らかにはならなかった。

<sup>7</sup> cytochrome P450, family 11, subfamily a, polypeptide 1 (*Mus musculus*)

<sup>8</sup> cytochrome P450, family 11, subfamily b, polypeptide 2 (*Mus musculus*)

<sup>9</sup> cytochrome P450, family 21, subfamily a, polypeptide 1 (*Mus musculus*)

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要(代謝物)

#### 1. 急性毒性試験等

##### (1) 急性毒性試験(経口投与、代謝物 M1、M9 及び M14)

代謝物 M1、M9 及び M14 のラットを用いた急性毒性試験(経口投与)が実施された。

結果は表 41 に示されている。(参照 2、8、14)

表 41 急性毒性試験結果概要(代謝物)

被験物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M1	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 3 匹	500~1,000	300~500	円運動、運動性及び反応性の低下、穴掘り及び毛づくろい行動亢進、呼吸困難、流涎の増加並びに歩行失調 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M9	Wistar ラット <sup>b</sup> 雌雄各 3 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 M14	Wistar ラット <sup>b</sup> 雌雄各 3 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし

a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%CMC 溶液が用いられた。

b：毒性等級法による評価。溶媒としてクレモホア EL 水溶液が用いられた。

#### 2. 遺伝毒性試験(代謝物 M1、M9 及び M14)

主として、動物、植物及び土壌由来の代謝物 M1、植物由来の M9 及び土壌由来の M14 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 42 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であった。(参照 2、4、8、14)

表 42 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・投与量	結果
代謝物 M1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 M9	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 M14	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「スピロジクロフェン」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、消費者庁から、作物残留試験（日本なし及びもも）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>Cで標識したスピロジクロフェンを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分はスピロジクロフェンであり、配糖体 M13 が 12.2%TRR (0.14 mg/kg) 認められた以外に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

国内で実施された作物残留試験におけるスピロジクロフェンの最大残留値は、散布7日後に収穫された茶（荒茶）の 73.6 mg/kg であった。また、代謝物 M9 はいずれも 0.04 mg/kg 未満、代謝物 M12 及び M13 の合計値の最大残留値は散布28日後に収穫された温州みかん（果皮）の 0.76 mg/kg であった。

海外で実施された作物残留試験におけるスピロジクロフェンの最大残留値は、最終散布3日後に収穫されたとうがらし（葉）の 68.9 mg/kg であった。

<sup>14</sup>Cで標識したスピロジクロフェンのヤギを用いた家畜代謝試験の結果、組織中の残留放射能には未変化のスピロジクロフェンは認められず、代謝物 M1 が 80%TRR 以上（筋肉：0.057 µg/g、脂肪：0.121 µg/g、腎臓 2.78 µg/g、肝臓 0.633 µg/g、乳汁：0.097 µg/g）認められた。

<sup>14</sup>Cで標識したスピロジクロフェンのラットを用いた動物体内動態試験において、尿、胆汁及び胃腸管を除く動物体中の残留放射能から推定された吸収率は、雄で少なくとも 62.4% であった。投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄された。低用量投与群では主に尿中に排泄され、高用量投与群では糞中排泄率が尿中よりも高く、高用量では消化管からの吸収が不完全であると考えられた。

各種毒性試験結果から、スピロジクロフェン投与による影響は、主に副腎（皮質空胞化）及び精巣（ライディッヒ細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発達神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄でライディッヒ細胞腫が、雌で子宮腺癌が増加、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、ラット及びマウスで認められた腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。2世代繁殖試験において、F<sub>1</sub>世代の雄に生殖器官の萎縮及び精子数減少など繁殖能への影響が認められた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をスピロジクロフェン（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をスピロジクロフェン及び M1 と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 43 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間検討された 1 年間慢性毒性試験では無毒性量が設定できた（雄 1.38 mg/kg 体重/日、雌 1.52 mg/kg 体重/日）。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒

性試験の 1.38 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 0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、スピロジクロフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.013 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)	1.38 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

#### <参考>

##### <JMPR、2009 年>

ADI	0.01mg/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)	1.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

##### <EPA、2021 年>

cRfD	0.015 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)	1.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD

設定の必要なし

<EFSA、2009年>

ADI

0.015 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)

1.45 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

ARfD

設定の必要なし

(参照 3、5、6、17)

