

動物用医薬品「スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（エコノサド）」に係る評価書の変更点

修正箇所	変更後	変更前
P.4 L3～4	主剤は、スピノサド（スピノシン A+D）である。本製剤 100 mL 中にスピノサドが <u>48.0 g</u> 含まれている。（参照 1）	主剤は、スピノサド（スピノシン A+D）である。本製剤 100 mL 中にスピノサドが <u>49.85 g</u> 含まれている。（参照 1）

※ P ; ページ数

(案)

動物用医薬品評価書

スピノサドを有効成分とする

鶏舎噴霧剤（エコノサド）

2015年2月

（2016年4月一部改訂）

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
 II. 安全性に係る知見の概要	 5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（散布投与）①	5
(2) 残留試験（散布投与）②	6
(3) 残留試験（鶏体直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用投与）	7
(4) 残留試験（卵移行性）	9
3. 鶏に対する安全性	9
(1) 安全性試験①	9
(2) 安全性試験②	9
(3) 臨床試験	10
 III. 食品健康影響評価	 11
・別紙 1：代謝物略称	12
・別紙 2：検査値等略称	12
・参照	13

〈別添〉農薬・動物用医薬品評価書 スピノサド（第 2 版）

〈審議の経緯〉

2014年 10月 24日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響
評価について要請（26 消安第 3427 号）、関係資料の接受
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
2015年 1月 7日 第 543 回食品安全委員会（報告）
2015年 1月 8日 から 2月 6日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 2月 10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 2月 17日 第 549 回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣に通知）
2016年 4月 日 第 回食品安全委員会（報告）（一部改訂）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013 年 10 月 1 日から)		
山手 丈至（座長*）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理*）	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

* : 2013 年 10 月 22 日から

要 約

スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（エコノサド）の製造販売承認に係る食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるスピノサドは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI が 0.024 mg/kg 体重/日と設定されている。

スピノサドの鶏体への直接噴霧、直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用並びに鶏卵への噴霧により残留試験が実施されており、皮膚のみにおいて投与 28 日後でもスピノサド（スピノシン A+D の含量）が検出（0.07 µg/g）された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の鶏における安全性試験及び臨床試験においては安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、スピノサド（スピノシン A+D）である。本製剤 100 mL 中にスピノサドが 48.0 g 含まれている。（参照 1）

2. 効能・効果

鶏舎内のワクモの駆除である。（参照 1）

3. 用法・用量

本製剤を水で 120 倍に希釈し（スピノサドとして 0.4%(w/v)）、ケージ底面積 1 m² 当たり 400～500 mL を、鶏舎内のワクモの発生又は生息場所に単回散布する。¹（参照 1）

4. 添加剤等

本製剤には、界面活性剤、分散剤、消泡剤、防腐剤、不凍剤、懸濁剤及び溶剤が含まれている。²（参照 1）

5. 開発の経緯及び使用状況

スピノサドは、放線菌の一種である *Saccharopolyspora spinosa* の発酵により生産されるマクロライド系の殺虫剤である。主要成分としてほぼ同等の殺虫活性を有するスピノシン A 及びスピノシン D を含む混合物で、通常、スピノシン A 及び D を約 85%:15% の比率で含有している。各種昆虫類に対し、ニコチン受容体の活性化により、不随意の筋収縮と痙攣を引き起こし、昆虫の運動性を麻痺させ、致死的に作用する。また、GABA を介した作用も知られており、これらの複合作用が有効性を高めていると考えられている。（参照 2）

ワクモは、ダニ目、中気門亜目、ワクモ科に属するダニで、鶏の外部寄生虫である。夜間に鶏体上に移動して吸血する。通常、それ以外は鶏舎内の各所に隠れて生息する。ワクモ寄生による病態は、吸血に伴う貧血が直接の症状であるが、繰り返しの吸血による鶏のストレスが考えられ、産卵率の低下及び抵抗力低下による各種感染症の発生等が知られている。このため、鶏に寄生するワクモの駆除を目的として本製剤が開発された。（参照 2）

日本では、動物用医薬品としてスピノサドを有効成分とするイヌ又はネコのノミやマダニの駆除剤が承認されている。（参照 3）

海外では、イヌ及びネコ以外に食用動物における各種外部寄生虫の駆除及び畜舎内の衛生害虫の駆除を目的に複数の製剤が承認されている。（参照 2）

¹ 本製剤については、鶏に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから評価要請がなされた。なお、使用上の注意では、鶏体への直接散布はしないこととされている。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるスピノサドは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、日本では食品安全委員会により一日摂取許容量 (ADI) が 0.024 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 4)

本製剤の添加剤として用いられている界面活性剤は EU で MRL 設定不要とされている。分散剤は米国では適正農業規範 (Good Agricultural Practice) に基づいて農薬を使用する限り、限度値を設定する必要のない物質として認められている。消泡剤は食品添加物や医薬品として使用されており、JECFA において ADI が設定されている。防腐剤は EFSA による評価が行われているほか、EPA において CRfD が設定されている物質である。不凍剤は、食品添加物や医薬品として使用されており、JECFA において ADI が設定されている。懸濁剤 1 は、食品添加物として使用されており、JECFA において ADI を特定しない (Not specified) と評価されている。また、もう一つの懸濁剤 2 は、医薬品等としても使用されている。(参照 2、5～22)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

本製剤については、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、鶏体及び鶏卵への暴露量を推定するために、鶏体への直接散布、直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用並びに鶏卵への噴霧を行う過酷な条件下で、残留試験が実施された。

(1) 残留試験 (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 1 及び表 2 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 1、23）

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

a：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。

b：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。

c：LOQ：定量限界（0.01 µg/g）未満

表 2 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 ^a (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

a：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）残留試験（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 3 及び表 4 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 0.50 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 0.15 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 1、23)

表 3 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 ^a (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 ^c	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
全卵 ^b	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

a : 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。

b : 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。

c : LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

表 4 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 ^a (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 ^b	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

a : 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 : LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

(3) 残留試験 (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

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 A³及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシン A⁴) 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 D⁵及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシン D⁶) 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⁷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 5 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 1、23）

表 5 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 ^a	1	3	5	7	10	14	21	28	42
肝臓	0.0619	0.0871	0.0418	0.0263	0.0117	LOQ ^c	ND ^d	ND	ND	ND
筋肉	0.0141	0.0137	LOQ	LOQ	ND	LOQ	LOQ	0.169 ^e	0.0150 ^e	LOQ ^e
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	ND	ND	ND

試料	総スピノシン ^b (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 ^e	0.0161 ^e	LOQ ^e
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

a：最終投与後日数

b：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

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

d：ND：検出せず。（検出限界：0.003 µg/g）

e：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。

³ 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

⁴ 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）

⁵ 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

⁶ 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）

⁷ 構造異性体を含めると 16 種類の測定物質となる。

(4) 残留試験 (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 1、23)

3. 鶏に対する安全性

本製剤については、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏がばく露される可能性があることから、鶏における安全性試験が実施された。