表 43 各評価機関の評価結果及び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) <sup>1)</sup>				
			JMPR	US EPA	EFSA	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500、12,500 ppm	/	雄：32.1 雌：8.1	雌雄：8.1	雄：32.1 雌：8.1	雄：32.1 雌：8.1
		雄：0、6.6、 32.1、167、851 雌：0、8.1、 47.1、215、996		雌雄：副腎皮質細胞質 の小空胞化等	雄：詳細不明 雌：副腎皮質細胞質 の小空胞化	雌雄：副腎皮質細胞質 の小空胞化等	雌雄：副腎皮質細胞 質の小空胞化等
		2年間 慢性毒 性/発が ん性 併合試 験		0、50、100、 350、2,500 ppm	一般毒性：4.1 発がん性：14.7	雄：14.7 雌：19.9	雌雄：5.9
	雄：0、2.04、 4.11、14.7、110 雌：0、2.87、 5.93、19.9、153	一般毒性：雄でライデ ィッヒ細胞過形成  (雄でライディッヒ細 胞腫増加、雌で子宮腺 癌増加)	雌雄：体重増加抑制等  (雄でライディッヒ細 胞腫増加、雌で子宮腺 癌増加)	雌雄：詳細不明  (雄でライディッヒ 細胞腫増加、雌で子 宮腺癌増加)	雌雄：体重増加抑制等  (雄でライディッヒ細 胞腫増加、雌で子宮腺 癌増加)	雌雄：体重増加抑制 等  (雄でライディッヒ 細胞腫増加、雌で子 宮腺癌増加)	
	90日間 亜急性 神経毒 性 試験	0、100、1,000、 12,500 ppm	/	雄：70.3 雌：87.3	雌雄：70	雄：70.3 雌：87.3	一般毒性 雄：70.3 雌：87.3
		雄：0、7.2、 70.3、1090 雌：0、9.1、 87.3、1310		雌雄：体重増加抑制等  (神経毒性は認められ ない)	雌雄：四肢伸展減少 等	雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認 められない)	神経毒性 雄：1,090 雌：1,310  雌雄：体重増加抑制 等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	US EPA	EFSA	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
							(神経毒性は認められない)
	発達神経毒性試験①	0、70、350、 1,500 ppm ----- 0、6.5、32.1、136	母動物：119 児動物：28.6  母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制等	母動物：135.9 児動物：-  母動物：毒性所見なし 児動物：記憶学習障害等	母動物及び児動物：119  母動物及び児動物：毒性所見なし  (発達神経毒性に対する影響は認められない)	母動物及び児動物：32.1  母動物及び児動物：哺育期間中の体重増加抑制等	母動物及び児動物：69.7 (哺育期間中の検体摂取量)  母動物及び児動物：哺育期間中の体重増加抑制等
	発達神経毒性試験②	0、70、350、 1,500 ppm ----- 0、5.4、28.6、119	(発達神経毒性に対する影響は認められない)			母動物：119 児動物：28.6  母動物：毒性所見なし  児動物：哺育期間中の体重増加抑制等  (発達神経毒性は認められない)	母動物：263 (哺育期間中の検体摂取量) 児動物：65.7 (哺育期間中の検体摂取量)  母動物：毒性所見なし  児動物：哺育期間中の体重増加抑制等  (発達神経毒性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、70、350、 1,750 ppm ----- P雄：0、5.2、 26.2、135	親動物 雌雄：5.2  児動物	親動物 P雄：5.2 P雌：5.5 F <sub>1</sub> 雄：6.4	親動物：-  児動物：5.2	親動物 P雄：5.2 P雌：5.5 F <sub>1</sub> 雄：6.4	親動物 雄：5.2 雌：5.5