(1) 安全性試験①

産卵鶏 (白色レグホン種、10 羽/群) を開放型の鶏舎内に 1 ケージ 1 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、12,000 又は 20,000 mg/L) を単回散布し、安全性試験が実施された。散布は、ケージの上面、前面、下面及び後面の四面を中心にケージの表面積 1 m² 当たり 200 mL の割合で、ワクモの生息しやすい場所を重点として手動式噴霧器により 1 ケージ当たり 15 秒間実施した。散布時には、給水を中止して樋を取り外した。一般状態の観察及び体重測定は、投与 22 日後まで全例について実施し、産卵状況は、投与後 3 週間までの産卵率及び異常卵発生頻度を調べた。血液学的検査及び血液生化学的検査は、全例について投与前、投与 1、7 及び 21 日後に行い、剖検及び臓器重量の測定は、投与 22 日後に全例を安楽死させ実施した。

一般状態、体重、産卵状況及び血液学的検査では、投与による変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、20,000 mg/L 投与群で投与 1 日後に Cre の低値、Cl の高値、投与 21 日後に Na の高値が認められたが、これらの変動は、投与によるものではなく、生理的な変動であると考えられた。

剖検では、全身諸器官に変化はみられず、投与による異常は認められなかった。

臓器重量では、脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓及びファブリキウス囊の絶対及び相対重量に異常所見がみられず、投与による変化は認められなかった。(参照 1、23)

(2) 安全性試験②

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において、産卵鶏に対する安全性が検討された。一般状態の観察、体重測定及び産卵数の計数 (1 週間の 1 ケージ当たりの平均値) を投与期間 (56 日) 中及び最終投与 42 日後まで、剖検を最終投与 0、1、3、5、7、10、14、21、28 及び 42 日後に実施した。

試験期間中における一般状態では、異常な所見はみられなかった。また、試験期間中

に試験から除外されるような外傷、疾病及び死亡例はなかった。投与の前後の観察においても、投与による異常はみられなかった。

体重及び産卵能力（産卵数）では、投与による変化はみられなかった。

試験期間中における経時的な剖検では、異常な所見はみられなかった。（参照 1、23）

（3）臨床試験

ワクモの発生が認められる産卵鶏飼育施設（開放型、2 施設）の鶏舎 1 棟の一部を 2 等分に区分して、産卵鶏〔施設 1：ボリスブラウン（509 日齢、100 羽/群）、施設 2：ジュリア（362 日齢、120 羽/群）〕を収容し、本製剤の臨床試験が実施された。各施設において、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）を散布した区分（散布区）及び散布しなかった区分（対照区）における産卵鶏の安全性が検討された。散布量は散布表面積 1 m² 当たり 166 mL（施設 1）及び 188 mL（施設 2）で、ケージ及びその支持機材等の表面が十分に濡れるように単回散布された。

両施設ともに、試験期間中の産卵鶏の一般状態に異常はみられなかった。（参照 1、23）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるスピノサドは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI が 0.024 mg/kg 体重/日と設定されている。

スピノサドの鶏体への直接噴霧、直接噴霧及び鶏舎内環境散布の併用並びに鶏卵への噴霧により残留試験が実施されており、皮膚のみにおいて投与 28 日後でもスピノサド（スピノシン A+D の含量）が検出（0.07 µg/g）された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の鶏における安全性試験及び臨床試験においては安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙 1：代謝物略称〉

記号	略称	化学名
B	スピノシン B	<i>N</i> -脱メチルスピノシン A
E	—	<i>N</i> -脱メチルスピノシン D
H	—	(<i>N</i> + <i>O</i>)-脱メチルスピノシン A
J	スピノシン J	<i>O</i> -脱メチルスピノシン A-1
K	スピノシン K	<i>O</i> -脱メチルスピノシン A-2
AH	スピノシン H	<i>O</i> -脱メチルスピノシン A (代謝物 J 及び K 以外の <i>O</i> -脱メチルスピノシン A)
J of D	スピノシン L	<i>O</i> -脱メチルスピノシン D (脱メチルの位置は代謝物 J と同じ)
K of D	—	<i>O</i> -脱メチルスピノシン D (脱メチルの位置は代謝物 K と同じ)
AH of D	—	<i>O</i> -脱メチルスピノシン D (代謝物 J of D 及び K of D 以外のもの)
DP-3/DP-4	—	(<i>N</i> + <i>O</i>)-脱メチルスピノシン D (<i>O</i> -脱メチルスピノシン D (代謝物 J of D、代謝物 K of J 又は代謝物 AH of D のいずれか) が <i>N</i> -脱メチル化されたもの。)

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Cre	クレアチニン
CRfD	慢性参照用量
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
GABA	γ -アミノ酪酸
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MRL	最大残留基準値

〈参照〉

1. 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 (非公表)
2. 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)
3. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
4. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 22 年 4 月 8 日付府食第 291 号) 別添 農薬・動物用医薬品評価書「スピノサド」
5. EU: Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin, 2010
6. US EPA: 40 CFR 180.910 Inert ingredients used pre- and post-harvest; exemptions from the requirement of a tolerance.
7. US EPA: Federal Register 40 CFR Part 180; Exemption from the Requirement of a Tolerance
8. 食品衛生法施行規則 (昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号) 別表 1 (指定添加物リスト)
9. 食品添加物公定書解説書第 8 版, 谷村顕雄及び棚元憲一, 廣川書店, 2007 年
10. 医薬品添付文書、2009 年 5 月改訂 (第 7 版)
11. JECFA: Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series No. 60, 2009
12. JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants (Seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 966, 2011
13. US EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED). September 2005
14. EFSA: Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 16th list of substances for food contact materials. The EFSA Journal, 2007: 555-563; 1-31
15. 第 16 改正日本薬局方, 2011 年
16. JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 48, 2001, FAS48, 2001
17. JECFA: Evaluation of certain food additives (Fifty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 913, 2002
18. 既存添加物名簿 (平成 8 年厚生省告示第 120 号)
19. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21, 1987
20. 医薬品添付文書、改版年不明
21. 日本添加剤協会ホームページ
22. 米国薬局方
23. 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

料（非公表）

別 添

農薬・動物用医薬品評価書

スピノサド (第2版)

2015年2月

食品安全委員会

目 次

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

7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	24
(1) 薬物動態試験及び残留試験（鶏）	24
(2) 薬物動態試験（山羊）	32
(3) 残留試験（牛）	34
(4) 残留試験（羊）	37
8. 一般薬理試験	38
9. 急性毒性試験	39
(1) 急性毒性試験	39
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	40
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
11. 亜急性毒性試験	41
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	41
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	41
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	43
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	44
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	45
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	46
(3) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	47
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）（補足試験）	48
13. 生殖発生毒性試験	48
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	48
(2) 発生毒性試験（ラット）	50
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	50
14. 遺伝毒性試験	51
15. その他の試験	52
(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）	52
(2) 28日間反復経口投与毒性試験及び回復試験（ラット）	53
III. 食品健康影響評価	54
・別紙1：代謝物/分解物略称	57
・別紙2：検査値等略称	60
・別紙3：作物残留試験成績	62
・別紙4：推定摂取量	67
・参照	68

＜審議の経緯＞

－第1版－

- 1999年 4月 19日 初回農薬登録
- 2004年 12月 10日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：トマト）
- 2004年 12月 10日 インポートトレランス設定の要請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）
- 2004年 12月 22日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1222001号）
- 2004年 12月 24日 関係書類の接受（参照1～55）
- 2005年 1月 6日 第76回食品安全委員会（要請事項説明）（参照56）
- 2005年 3月 2日 第25回農薬専門調査会（参照57）
- 2005年 11月 7日 追加資料受理（参照58）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照59）
- 2005年 12月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第1219001号）、関係書類の接受
- 2005年 12月 22日 第125回食品安全委員会（要請事項説明）（参照60）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718006号）、関係書類の接受（参照61）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照62）
- 2006年 10月 4日 第5回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照63）
- 2007年 11月 20日 追加資料受理（参照64）
- 2008年 3月 5日 第20回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照65）
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照66）
- 2009年 7月 21日 第53回農薬専門調査会幹事会（参照67）
- 2009年 8月 21日 第54回農薬専門調査会幹事会（参照68）
- 2009年 9月 29日 第116回動物用医薬品専門調査会（参照69）
- 2010年 1月 20日 第59回農薬専門調査会幹事会（参照70）
- 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より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）

－第2版－

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84～89）

2014年 10月 28日 第535回食品安全委員会（要請事項説明）（参照90）

2014年 11月 21日 第172回動物用医薬品専門調査会（参照91）

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

2014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）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）

寺尾允男（委員長代理）

小泉直子

坂本元子

中村靖彦

本間清一

見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）

見上 彪（委員長代理）

小泉直子

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

本間清一

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江恵子

廣瀬雅雄**

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）

小泉直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

*：2009年7月9日から

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森国敏（委員長代理）

石井克枝

上安平冽子

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
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
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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
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

*：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

(2008 年 4 月 1 日から)

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

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2009 年 9 月 30 日まで)

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

(2010 年 3 月 31 日まで)

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

(2013 年 10 月 1 日から)

山手丈至 (座長*)	須永藤子	山崎浩史
------------	------	------

小川久美子（座長代理*）	辻 尚利
青木博史	寺岡宏樹
青山博昭	能美健彦
石川さと子	舞田正志
石川 整	松尾三郎
川治聡子	宮田昌明

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、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜体内薬物動態試験 (鶏)、残留試験 (鶏) 及び急性毒性試験 (ラット) の成績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、かぶ及びりんご)、作物残留、家畜体内薬物動態試験及び残留試験 (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 (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)、遺伝毒性試験等である。

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。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 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。

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*-8-オキサシクロドデカ[*b*]*as*-インダセン-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*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-4,14-ジメチル-1*H*-8-オキサシクロドデカ[*b*]*as*-インダセン-7,15-ジオン

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-tetradecoxy- 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*-8-oxacyclododeca[*b*]*as*-indacene-7,15-dione

<spinosyn D>

(2*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-(4-dimethylamino-2,3,4,6-tetradecoxy- 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*-8-oxacyclododeca[*b*]*as*-indacene-7,15-dione

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

和名：スピノシン A とスピノシン D の混合物

<spinosyn A>

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

<spinosyn D>

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

英名：mixture with spinosynA and spinosyn D

<spinosyn A>

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

<spinosyn D>

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

4. 分子式

スピノシン A : C₄₁H₆₅NO₁₀

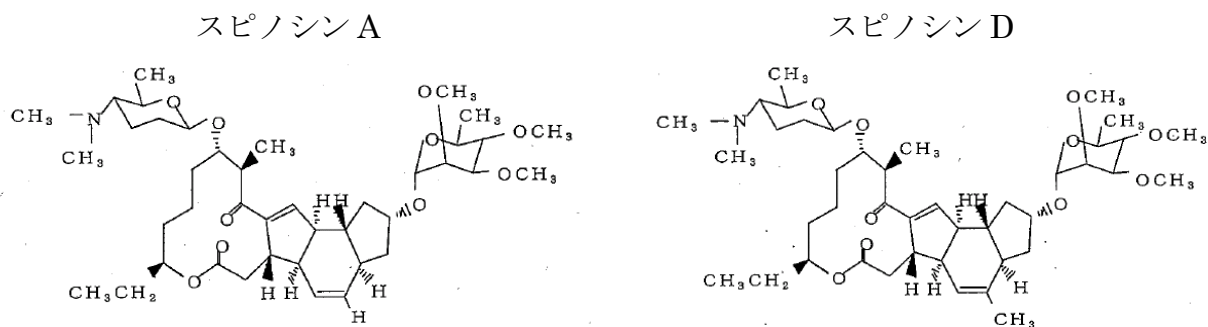
スピノシン D : C₄₂H₆₇NO₁₀

5. 分子量

スピノシン A : 731.98

スピノシン D : 746.00

6. 構造式



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 及び 4%以上（2 成分の合計で 82%以上）含まれる。米国等 34 カ国で、果樹類、野菜類等に登録されており、我が国では 1999 年に果実、茶、野菜等を対象に初めて登録された。

2004 年には、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請（トマト）及びインポートトレランス設定の要請（米、小麦、大麦及びとうもろこし）がなされている。

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 71）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 72）

今回、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく動物用医薬品の製造販売承認の申請（スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤）に係る残留基準設定の評価要請がなされている。（参照 90）

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スピノシン A 又はスピノシン D に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験 (^{14}C -スピノシン A)

Fischer ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に ^{14}C -スピノシン A を 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）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

単回経口投与後の血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

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

表 1 血漿中放射能濃度推移

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

b. 吸収率

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

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。（参照 2）

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

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与条件	性別	C _{max} 時付近*	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(131)、十二指腸(52.8)、肝臓(29.4)、肺(21.4)、副腎(12.9)、甲状腺(12.3)、リンパ節(9.58)、腎臓(9.05)、脾臓(7.42)、腎周囲脂肪(4.22)、心臓(3.88)、胸腺(3.44)、皮膚(1.77)、骨(1.70)、カーカス(1.31)、骨格筋(0.763)、血液(0.406)	すべて 0.6 未満
	雌	胃腸管(87.2)、肝臓(38.1)、十二指腸(29.1)、肺(28.4)、副腎(17.1)、リンパ節(12.1)、腎臓(11.2)、脾臓(9.36)、腎周囲脂肪(8.44)、甲状腺(8.29)、皮膚(2.25)、骨(1.92)、カーカス(1.44)、骨格筋(0.864)、血液(0.441)	すべて 0.7 未満
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	胃腸管(706)、リンパ節(370)、副腎(269)、腎周囲脂肪(265)、肺(257)、肝臓(148)、甲状腺(134)、胸腺(113)、腎臓(100)、脾臓(98.0)、十二指腸(72.3)、皮膚(68.7)、カーカス(49.8)、骨(43.1)、心臓(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)、その他(1.00 未満)
10 mg/kg 体重 (反復)	雄	胃腸管(118)、肝臓(36.9)、肺(29.3)、十二指腸(16.5)、副腎(16.0)、リンパ節(15.5)、腎臓(12.7)、脾臓(10.7)、腎周囲脂肪(8.50)、胸腺(6.08)、カーカス(2.32)、骨(2.21)、皮膚(1.84)、骨格筋(1.46)、甲状腺(0.709)、血液(0.615)	すべて 0.4 未満
	雌	胃腸管(102)、肝臓(42.4)、肺(40.6)、副腎(25.2)、リンパ節(23.0)、腎臓(18.2)、十二指腸(16.6)、脾臓(14.1)、腎周囲脂肪(14.0)、生殖腺(9.56)、胸腺(7.66)、カーカス(3.16)、骨(2.74)、皮膚(2.74)、骨格筋(1.85)、甲状腺(0.827)、血液(0.653)	すべて 0.4 未満