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	US EPA	EFSA	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
		P 雌：0、5.5、 27.6、139 F <sub>1</sub> 雄：0、6.4、 30.2、178 F <sub>2</sub> 雌：0、7.0、 34.4、193	雌雄：26.2  繁殖能：5.2  親動物：体重増加抑制 等  児動物：体重増加抑制  繁殖能 雄：性成熟遅延等 雌：黄体細胞空胞化等	F <sub>1</sub> 雌：7.0  児動物 P 雄：5.2 P 雌：5.5 F <sub>1</sub> 雄：6.4 F <sub>1</sub> 雌：7.0  繁殖能 P 雄：26.2 P 雌：27.6 F <sub>1</sub> 雄：30.2 F <sub>1</sub> 雌：34.4  親動物 P 雄：体重増加抑制等 P 雌：副腎皮質空胞化 F <sub>1</sub> 雌雄：副腎皮質空胞 化等  児動物：体重増加抑制 等 繁殖能 雄：精子細胞減少等 雌：黄体細胞空胞化等	繁殖能：26.2  親動物：詳細不明  児動物：詳細不明  繁殖能：詳細不明	F <sub>1</sub> 雌：7.0  児動物 P 雄：5.2 P 雌：5.5 F <sub>1</sub> 雄：6.4 F <sub>1</sub> 雌：7.0  繁殖能 P 雄：26.2 P 雌：27.6 F <sub>1</sub> 雄：30.2 F <sub>1</sub> 雌：34.4  親動物 雄：体重増加抑制等 雌：副腎皮質束状帯空 胞化等  児動物：低体重等  繁殖能：精子数の減少 等	児動物 雄：5.2 雌：5.5  繁殖能 雄：26.2 雌：27.6  親動物 雄：体重増加抑制 雌：副腎皮質束状帯 空胞化  児動物：体重増加抑 制  繁殖能：精子数の減 少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	US EPA	EFSA	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：300  母動物：毒性所見なし 胎児：腎盂拡張等  (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：300  母動物：毒性所見なし 胎児：腎盂拡張  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 1,000  母動物及び胎児：毒 性所見なし  (催奇形性は認めら れない)	母動物及び胎児： 1,000  母動物及び胎児：毒性 所見なし  (催奇形性は認めら れない)	母動物及び胎児： 1,000  母動物及び胎児：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	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、15、164、 1,640 雌：0、30、234、 2,690	/	雄：15 雌：30  雄：ライディツヒ細胞 肥大 雌：副腎皮質細胞質空 胞化	雌雄：-  雌雄：詳細不明	雄：15 雌：30  雄：ライディツヒ細胞 肥大 雌：副腎皮質細胞質空 胞化	/
	18か月 間発がん性 試験	0、25、3,500、 7,000ppm 雄：0、4.1、610、 1,220 雌：0、5.1、722、 1,500	雌雄：5.1 発がん性：4.1  雌雄：副腎重量変化等  (雌雄で肝細胞腺腫及 び癌増加)	雄：4.1 雌：5.1  雌雄：副腎絶対及び比 重量増加等  (雄で肝細胞腺腫及び 癌増加)	雌雄：-  雌雄：詳細不明  (肝腫瘍増加)	雄：4.1 雌：5.1  雌雄：副腎絶対及び比 重量増加等  (雄で肝細胞腺腫及び 癌増加)	雄：4.1 雌：5.1  雌雄：副腎絶対及び 比重量増加等  (雄で肝細胞腺腫及 び癌増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、 1,000	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制	母動物：100 胎児：300  母動物：詳細不明	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑制	母動物：100 胎児：1,000  母動物：体重増加抑

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	US EPA	EFSA	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
			等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	胎児：肝臓の分葉異常  (催奇形性は認められない)	等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	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	0、200、630、 2,000 ppm 雄：0、7.7、 26.6、84.7 雌：0、8.4、 28.0、81.0	雄：7.7 雌：-  雌雄：詳細不明	雄：7.7 雌：-  雌雄：副腎皮質束状帯 空胞化等	/	雄：7.7 雌：-  雌雄：副腎皮質束状帯 空胞化等	雄：7.7 雌：-  雌雄：副腎皮質束状帯 空胞化等
	1年間 慢性毒 性試験	0、20、50、150、 500/600 ppm 雄：0、0.56、 1.38、4.33、16.1 雌：0、0.59、 1.52、4.74、17.7	雌雄：1.4  雌雄：詳細不明	雄：1.38 雌：1.52  雌雄：副腎比重量増加 等	雌雄：1.45  雌雄：詳細不明	雄：1.38 雌：1.52  雌雄：副腎皮質束状帯 空胞化	雄：1.38 雌：1.52  雌雄：副腎皮質束状帯 空胞化等
ADI (cRfD)			NOAEL：1.4 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.5 UF：1,00 cRfD：0.015	NOAEL：1.45 SF：100 ADI：0.015	NOAEL：1.38 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.38 SF：100 ADI：0.013
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数  
NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小影響量 SF：安全係数 -：無毒性量は設定できない  
<sup>1)</sup>：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
M1	3-(2,4-dichlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
M2	3-(2,4-dichlorophenyl)-4,6-dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
M3	3-(2,4-dichlorophenyl)-4,7-dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
M4	3-(2,4-dichlorophenyl)-4,8-dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
M5	3-(2,4-dichlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2,7-dione
M6	3-(2,4-dichlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]deca-3,6-dien-2-one
M7	3-(2,4-dichlorophenyl)-4-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]decane-3,7-dien-2-one
M8	1-(2,4-dichloro- $\alpha$ -hydroxyphenylacetoxy)cyclohexanecarboxylic acid
M9	1-(2,4-dichloro- $\alpha$ -hydroxyphenylacetoxy)-3-hydroxycyclohexanecarboxylic acid 又は 1-(2,4-dichloro- $\alpha$ -hydroxyphenylacetoxy)-4-hydroxycyclohexanecarboxylic acid
M10	Glucoside and pentoside of M8
M11	2,4-dichloro- $\alpha$ -(1-carboxycyclohexyloxycarbonyl)benzylglucoside
M12	2,4-dichloromandelic acid
M13	2,4-dichloro- $\alpha$ -carboxybenzylglucoside
M14	3-(2,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]decane-2,4-dione
M15	3-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]decan-2-one
M16	3-(2,4-dichlorophenyl)-1,4-dioxaspiro[5.5]undecane-2,5-dione
M18	2,4-dichlorobenzoic acid
M19	11-chloro-8-oxo-1-oxaspiro[4.5]dec-2-eno[2,3-b]benzofuran
M20	OH-enol glucuronide
U3	分析中に M18 に変換される代謝物