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

③ 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 時間の胆汁における代謝物は表 3 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、L (親化合物のグルタチオン抱合体)、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。親化合物は尿中で 0.04～0.4% TAR、糞中で 5.3～6.4% TAR、胆汁中で 1.1% TAR 以下であった。

表 3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

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

N.D. : 検出されず

腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物は表 4 に示されている。

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

表 4 腎臓、肝臓、肺、血漿及び甲状腺における代謝物 (%TAR)

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

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

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

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

b. 胆汁中排泄

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

（2）生体内蓄積性（¹⁴C-スピノシン A）

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-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 5 に示されている。

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

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

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

表 5 3 又は 7 日間投与後の主要組織の残留放射能濃度（µg/g）

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

(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 168 時間の糞及び尿中排泄はそれぞれ 83.8～92.5 及び 2.8～5.0%TAR であった。投与後 24 時間の胆汁中排泄は 35.7%TAR であり、吸収率は 60.5%であった。また、投与後 24 時間の糞及び尿中に 71.1～75.6%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 6 に示されている。

表 6 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)

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 7 に示されている。

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

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

表 7 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

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

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)

^{14}C -スピノシン A 又は ^{14}C -スピノシン D を 200 g ai/ha となるように水稻(品種: Japonica M202) の苗を移植する前の植穴部に処理し、処理 1、2、7、15 及び 28 日後並びに穂ばらみ期(65 日後) 及び収穫期(119 日後) に試料(田面水、茎葉部又は穀粒、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、土壌から根を経由して吸収され、植物地上部へ移行した。処理 65 日後の茎葉部の総残留放射能濃度は、 ^{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 0.02 mg/kg、 ^{14}C -スピノシン D 処理では検出限界未満であった。その大部分はもみ殻(^{14}C -スピノシン A 処理:0.06 mg/kg、 ^{14}C -スピノシン D 処理:0.02 mg/kg) に存在し、玄米への残留は定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった。

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

玄米中には、スピノサドの基本骨格を有する残留物は認められなかった。水稻におけるスピノシン A 及びスピノシン D の主要代謝経路は、*N*-ホルミル中間体を経由した *N*-脱メチル化によりそれぞれ代謝物 B 及び E が生成され、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、最後に酸洗浄剤線維質 (ADF) 画分と関連する様々な非抽出成分となる経路と考えられた。

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:0.28 mg/L、 ^{14}C -スピノシン D : 0.13 mg/L) となり、処理 28 日後にはそれぞれ 0.01 mg/L 以下となった。(参照 6、7、63)

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

^{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 となるようにキャベツ (品種: *Brassica oleracea* var. Wakamine) に散布し、処理直後、処理 3、10、19 及び 34 日後の茎葉 (上/下) 部、根部又は結球部を試料として、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 散布区の処理直後では 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 散布区の処理直後では 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 散布区の処理 34 日後では、下葉から 2.04~2.48 mg/kg、結球部から 0.030~0.037 mg/kg 以下、根部から 0.2~0.4 mg/kg の残留放射能が検出された。

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

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

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

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

プラスチックポット栽培のキャベツ (品種: 初秋) 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 及び 69 日後に採取し、処理 13 日後の試料は地上部及び根部、処理 69 日後の試料は結球部、外葉及び根部に分画された。

土壌中放射能の減衰速度は遅く、処理 69 日後には 0.416 mg/kg (84.5%TAR) 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 0.14 mg/kg (29%TAR)、処理 69 日後には 0.08 mg/kg (17%TAR) となった。B は、処理直後を除いて主要な分解物であり、処理 13 日後に増加したが (0.15 mg/kg、31%TAR)、処理 69 日後には減少した (0.12 mg/kg、24%TAR)。

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

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

(4) かぶ (^{14}C -スピノシン A 及び ^{14}C -スピノシン D)

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) をかぶ (品種: Brassica rapa) に散布して、処理直後、10、24 及び 48 日後に採取した根及び茎葉部を試料とし、植物体内運命試験が実施された。

処理直後の総残留放射能濃度は、葉では ^{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、抽出液 (99.0%TRR) 中の 31.7 mg/kg

(81.4%TRR) が親化合物、代謝物 B 及び K の含量 (代謝物 B+K) が 2.84 mg/kg (7.3%TRR) であった。処理 8 日後には、親化合物は 0.001 mg/kg (0.2%TRR)、代謝物 B+K は 0.003 mg/kg (0.9%TRR) となり、ともに経時的に減少した。TLC の原点及びその他の成分は、処理 10 日後に最大 (それぞれ 6.07 及び 5.08 mg/kg) となり、処理 48 日後には 0.032 及び 0.017 mg/kg に減少した。

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

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

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

また、 ^{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 日後の根でも原点部分とその他の成分が最大に達し、その後、減少して処理 48 日後に 0.004~0.017 mg/kg となった。

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

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

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

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 80~100 個の果実を付けたりんご (品種: レッドデリシャス) の木に散布し、処理直後、3、7、14、28 及び 42 日後に採取した果実及び葉を試料とする植物体内運命試験が実施された。また、光分解の影響を見るため、一部のりんご果実は散布後 3~7 日間遮光、さらに、一部の試料には散布時に覆いがされた。

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、散布直後でそれぞれ 2.70 及び 0.98 mg/kg、処理 42 日後でそれぞれ 1.25 及び 0.513 mg/kg であった。 ^{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、残留放射能は主に果実洗浄液 (表面洗浄液) に存在した。処理 42 日後の果皮及び果肉では、 ^{14}C -スピノシン A 処理ではそれぞれ 0.331 及び 0.119 mg/kg、 ^{14}C -スピノシン D 処理ではそれぞれ 0.168 及び 0.044 mg/kg の残留放射能

が検出された。

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

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

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

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

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

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的湛水土壤中運命試験

湛水状態にした鉦質土・埴壤土（福岡）又は火山灰土・壤土（茨城）に ¹⁴C-スピノシン A を乾土あたり 10.6 mg/kg 又は ¹⁴C-スピノシン D を乾土あたり 11.2 mg/kg の濃度で土壤の水面に添加し、25℃の暗条件下で 100 日間インキュベートする好気

的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌における放射能分布は表 8 に示されている。

表 8 好氣的湛水土壌における放射能分布 (%TAR)

試料		土壌		抽出残渣		水			$^{14}\text{CO}_2$
処理後日数		0 日	100 日	0 日	100 日	0 日	3 日	100 日	100 日
^{14}C -スピノシン A	福岡土壌	88.6	27.7	1.5	38.7	15.4	1.8	8.5	19.9
	茨城土壌	77.2	39.5	10.1	51.9	14.5	1.1	2.1	7.7
^{14}C -スピノシン D	福岡土壌	90.9	35.8	1.2	33.1	10.0	2.7	10.8	15.3
	茨城土壌	81.9	42.2	9.0	45.0	11.6	0.8	2.2	3.4

スピノシン A の主要分解物は B (処理 35 日後の福岡土壌で 28.8%TAR、茨城土壌で 15.7%TAR) 及び AK (処理 49 日後の福岡土壌で 15.8%TAR) であった。スピノシン A の推定半減期は両土壌ともに 28 日であった。B の推定半減期は、福岡土壌で 20 日、茨城土壌で 7.5 日、AK の福岡土壌での推定半減期は 35 日であった。