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Ai	有効成分量 (active ingredient)
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
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) ]
AR	アンドロゲンレセプター
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
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
E2	エストラジオール
ECOD	エトキシクマリン O-デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドラーゼ
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
E/P 比	17β-エストラジオール/プロゲステロン比
ER	エストロゲンレセプター
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合評価
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GLUT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA
IC <sub>50</sub>	半数阻害濃度
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NADH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
N-DEM	N-デメチラーゼ
O-DEM	O-デメチラーゼ
P450	シトクロム P450
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROG	プロゲステロン
PTT	部分トロンボプラスチン時間
Q10	ユビキノン

RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UFA	非エステル結合型脂肪酸
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (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)																
					公的分析機関								社内分析機関								
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
温州みかん (果肉) 2000年	1	300 <sup>SC</sup>	1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
	1		1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	
温州みかん (果皮) 2000年	1	300 <sup>SC</sup>	1	7	0.38	0.38	<0.04	<0.04	0.19	0.19	0.61	0.61	0.27	0.27	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.35	0.35	
				14	0.31	0.30	<0.04	<0.04	0.43	0.43	0.78	0.77	0.24	0.24	<0.04	<0.04	0.05	0.05	0.33	0.33	
				21	0.37	0.36	<0.04	<0.04	0.73	0.69	1.14	1.09	0.20	0.20	<0.04	<0.04	0.08	0.08	0.32	0.32	
				28	0.15	0.14	<0.04	<0.04	0.76	0.74	0.95	0.92	0.16	0.16	<0.04	<0.04	0.08	0.08	0.28	0.28	
	1		1	7	0.78	0.76	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.86	0.84	0.75	0.74	<0.04	<0.04	0.05	0.05	0.84	0.83	
				14	0.53	0.53	<0.04	<0.04	0.13	0.13	0.70	0.70	0.41	0.40	<0.04	<0.04	0.09	0.09	0.54	0.53	
				21	0.34	0.33	<0.04	<0.04	0.17	0.15	0.55	0.52	0.50	0.50	<0.04	<0.04	0.14	0.14	0.68	0.68	
				28	0.28	0.28	<0.04	<0.04	0.17	0.17	0.49	0.49	0.28	0.27	<0.04	<0.04	0.19	0.18	0.51	0.49	
温州みかん (果実全体) <sup>a</sup> 2000年	1	300 <sup>SC</sup>	1	7		0.084							0.065								
				14		0.062								0.051							
				21		0.080								0.046							
				28		0.035								0.039							
	1		1	7		0.190								0.193							
				14		0.145								0.111							
				21		0.090								0.147							
				28		0.080								0.085							

作物名 (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)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計	
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん (果肉) 2000年	1	375 <sup>SC</sup>	1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
	1		1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
				28	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.05	<0.05
夏みかん (果皮) 2000年	1	375 <sup>SC</sup>	1	7	1.90	1.76	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.98	<1.84	0.92	0.88	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.00	<0.96
				14	1.18	1.16	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.26	<1.24	1.10	1.08	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.18	<1.16
				21	1.22	1.18	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.30	<1.26	1.16	1.14	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<1.24	<1.22
				28	0.75	0.74	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.83	<0.82	0.76	0.76	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.84	<0.82
	1		1	7	0.28	0.28	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.34	<0.34	0.31	0.31	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.39	<0.39
				14	0.19	0.19	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.27	<0.27	0.21	0.21	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.29	<0.29
				21	0.28	0.25	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.36	<0.33	0.22	0.22	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.30	<0.30
				28	0.13	0.13	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.21	<0.21	0.11	0.11	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.19	<0.19
夏みかん (果実) <sup>a</sup> 2000年	1	375 <sup>SC</sup>	1	7	/	0.55	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.63	/	0.30	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.38
				14	/	0.36	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.44	/	0.37	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.45
				21	/	0.50	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.58	/	0.41	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.49
				28	/	0.27	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.35	/	0.29	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.37
	1		1	7	/	0.10	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.18	/	0.11	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.19
				14	/	0.06	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.14	/	0.07	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.15
				20	/	0.09	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.17	/	0.08	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.16
				28	/	0.05	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.13	/	0.04	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.12