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

(2) 好氣的土壌中運命試験

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

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

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

は 5%TAR を超えなかった。

滅菌土壌におけるスピノシン A の推定半減期は、シルト質壤土で 128 日、砂壤土で 240 日であった。スピノシン D の推定半減期は、シルト質壤土で 177 日であった。分解物として、スピノシン A 処理では B、スピノシン D 処理では E が認められた。このことから、スピノシン A 及びスピノシン 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、褐色火山灰土壌：茨城、灰色台地土：愛知及び沖積土・鈹質土：高知）を用いた土壌吸着試験が実施された。

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

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

スピノシン A 及びスピノシン 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 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、25℃で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

スピノシン A 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。主要分解物は AA 及び AB であった。（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 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加した後、 $25.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で自然太陽光下（光量： $4.58 \times 10^{-3} \text{ ein/cm}^2/\text{日}$ 、波長：200～460 nm）又は暗所で最長 48 時間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

スピノシン A 及びスピノシン 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)

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

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

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

5. 土壌残留試験

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

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

表 9 土壌残留試験成績①

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

※容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブルを使用

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、スピノシン D、分解物 B 及び A17 を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び水田圃場)が実施された。

結果は表 10 に示されている。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 10 土壌残留試験成績②

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

※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 成分合計、
水田圃場ではスピノシン A、スピノシン D、分解物 B 及び A17 の 4 成分合計

6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、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。国内で栽培された農産物における、スピノシン A 及びスピノシン D の含量の最高値は、もも（果皮）を除くと、50 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に収穫したみつば（茎葉）の 1.55 mg/kg であった。

作物残留試験の含量分析値を用いて、スピノシン A 及びスピノシン D を暴露評価対象化合物とした場合、国内で栽培された農産物から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、スピノシン A 及びスピノシン D が最大の残留を示す使用条件ですべ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。（参照 20、53、54）

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

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

7. 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、¹⁴C-スピノシン A 又は ¹⁴C-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、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 12 に示す。（参照 75）

表 12 ^{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 ($\mu\text{g/g}$)		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⁾
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 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/g}$ 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 13 に示す。（参照 75）

表 13 ^{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。他のすべての組織・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

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

スピノシン A、スピノシン D 及びその *N*-脱メチル化代謝物（代謝物 B 及び E）は、鶏の組織及び卵で同定された主要残留物であった。¹⁴C-スピノシン A 又は ¹⁴C-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 14 及び 15 に示す。（参照 75）

表 14 ¹⁴C-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すべての放射活性

・ 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 15 ¹⁴C-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すべての放射活性
・ 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、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日後まで毎日すべての鶏から卵が採取された。投与終了後、5群のすべての鶏がと殺され、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）すべてを試料とした他、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、卵及び採取されたすべ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16及び17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74）

表 16 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 17 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	—	—	—	—	—	—	<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 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 18 及び表 19 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 84、85）

表 18 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、 $\mu\text{g/g}$ ）

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 $\mu\text{g/g}$ ）未満

表 19 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、 $\mu\text{g/g}$ ）

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 20 及び表 21 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 0.50 $\mu\text{g/g}$ であった。卵白では、全時点の全例で定量限界（0.01 $\mu\text{g/g}$ ）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 0.15 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 84、86)

表 20 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 21 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 A²及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシン A³) 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 D⁴及び(*N*+*O*)-脱メチルスピノシン D⁵) 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⁶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 22 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 84、87）

表 22 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）

²⁾ 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

³⁾ 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）

⁴⁾ 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

⁵⁾ 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）

⁶⁾ 構造異性体を含めると 16 種類の測定物質となる。

- 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 84、88）

（2）薬物動態試験（山羊）

① 経口投与試験

泌乳山羊（1 頭/群）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。結果を表 23 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 を投与したすべての組織に代謝物 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 0.30～3.57 µg/g、スピノシン D 投与で 0.11～1.82 µg/g であった。残留が最も高かったのは脂肪であり、最も低かったのは筋肉であった。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 75)

表 23 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。

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 24 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。すべての組織及び乳汁における残留の大半は、親化合物スピノシン A 又はスピノシン D であった。親化合物の *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。その他に、各親化合物の水酸化又は *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

表 24 ^{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、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、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、すべての雌牛から 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 頭を除くすべ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、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 $\mu\text{g/g}$ 、IA では 0.003 及び 0.01 $\mu\text{g/g}$ 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 25 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 26 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すべての組織に移行し、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 77）

表 25 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	0.030	0.022
		3.28	0.097	0.082
		10.7	0.365 ²⁾	0.257
	最終投与 8 日後	10.6	1.200	0.830
	最終投与 15 日後	8.53	0.372	0.231
	最終投与 29 日後	9.08	0.074	0.038
肝臓	最終投与後 24 時間以内	0.84	(0.006) ³⁾	(0.005) ³⁾
		2.77	0.051	0.034
		10.7	0.224	0.151
	最終投与 8 日後	10.6	0.795	0.444
	最終投与 15 日後	8.53	3.178	1.698
	最終投与 29 日後	9.08	0.842	0.343
脂肪	最終投与後 24 時間以内	0.83	0.085	0.047
		3.28	0.013	(0.004) ³⁾
		10.7	0.026	0.014
	最終投与 8 日後	10.6	NA ⁴⁾	0.663
	最終投与 15 日後	8.53	NA	1.716
	最終投与 29 日後	9.08	NA	7.489

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 26 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 9.85	0.178 0.598	0.128 0.631	0.157 0.506	0.133 0.473
乳脂肪	0.86 2.86 9.85	NA ²⁾ NA NA	0.174 0.485 2.117	NA NA NA	0.179 0.589 1.888
乳清	0.86 2.86 9.85	NA NA NA	<0.01 0.01 0.05	NA NA NA	<0.01 0.015 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については、泌乳中の乳牛について 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 mg/kg であった。一部の乳脂肪とすべての脂肪は、HPLC を用い、スピノシン A、スピノシン D、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 27、28 及び 29 に示す。

試験結果より、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。ポアオン群については、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ついては、最終投与 28 日後に最高値を示した。（参照 78）

表 27 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 28 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 29 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。対照群は水のみに浸漬された。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。試験に供したすべ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 30 に示す。（参照 79、80）

表 30 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：検出せず（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 31 に示されている。（参照 21）

表 31 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態	ICR マウス	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	自発運動及び身づくろいの減少、 反応性の低下
		Wistar ラット	雄 3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	自発運動減少、反応性の低下
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2～5 日後に低下、7 日後に 回復

	脳波	Wistar ラット	雄 3	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	波形パターンには変化がなかったが、Total power が投与前に比べて減少
	ヘキサルビ タール睡眠	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	延長傾向（有意差なし）
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	10 匹中 1 匹に強直性屈曲・伸展 及び間代性痙攣、昏睡 死亡：陽性対照群でのみ 4 例
	循環器系 血圧・心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	血圧低下、5,000 mg/kg 体重では 心拍数も低下 死亡：5,000 mg/kg 体重群で投与 8 日後に 1 例
	自律神経系 瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	投与 2～5 日後に散瞳
	消化器系 小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	骨格筋 懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血液系 凝固	ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	1,500 mg/kg 体重のみで PT 延長 がみられたが、用量相関性はな く、投与による影響とは考えられ なかった