作物名 (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)																
					公的分析機関								社内分析機関								
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日本なし (果実) 2023年	1	844WDG	1	1	0.42	0.40															
				3	0.39	0.38															
				7	0.40	0.40															
				14	0.34	0.33															
				21	0.24	0.24															
				28	0.20	0.20															
	1	855WDG	1	1	0.19	0.18															
				3	0.23	0.23															
				7	0.14	0.14															
				14	0.18	0.18															
				21	0.18	0.18															
				28	0.16	0.16															
	1	912WDG	1	1	0.27	0.26															
				3	0.22	0.22															
				7	0.23	0.23															
				14	0.21	0.20															
21				0.16	0.16																
28				0.10	0.10																
1	832WDG	1	1	0.29	0.29																
			3	0.29	0.28																
			7	0.28	0.28																
			14	0.29	0.27																
			21	0.22	0.22																
			28	0.21	0.20																

作物名 (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)																
					公的分析機関								社内分析機関								
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
	1	874~ 887WDG	1	1	0.30	0.29	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				3	0.29	0.29	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.25	0.24	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				13	0.33	0.32	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				21	0.16	0.16	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					27	0.17	0.17	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
	1	817~ 823WDG	1	1	0.23	0.22	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				3	0.25	0.24	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.24	0.23	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				14	0.23	0.23	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
21				0.23	0.22	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				28	0.22	0.22	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
小粒かんきつ (小粒) <sup>a</sup> 2000年	1	375 <sup>SC</sup>	1	7	/	0.10	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.18	/	0.11	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.19	
				14	/	0.06	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.14	/	0.07	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.15	
				21	/	0.09	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.17	/	0.08	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.16	
				28	/	0.05	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.13	/	0.04	/	<0.04	/	<0.04	/	<0.12	
小粒かんきつ (果実) 2000年	1	300 <sup>SC</sup>	1	7	/	/	/	/	/	/	/	0.28	0.28	<0.02	<0.02	0.07	0.07	<0.37	<0.37		
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.12	0.12	<0.02	<0.02	0.06	0.06	<0.20	<0.20		
				23	/	/	/	/	/	/	/	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.10	<0.20	<0.20		
				28	/	/	/	/	/	/	/	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.06	0.06	<0.10	<0.10		
	1	480 <sup>SC</sup>	1	7	/	/	/	/	/	/	/	/	0.40	0.40	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.50	<0.50	
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.13	0.13	<0.02	<0.02	0.13	0.12	<0.28	<0.27		
				21	/	/	/	/	/	/	/	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.16	0.16	<0.34	<0.34		
				28	/	/	/	/	/	/	/	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.15	0.14	<0.22	<0.21		
りんご (果実) 2001年	1	1140又は 1190 <sup>WDG</sup>	1	7	0.54	0.53	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.60	<0.59	0.49	0.49	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.53	<0.53	
				14	0.28	0.28	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.34	<0.34	0.44	0.44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.48	<0.48	
				21	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.31	<0.30	0.30	0.29	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.34	<0.34	
				28	0.16	0.16	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.22	<0.22	0.23	0.20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.27	<0.24	

作物名 (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)																		
					公的分析機関								社内分析機関										
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計				
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
	1		1	6	0.80	0.80	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.86	<0.86	0.81	0.80	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.85	<0.84			
				13	0.49	0.49	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.55	<0.55	0.46	0.46	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.50	<0.50			
				21	0.28	0.26	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.34	<0.32	0.31	0.31	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.35	<0.35			
				28	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.40	<0.40	0.31	0.30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.35	<0.34			
りんご (果実) 2022年	1		1	1	0.41	0.40	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				3	0.49	0.47	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				7	0.43	0.43	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				14	0.34	0.34	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	855WDG	1	1	1	0.46	0.46	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					3	0.31	0.31	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					7	0.25	0.24	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					14	0.20	0.20	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	1	1	0.47	0.46	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					3	0.33	0.33	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					7	0.41	0.40	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					14	0.28	0.27	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	882WDG	1	1	1	0.31	0.30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					3	0.31	0.30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					7	0.31	0.30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
					14	0.35	0.34	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	950WDG	1	1	1	0.77	0.77	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
					3	0.79	0.78	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					7	0.78	0.78	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
					14	0.71	0.70	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
1	792WDG	1	1	1	0.33	0.33	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				3	0.29	0.29	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				7	0.16	0.16	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				14	0.16	0.16	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