*：いずれの試験も、スピノサド原体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁

—：最小作用量が設定できない。

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 32 に示されている。

(参照 22～24、84、89)

表 32 急性毒性試験結果概要（原体）

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

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 ICR マウス用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 33 に示されている。代謝物 K により 10 例が死亡した。1 例は死因不明であったが、9 例には剖検時に肺のうっ血及び暗色化、血胸が認められたことから、9 例の死因は誤投与によるものと考えられた。(参照 25、26、63)

表 33 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

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

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

630 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与 1 日後に一時的な体重増加抑制が認められた。いずれの投与群も神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

また、2,000 mg/kg 体重投与群において、大脳側頭葉、薄束核 (延髄)、脊髓、下垂体後葉等の軸索腫脹、錐体 (延髄)、脊髄後根神経節、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、投与による影響とは考えられなかった。

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

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）

1 1. 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 34 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 34 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 35 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⁷並びに肝比重量増加、雌で心及び脾絶対重量増加がみられたが、これらの臓器における病理組織学的検査では特に所見が認められなかった。

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

表 35 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 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁷ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 36 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 37 に示されている。

1,200 ppm 投与群では、投与 6 週後に雄 3 例、雌 2 例が死亡し、その他の動物も悪液質を呈したため、全動物が投与 44 日にと殺された。

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

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

表 37 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm*	・運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び消瘦 ・RBC 低下 ・WBC、Neu、Lym 及び Mon 増加 ・Glu、BUN、T.Chol 及び TG 低下 ・Glob 増加 ・脾腫、リンパ節腫大 ・肝多発性壊死、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、下垂体） ・胸腺萎縮	・運動量低下、被毛粗剛、呼吸促迫及び消瘦 ・体重低下及び体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 低下 ・WBC、Lym 及び Mon 増加 ・Glu 及び Alb 低下 ・ALP 及び Glob 増加 ・脾腫 ・肝多発性壊死、小葉中心性肝細胞肥大 ・脾臓の炎症、脾髄外造血亢進 ・リンパ節の炎症及び壊死 ・細胞質内空胞化（心筋、下垂体） ・胸腺萎縮 ・子宮頸管粘膜下組織球浸潤
450 ppm 以上	・体重低下及び体重増加抑制 ・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、脾リンパ球） ・肺胞内マクロファージ浸潤	・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 ・リンパ節腫大 ・肺胞内マクロファージ浸潤 ・肝臓の炎症 ・胃粘膜の壊死、炎症、組織球浸潤及び硝

	- 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 - 膵腺房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	- 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、膵腺房細胞、舌、卵管、子宮、子宮頸管、膈上皮細胞及びクッパー細胞） - 壊死（胸腺のリンパ球、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（リンパ節及び脾臓のリンパ球、腎皮質尿細管） - 小葉中心性肝細胞肥大	- 肝絶対及び比重量増加 - リンパ節のリンパ球空胞化及び壊死 - 胃粘膜石灰沈着 - 細胞質内空胞化（肝細胞、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 900/1,350 ppm、雌は 0、150、300 及び 900 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 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 39 に示されている。

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

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

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

表 39 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,350/900 ppm	・ 自発運動低下（2/4 例） ・ 水様性の赤又は黒色便（1/4 例） ・ 眼脂 ・ 体重低下又は体重増加抑制 ・ 摂餌量低下、消瘦 ・ RBC、網状赤血球数、Ht 及び Hb 低下 ・ WBC 及び Lym 減少 ・ Alb 及び A/G 比低下 ・ ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・ 心及び甲状腺比重量増加 ・ 脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 脾臓の淡褐色化及び水腫 ・ 甲状腺の赤色点 ・ 胸腺萎縮 ・ 白脾髄の萎縮 ・ 肺の泡沫細胞集簇 ・ 胃粘膜萎縮 ・ 肝クッパー細胞増生 ・ 動脈炎（肺、精巣、精巣上部、大脳、胸部脊髄、視神経及び胸腔） ・ 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、上皮小体）	・ 体重低下又は体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 軟便 ・ Ht、Hb 及び MCH 低下 ・ PLT、WBC 及び Lym 減少 ・ Alb 及び A/G 比低下 ・ ALT、AST、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 脾、肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞増生 ・ 動脈炎（胸腔） ・ 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、脾臓房細胞、甲状腺 C 細胞、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、直腸及び脾臓房細胞）	・ 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 40 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 40 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

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

本試験において、いずれの投与群でも投与の影響は認められなかったことから、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。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、300/360 ppm⁸：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 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 42 に示されている。

投与 26 週時に、雄のすべての投与群において Eos の有意な低下が、雌の 300/360 ppm 投与群において RBC の有意な増加が認められたが、一過性の変化であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

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

表 42 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） ・ 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、口蓋扁桃） ・ 動脈炎（大脳髄膜）
100/120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⁸ 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。

(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 43 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 43 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 44 に示されている。

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

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加は認められなかった。

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、63）

表 44 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)	・死亡又は切迫と殺 ・体重低下及び体重増加抑制 ・削瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ ・BUN、Cre 及び AST 増加 ・TG 及び T.Bil 低下 ・脾及び腎絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・胸水 ・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	・死亡又は切迫と殺 ・体重低下及び体重増加抑制 ・削瘦、呼吸速迫、外陰部の汚れ ・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 ・胸水 ・心筋の変性 ・咽頭の細網内皮系細胞集簇、筋線維変性 ・腎尿細管空胞化 ・腸間膜脂肪組織萎縮 ・脾細網内皮系細胞集簇、髄外造血亢進 ・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 45 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 45 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 46 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。

腫瘍性病変の統計学的に有意な増加及び早期化は認められなかった。

本試験において、360 ppm 投与群の雌雄で肺マクロファージ集簇等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：11.4 mg/kg 体重/日、雌：13.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 7、32、38）

表 46 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 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・Ht 及び Hb 低下 ・WBC 増加 ・血中カルシウム、TP 及び Alb 低下 ・AST 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管変性及び再生 ・腺胃部粘膜の過形成及び炎症 ・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、膵腺房細胞、上皮小体及び精巢上体上皮細胞） ・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	・死亡又は切迫と殺（全例） ・全身衰弱を伴う耳介皮膚炎、流涙、消瘦、外陰部被毛汚れ及び被毛粗剛 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・Ht 及び Hb 低下 ・WBC 増加 ・血中リン、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、陰粘膜、卵巣、膵腺房細胞、上皮小体） ・腸間膜リンパ節洞内組織球症 ・肺マクロファージ集簇 ・舌のミオパチー
80 ppm	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 47 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 47 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 48 に示されている。

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

本試験において、240 ppm 投与群の雄で肉眼的腺胃粘膜の肥厚等が、雌で腺胃の過形成、炎症及び腺胃粘膜の肥厚等が認められた。雌において発がん性は認められなかった。（参照 7、32、39）

表 48 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 ・ 腺胃粘膜の肥厚	・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加 ・ ALT 及びカリウム増加 ・ クロール及びナトリウム低下 ・ 肝比重量増加 ・ 腺胃の過形成、炎症及び腺胃粘膜の肥厚 ・ 前胃粘膜過角化症、前胃粘膜過形成 ・ 肺マクロファージの集簇 ・ 腸間膜リンパ節の洞内組織球症 ・ 上皮小体上皮細胞空胞化 ・ 骨格筋及び舌のミオパチー ・ 細胞質内空胞化（膵腺房細胞）

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 49 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験（ラット）の生育期間中平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 50 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、他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。

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、63）

表 50 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	・摂餌量低下 ・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 ・会陰部被毛汚染及び膣出血及び難産 ・摂餌量低下 ・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	・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がみられた。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 例に小眼球症がみられたが、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、胎児では本試験の最高用量の 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、摂餌量低下、糞排出量減少がみられた。また、50 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が重度の栄養失調とみられる症状を伴って流産した。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、左中間葉または尖葉）、過剰半月弁、異所性腎臓、肋骨癒合、前肢屈曲等が観察された。しかし、いずれの奇形も同系統のウサギでは自然発生的に散見されること、これらの発現頻度は低く、発現頻度に対照群と検体投与群との間に差がないこと、さらに特定の奇形が投与群に高率にはみられないことなどから、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

性は認められなかった。（参照 42）

1 4. 遺伝毒性試験

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

結果は表 51 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、スピノサドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 7、43～48）

表 51 遺伝毒性試験結果概要（スピノサド原体）

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

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下 *：滅菌検体使用

代謝物 B 及び K に関して細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 52 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 49、50）

表 52 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)	1.00～100 µg/プレート (-S9) 10.0～667 µg/プレート (+S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10.0～3,300 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

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 53 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 53 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 54 に示されている。

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

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

表 54 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 ・ RBC 減少、PLT 増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ 赤血球の多染性及び低染色性 ・ 血小板の形態異常及び大型化 ・ ALP、TP、Alb 及び Glob 低下 ・ AST 及び T.Chol 増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・ 脾髄外造血亢進	・ 体重増加抑制 ・ RBC 減少、PLT 増加 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ 赤血球の多染性及び低染色性 ・ 血小板の形態異常及び大型化 ・ AST、Alb 及び Glob 低下 ・ T.Chol 及びカリウム増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ 腺胃粘膜浮腫、胃溶血様内容物 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴	・ AST 増加 ・ 副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓及び脾比重量増加 ・ 脾絶対重量増加 ・ 骨髓造血亢進 ・ 腎尿細管上皮の硝子滴減少 ・ 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

	・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、精巢上体） ・肺の炎症及び組織球浸潤	- 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、精巢上体） ・肺の炎症及び組織球浸潤	
1,000 ppm 以上	・細胞質内空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	・細胞質内空胞化（甲状腺上皮、腎尿細管上皮）	・細胞質内空胞化（甲状腺上皮、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、空胞化のみられた最低用量であった 1,000 ppm 投与群の甲状腺及び腎臓についてのみ実施された。

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

250 ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

以上のことから、空胞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）

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。

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

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

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

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）であつた。乳汁中の最高値は 2.117 µg/g（試験 14 日目の乳脂肪）であつた。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）であつた。

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）であつた。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）であつた。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）であつた。

各種毒性試験結果から、スピノサド投与による影響は、主に臓器及び組織における細胞質内の空胞化及び空胞細胞集簇であつた。スピノサドは陽イオン性両親媒性薬剤（CADs: Cationic Amphiphilic Drugs）であり、病理組織の電子顕微鏡観察において、CADs の標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられる層板状小体（ラメラボディー）がみられたことから、スピノサド投与による臓器及び組織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。発がん性、催奇形性及

び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品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及び最小毒性量は表 55 に示されている。

表 55 各試験における無毒性量及び最小毒性量

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	(一般毒性) 雄：8.6 雌：10.4	(一般毒性) 雄：42.7 雌：52.1	雌雄：甲状腺の病理学的変 化等 (神経毒性は認められな い)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：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、107	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

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

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

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

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

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

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

<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)]
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
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
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
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>

1. 作物残留試験成績（国内）

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	
水稲 (玄米) 2001 年	2	G:100 SC:150	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
水稲 (稲わら) 2001 年	2	G:100 SC:150	3	14	0.10	0.07*	<0.05	<0.05							0.12*	
			3	21	0.10	0.07*	<0.05	<0.05							0.11*	
			3	28	0.07	0.06*	<0.05	<0.05							0.10*	
大根 (根部) 1995 年	2	SP:300	3	7	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
			3	15	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	22	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	31	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
大根 (葉部) 1995 年	2	SP:300	3	7	0.20	0.11	0.03	0.02*	0.02	0.11*	0.02	0.06*	<0.01	<0.01	0.13*	
			3	15	0.02	0.02*	<0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.03*	
			3	22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			3	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
はくさい (茎葉) 1995,1997 年	4	SP:300	3	3	0.32	0.10	0.06	0.02*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.13*	
			3	6-7	0.06	0.03*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04*	
			3	14	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02*	
キャベツ (葉球) 1995,1997 年	4	SP:300	3	3	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
			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	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	
芽キャベツ (芽球) 2003 年	2	SP:50	3	6-7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04	
			3	13-14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04	
			3	20-21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04	
ブロッコリー (茎葉) 2001 年	2	SP:200	2	3	0.44	0.24	0.10	0.06							0.30	
			2	7	0.15	0.08	0.03	0.02*							0.10*	
			2	14	0.06	0.03*	0.01	0.01*							0.04*	
みずな 〔露地〕 2000 年	2	SP:150	2	3	1.40	0.76	0.28	0.16							0.96	
			2	7	0.59	0.28	0.17	0.08*							0.40*	
			2	14	0.15	0.09*	0.04	0.04*							0.13*	
レタス (茎葉) 1997 年	2	SP:300	3	3	1.80	1.01	0.33	0.21							1.26	
			3	7	0.46	0.26	0.09	0.05*							0.32*	
			3	14	0.52	0.24*	0.10	0.05*							0.29*	

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
食用ぎく (花器全体) 2002 年	2	SP:75	2	3	1.20	0.92	0.35	0.22							1.18	
			2	7	0.29	0.21	0.07	0.04*							0.29*	
			2	14	0.12	0.07*	0.06	0.03*							0.11*	
ねぎ 〔露地〕 2001 年	2	SP:200	2	3	0.08	0.03*	0.02	<0.01							0.04*	
			2	7	0.04	0.02*	<0.01	<0.01							0.03*	
			2	14	0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
アスパラガス (若茎) 2002 年	2	SP:150	2	1	0.09	<0.06	<0.08	<0.05							0.10*	
			2	3	0.08	<0.06	<0.08	<0.05							<0.10	
			2	7	<0.08	<0.06	<0.08	<0.05							<0.10	
みつば (茎葉) 2003 年	2	SP:50	2	7	1.58	1.29	0.32	0.26							1.55	
			2	14	1.91	1.25	0.38	0.26							1.51	
トマト (果実) 1999 年	2	SP:300	2	1	0.12	0.09	0.02	0.02							0.11	
			2	3	0.08	0.06	0.02	0.01							0.07	
			2	7	0.09	0.05	0.02	0.01*							0.07*	
ミニトマト (果実) 2004 年	2	SP:150	2	1	0.28	0.15*	0.05	0.03*							0.18*	
			2	3	0.23	0.12*	0.04	0.03*							0.15*	
			2	7	0.11	0.06*	0.02	0.02*							0.08*	
			2	14	0.06	0.04*	0.02	0.01*							0.05*	
ピーマン (果実) 1999 年	2	SP:300	2	1	0.65	0.35	0.13	0.25							0.44	
			2	3	0.53	0.30	0.10	0.22							0.37	
			2	7	0.50	0.26	0.11	0.19*							0.33*	
なす (果実) 1997 年	2	SP:300	2	1	0.52	0.27	0.08	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.31	
			2	3	0.40	0.20	0.06	0.04*	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.23*	
			2	7	0.15	0.07*	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.08*	
ししとう (果実) 2003 年	2	SP:43.8 ~44.2	2	1	0.04	0.03	<0.02	<0.02							0.05	
			2	3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04	
			2	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02							<0.04	
きゅうり (果実) 2000 年	1	SP:208 ~250	2	1	0.09	0.08	0.02	0.01							0.09	
			2	3	0.06	0.04	0.01	0.01*							0.05*	
			2	7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01							0.03*	
すいか (果実) 2001 年	2	SP:200	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01							<0.02	