作物名 (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)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計	
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
びわ (果実：果梗、 果皮及び種子 を除去したも の) 2004年	1	375 <sup>SC</sup>	1	7 14 21	0.08 0.06 0.08	0.08 0.06 0.08	/	/	/	/	/	/	0.04 0.02 0.02	0.04 0.02 0.02	/	/	/	/	/	/
	1	300 <sup>SC</sup>	1	7 14 21	0.14 0.10 0.08	0.14 0.10 0.07	/	/	/	/	/	/	0.03 0.03 0.02	0.03 0.02 0.02	/	/	/	/	/	/
もも (果実：果梗、 果皮及び種子 を除去したも の) 2022年	1	844 <sup>WDG</sup>	1	1 3 7 14	0.78 0.59 0.53 0.72	0.77 0.57 0.52 0.72	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	950 <sup>WDG</sup>	1	1 3 7 14	0.36 0.36 0.38 0.31	0.35 0.36 0.37 0.30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	760 <sup>WDG</sup>	1	1 3 7 14	0.55 0.51 0.42 0.28	0.53 0.50 0.40 0.28	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
もも (果実：果果皮 及び種子を含 む) 2022年	1	844 <sup>WDG</sup>	1	1 3 7 14	/	0.70 0.52 0.48 0.67	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	950 <sup>WDG</sup>	1	1 3 7 14	/	0.32 0.33 0.34 0.28	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

作物名 (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)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計	
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	760WDG	1	1 3 7 14	/	0.49 0.47 0.38 0.26	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
おうとう (果実) 2001年	1	760WDG	1	7	1.30	1.28	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<1.36	<1.34	0.97	0.96	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	<1.02	<1.01
				14	0.73	0.73	<0.02	<0.02	0.06	0.06	<0.81	<0.81	0.47	0.44	<0.03	<0.03	0.02	0.02	<0.52	<0.49
				21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.07	0.07	<0.22	<0.21	0.16	0.16	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02	<0.21	<0.21
				28	0.21	0.20	<0.02	<0.02	0.11	0.11	<0.34	<0.33	0.16	0.16	<0.03	<0.03	0.04	0.04	<0.23	<0.23
	1	760WDG	1	7	0.91	0.88	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04	<0.97	<0.94	0.89	0.84	<0.03	<0.03	0.02	0.02	<0.94	<0.89
				14	0.60	0.60	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.66	<0.66	0.57	0.56	<0.03	<0.03	0.04	0.04	<0.64	<0.63
				21	0.20	0.20	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.26	<0.26	0.38	0.37	<0.03	<0.03	0.06	0.05	<0.47	<0.45
				28	0.19	0.18	<0.02	<0.02	0.06	0.06	<0.27	<0.26	0.15	0.14	<0.03	<0.03	0.04	0.04	<0.22	<0.21
おうとう (果実) 2022年	1	870WDG	1	1	1.07	1.06	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				3	0.81	0.78	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.64	0.60	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				10	0.72	0.70	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	832WDG	1	1	0.64	0.62	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				3	0.45	0.44	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.49	0.46	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	865WDG	1	11	0.48	0.46	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				1	0.72	0.72	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
1	865WDG	1	3	0.65	0.63	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
			7	0.60	0.58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
			10	0.53	0.52	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		

作物名 (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)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計	
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 2022年	1	633WDG	1	1	0.79	0.74	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				3	0.72	0.71	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.75	0.74	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				14	0.69	0.67	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				21	0.63	0.62	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				28	0.71	0.70	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	1	646WDG	1	1	0.59	0.58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				3	0.74	0.71	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				7	0.52	0.51	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				14	0.67	0.66	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				21	0.41	0.41	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
				28	0.25	0.24	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
さんしょう (果実) 2008年	1	225SC	1	7	4.6	4.6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				14	4.0	3.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				21	3.0	2.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				30	2.5	2.5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				40	2.0	2.0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