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
メロン (果実) 2001 年	2	SP:200	2 2 2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02	
みかん 〔施設〕 (果肉) 2001 年	2	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02	
みかん 〔施設〕 (果皮) 2001 年	2	SC:400	2 2 2	7 14 28	0.72 0.44 0.32	0.49 0.35 0.24	0.17 0.10 0.08	0.11 0.07 0.05							0.60 0.44 0.29	
ナツミカン (全果実) 2001 年	1	SC: 400-800	2 2 2	7 14 28	0.07 0.02 <0.01	0.04* 0.02* <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01							0.05* 0.03* <0.02	
すだち (果実) 2001 年	1	SC:400	2 2 2	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							<0.02 <0.02 <0.02	
かぼす (果実) 2001 年	1	SC:600	2 2 2	7 14 28	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							0.03* 0.03* 0.02*	
りんご (可食部) 1995 年	2	SC:600	3 3 3 3	3 7 14 21	0.15 0.09 0.03 0.01	0.08* 0.04* 0.02* 0.01*	0.02 0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.01* 0.01* 0.01*	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.09* 0.05* 0.03* 0.02*	
もも (果肉) 1997 年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03* <0.02 <0.02	
もも (果皮) 1997 年	2	SC:500	3 3 3	2-3 6-7 13	3.36 1.79 0.63	2.02 1.13 0.30	0.64 0.39 0.12	0.42 0.24 0.05	0.04 0.02 <0.02	0.03* 0.02* <0.02	0.17 0.15 0.07	0.12 0.09 0.04*	0.03 0.02 0.02	0.03* 0.02* <0.02	2.49 1.38 0.36*	
初刈り (果実) 2004 年	2	SC:400 ~500	2 2 2	3 7 14	0.13 0.11 0.10	0.07 0.06 0.06*	0.01 0.01 0.01	0.01* 0.01* <0.01							0.08 0.08 0.06*	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											A 及び D の 含量
					スピノシンA		スピノシンD		スピノシンK		スピノシンB		スピノシンE			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
いちご (果実) 2000 年	2	SP:200	2	1	0.38	0.32	0.08	0.07							0.39	
			2	3	0.28	0.21	0.06	0.04							0.25	
			2	7	0.12	0.06*	0.03	0.02*							0.08*	
いちじく (果実) 2002 年	2	SP:150	1	1	0.06	0.05	0.03	0.03*							0.08*	
			1	3	0.03	0.03*	0.02	0.03*							0.05*	
			1	7	<0.03	0.03*	0.02	0.03*							0.05*	
茶 (浸出液) 1995 年	2	SC:200	2	7	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.07	
			2	14	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.05	<0.04	<0.07	
茶 (荒茶) 1995 年	2	SC:200	2	7	0.64	0.33*	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.07*	<0.05	<0.05	0.39*	
			2	14	0.06	0.05*	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10*	
			2													

注) G : 粒剤、SC : フロアブル、SP : 顆粒水和物

- ・スピノシンA及びスピノシンDは、個別定量の測定値、含量については一括定量の測定値。
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべてのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

2. 作物残留試験成績（海外）

① 貯蔵穀物－穀粒）

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

注) SC : フロアブル

・スピノシンAとスピノシンDは、個別定量の測定値、含量についてはその合計。

② 貯蔵穀物－部位別

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

<別紙 4：推定摂取量>

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

注）・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちスピノシン 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 10～12 年の国民栄養調査（参照 81～83）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）。
- ・「摂取量」：残留値から求めたスピノサドの推定摂取量（μg/人/日）。
- ・水稲、キャベツ（含芽キャベツ）、スイカ、メロン及びみかんは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

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

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

未公表

- 46 チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 47 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 48 ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験 (GLP 対応) : リリー研究所、1992 年、未公表
- 49 ファクターB (動植物中の代謝物・代謝物 B) 細菌を用いた復帰変異原性 (GLP 対応) : コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 50 ファクターK (動植物中の代謝物・代謝物 K) 細菌を用いた復帰変異原性 (GLP 対応) : コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与によるスピノサド A 及びスピノサド 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 Agrosiences、2004 年、未公表
- 55 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/uke-161222-spinosad.pdf>)
- 56 第 76 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai76/index.html>)
- 57 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai25/index.html>)
- 58 スピノサド 食品健康影響評価に係る追加資料 : ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 59 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
- 60 第 125 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai125/index.html>)
- 61 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spinosad-180718.pdf>)
- 62 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 63 第 5 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai5/index.html)
- 64 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
- 65 第 20 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai20/index.html)
- 66 第 49 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

- (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html)
- 67 第 53 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html)
- 68 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html)
- 69 第 116 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/d-dai116/index.html>)
- 70 第 59 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai59/index.html)
- 71 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
(URL : http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 72 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
- 73 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.
- 74 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
- 75 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
- 76 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.
- 77 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
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 82 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年

- 83 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 84 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）
- 85 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）
- 86 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）
- 87 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）
- 88 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）
- 89 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）
- 90 第 535 回食品安全委員会
（URL： <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20141028sfc>）
- 91 第 172 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
（URL： <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20141121do1>）

27消安第6287号

平成28年 3 月31日

食品安全委員会事務局

評価第二課長 殿

農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課長

食品健康影響評価の修正について

平成27年 2 月17日付け府食第123号により食品安全委員会から評価結果が答申された下記の品目に関して、動物用医薬品評価書の記載内容に関わる当該品目の承認申請書の記載内容に修正がありましたので、修正後の承認申請書及び承認申請書添付資料を提出します。

この修正に伴い、別添のとおり、当該品目の動物用医薬品評価書における該当箇所の修正を依頼します。

記

スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤（エコノサド）



(別添)

スピノサドを有効成分とする鶏舎噴霧剤に係る動物用医薬品評価書の

新旧対照表 (案)

(下線の部分は変更部分)

修正案	現 行
I. 評価対象動物用医薬品の概要 1. 主剤 主剤は、スピノサド（スピノシンA +D）である。本製剤100 mL 中にスピノサドが<u>48.0 g</u> 含まれている。(参照1)	I. 評価対象動物用医薬品の概要 1. 主剤 主剤は、スピノサド（スピノシンA +D）である。本製剤100 mL 中にスピノサドが<u>49.85 g</u> 含まれている。(参照1)

注) この修正は、本来、主成分であるスピノサドの量としてスピノシンA及びDの量を記載すべきところ、申請者がスピノシンA及びD以外の微量成分（スピノシン関連成分）を含めた量を記載していたことによるものである。