作物名 (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)															
					公的分析機関								社内分析機関							
					スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計		スピロジクロフ エン		M9		M12+M13		合計	
					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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1		1	7	2.6	2.5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
				14	1.1	1.1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
				21	1.4	1.4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				30	1.0	0.9	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				40	0.7	0.6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
茶 (荒茶) 2010年	1	600 <sup>SC</sup>	1	7	65.8	65.2	/	/	/	/	/	73.6	71.6	/	/	/	/			
				14	10.9	10.8	/	/	/	/	/	12.0	11.6	/	/	/	/	/		
				21	3.25	3.21	/	/	/	/	/	3.25	3.18	/	/	/	/	/	/	
	1			7	18.1	18.0	/	/	/	/	/	/	19.9	19.6	/	/	/	/	/	
				14	4.37	4.34	/	/	/	/	/	/	4.48	4.44	/	/	/	/	/	
				21	0.25	0.25	/	/	/	/	/	/	0.26	0.26	/	/	/	/	/	
茶 (浸出液) 2010年	1	600 <sup>SC</sup>	1	7	/	/	/	/	/	/	/	0.70	0.70	/	/	/	/			
				14	/	/	/	/	/	/	/	0.11	0.10	/	/	/	/	/		
				21	/	/	/	/	/	/	/	0.04	0.04	/	/	/	/	/		
	1			7	/	/	/	/	/	/	/	/	0.16	0.15	/	/	/	/	/	
				14	/	/	/	/	/	/	/	/	0.04	0.04	/	/	/	/	/	
				21	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

・試験には SC : フロアブル剤、WDG : 顆粒水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

a : 果肉、果皮のデータより算出するため平均値を用いた。(検出限界未満の場合は検出限界値を用いて算出した。)

<別紙4：作物残留試験（海外）>

作物名 (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)	
					スピロジクロフェン	
					最高値	
きゅうり (果実) 2004、2005、2007年 度	1	120 <sup>SC</sup>	2	3	0.02	
				5	<0.02	
	1		2	3	0.03	
				5	0.02	
	1		2	3	0.02	
				5	<0.01	
	1		2	3	0.02	
				5	0.02	
1	2	3	0.03			
		3	0.03			
1	2	3	0.04			
		3	0.04			
トマト (果実) 2004、2005年度	1	120 <sup>SC</sup>	2	3	0.07	
				5	<0.02	
	1		2	3	0.08	
				5	0.05	
	1		2	3	0.15	
				5	0.24	
	1		2	3	0.03	
				5	0.07	
1	2	3	0.10			
		5	0.07			
1	2	3	0.08			
		3	0.06			
いちご (果実) 2002年度	1	96 <sup>SC</sup>	2	1	0.05	
				3	0.04	
				5	0.03	
				7	0.02	
	1		2	15	<0.02	
				1	0.05	
				3	0.16	
				5	0.04	
	1		2	7	0.06	
				14	0.05	
				1	0.10	
				3	0.05	
1	2	5	0.12			
		7	0.13			
		15	0.11			
		1	0.03			
1	2	3	<0.02			
		5	<0.02			
		7	<0.02			
		14	<0.02			
1	2	3	0.06			
1	2	3	0.28			
1	2	3	0.04			

作物名 (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)
					スピロジクロフェン
					最高値
	1		2	3	0.17
いちご (果実) 2002 年度	1	96 <sup>SC</sup>	2	1	0.06
				3	0.04
				5	0.03
				6	0.03
				11	<0.02
	1		2	1	0.06
				3	0.05
				5	0.06
				7	0.06
	1		2	1	0.04
				3	0.05
				5	0.02
1	2	7	0.03		
		14	0.03		
		1	0.03		
		3	<0.02		
		5	<0.02		
		7	<0.02		
		14	0.02		
		2	0.12		
1	0.88				
1	0.06				
1	1.1				
すぐり (果実) 2005、2008 年度	1	96 <sup>SC</sup>	1	7	0.36
				14	0.44
				21	0.21
				28	0.22
	1		1	7	0.05
				14	0.04
				21	0.03
				28	0.02
1	1	14	<0.01		
		21	0.07		
1	1	14	0.026		
		21	0.021		
ホップ (穂花) 2005 年度	1	339~432 <sup>SC</sup>	1	14	3.1
				14	5.7
	1		1	7	1.6
				14	1.0
				21	0.67
				28	0.69
	1		1	7	2.4
				14	1.4
				21	1.7
				28	1.5
	1		1	7	3.0
				14	2.1
			21	2.6	

作物名 (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)	
					スピロジクロフェン	
					最高値	
				28	1.6	
	1		1	7 14 21 28	2.4 2.3 2.3 2.0	
	1		1	14 28	3.0 2.3	
	1		1	14 28	3.4 2.3	
ホップ (乾燥毬花) 2005年度	1	339~432 <sup>SC</sup>	1	14	17	
	1		1	14	24	
	1		1	14 21 28	3.9 3.9 3.1	
	1		1	14 21 28	5.2 6.6 4.0	
	1		1	14 21 28	11 11 7.5	
	1		1	14 21 28	7.5 7.5 8.8	
	1		1	14 28	14 9.0	
	1		1	14 28	11 10	
パパイヤ (果実) 2000、2001年度	1	72~144 <sup>SC</sup>	3	3 5 7 14	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
	1		3	7	<0.03	
ココナッツ (果実) 2001年度	1	72~144 <sup>SC</sup>	3	21	<0.05	
	1		3	21	<0.05	
	1		3	21	<0.05	
	1		3	21	<0.05	
	1		3	21	<0.05	
	1		3	21	<0.05	
コーヒー豆 (種実) 2000年度	1	72~144 <sup>SC</sup>	3	21	<0.03	
	1		3	21	<0.03	
	1		3	21	<0.03	
	1		3	21	<0.03	
	1		3	21	<0.03	
	1		3	21	<0.03	

作物名 (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)
					スピロジクロフェン
					最高値
とうがらし (果実) 2007年度	1	432 <sup>SC</sup> 原本の記載 (a.s.) が不 明	2	1	2.42
				3	2.21
				5	1.82
				7	1.62
			3	1	2.87
				3	2.69
5	2.07				
7	1.48				
とうがらし (葉) 2007年度	1	432 <sup>WP</sup>	2	1	61.6
				3	68.9
				5	49.6
				7	43.9
			3	1	62.9
				3	58.0
5	49.1				
7	40.4				
まくわうり (果実) 2007年度	1	540 <sup>WP</sup>	2	1	0.06
				3	0.03
				5	0.03
				7	0.04
			3	1	0.15
				3	0.12
5	0.15				
7	0.05				
なす (果実) 2007年度	1	432 <sup>WP</sup>	2	3	0.70
				7	0.22
			3	3	0.54
				7	0.28
茶 (生葉) 2006年度	1	720 <sup>WP</sup>	3	3	5.09
			7	1.76	
			2	14	0.47
茶 (乾燥葉) 2006年度	1	720 <sup>WP</sup>	3	3	11.2
			7	3.05	
			2	14	2.01
茶 (浸出液) 2006年度	1	720 <sup>WP</sup>	3	3	0.45
			7	0.08	
			2	14	0.05

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数

・試験には SC : フロアブル剤、WP : 水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録「スピロジクロフェン」（殺ダニ剤）（平成 21 年 10 月 30 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 3 JMPR：“SPIRODICLOFEN”, Pesticide residues in food - 2009. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P261-286(2009)
- 4 US EPA①：Spirodiclofen；Human Health Risk Assessment for use on Citrus Fruit, Grape, Pome Fruit, Stone Fruit, and Tree Nut Crops. PC Code:124871. Petition No.2F6469. DP Barcode:D285047(2005)
- 5 US EPA②：Pesticide Fact Sheet：Spirodiclofen(2005)
- 6 EFSA：Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance spirodiclofen.(2009)
- 7 食品健康影響評価について（平成 22 年 1 月 25 日付け厚生労働省発食安 0125 第 4 号）
- 8 農薬抄録「スピロジクロフェン」（殺ダニ剤）（平成 24 年 1 月 11 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 9 スピロジクロフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（回答）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 10 スピロジクロフェンの作物残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 11 食品健康影響調査の結果の通知について（平成 24 年 4 月 19 日付け府食第 404 号）
- 12 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 25 年 7 月 2 日付、厚生労働省告示第 233 号）
- 13 食品健康影響評価について（令和 6 年 11 月 27 日付け消食基第 351 号）
- 14 農薬抄録「スピロジクロフェン」（殺ダニ剤）（令和 5 年 12 月 20 日改訂）：アグロカネショウ株式会社、一部公表
- 15 エコマイト顆粒水和剤 日本なし 作物残留試験最終報告書（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2023 年、未公表
- 16 エコマイト顆粒水和剤 もも 作物残留試験最終報告書（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2023 年、未公表
- 17 US EPA③：Spirodiclofen; Draft Risk Assessment in Support of Registration Review. PC Code:124871. Petition No.NA. DP Barcode:D461279 (2021)

**スピロジクロフェン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 令和7年4月16日～令和7年5月15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 スピロジクロフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。