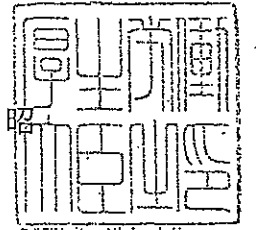


厚生労働省発食安0222第7号

平成22年2月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

スピロメシフェン

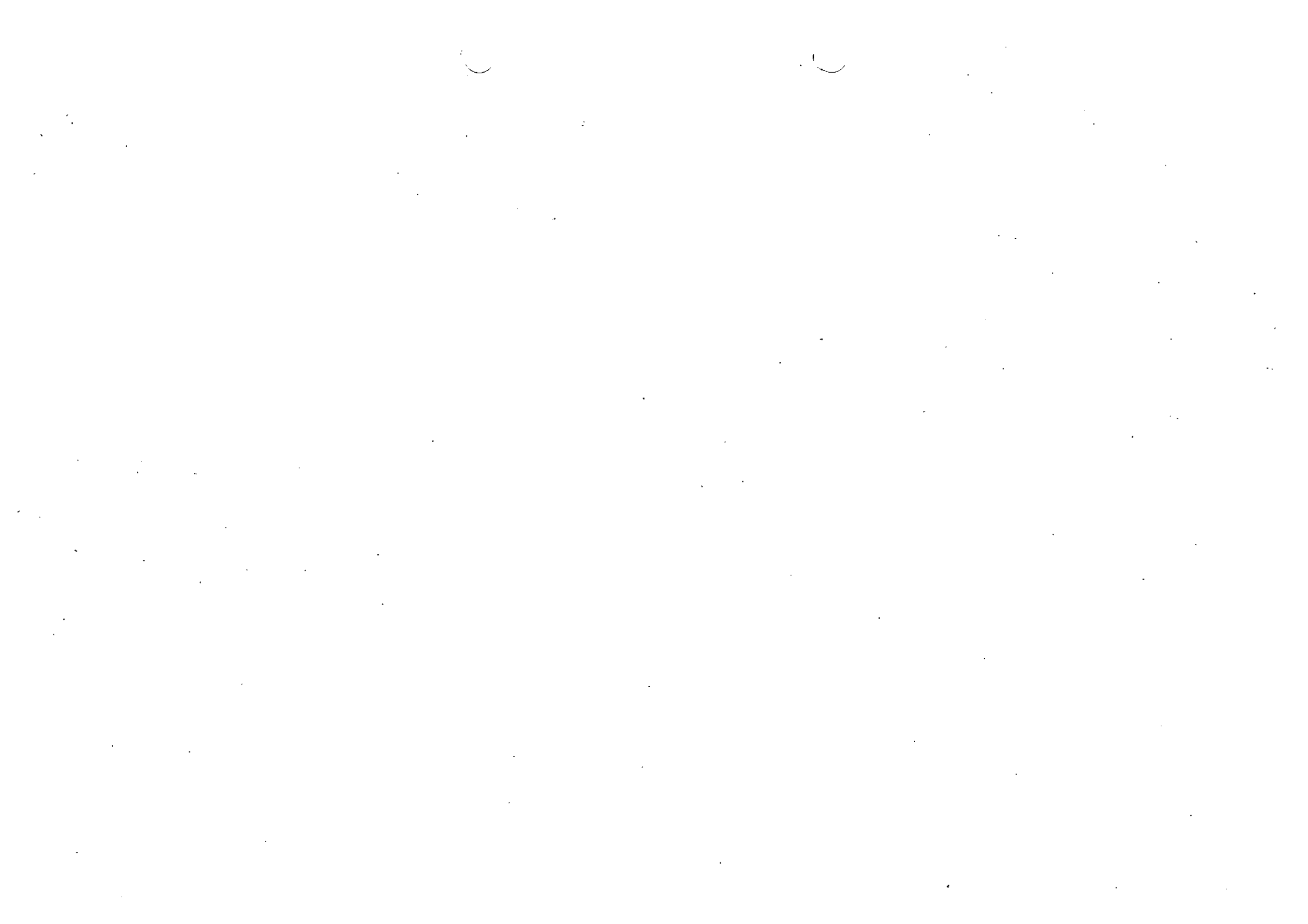
平成 22 年 5 月 28 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 22 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 7 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくスピロメシフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



スピロメシフェン

(別添)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1)品目名：スピロメシフェン [Spiromesifen (ISO)]

(2)用途：殺虫剤

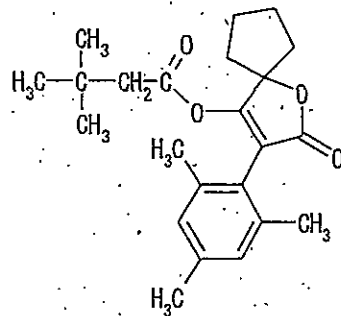
環状ケトエノール系の殺虫剤である。作用機構は、アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより殺幼虫、殺卵活性等を示すものと考えられている。

(3)化学名：

3-mesityl-2-oxo-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl 3,3-dimethylbutyrate (IUPAC)

2-oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl 3,3-dimethylbutanoate (CAS)

(4)構造式及び物性



分子式	C ₂₃ H ₃₀ O ₄
分子量	370.49
水溶解度	0.13 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 4.55 (20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、製剤名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第32号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 22.9%スピロメシフェンフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用 時期	本剤の 使用回数	使用 方法	スピロメシフェン を含む 農薬の総使用回数
トマト ミニトマト	コナジラミ類	4000倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内

(2) 30.0%スピロメシフェンフロアブル

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	スピロメシフェン を含む農薬の 総使用回数
りんご	リンゴハダニ ナミハダニ リンゴサビダニ	2000倍	200~700 L/10a	収穫前日 まで	1回	散布	1回
おうとう	ハダニ類						
なし	ニセナシサビダニ						
もも	モモサビダニ						
ネクタリン 小粒核果類	ハダニ類						
茶	カンザワハダニ チャノナガサビダニ ミカントゲコナジラミ チャノホコリダニ						

(3) 30.0%スピロメシフェン・6.0%アクリナトリン水和剤

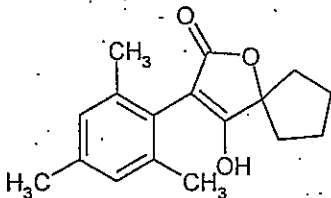
作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用 液量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	スピロメシフェン を含む農薬の 総使用回数
なす	コナジラミ類 ミカンキロアザミウマ ダニ類 アブラムシ類	2000倍	100~300 L/10a	収穫 前日 まで	2回 以内	散布	2回以内
トマト	コナジラミ類 トマトサビダニ オオタバコガ						
ミニトマト	ミカンキロアザミウマ						
ピーマン	ダニ類 ミカンキロアザミウマ アブラムシ類						
すいか	コナジラミ類 ダニ類 アブラムシ類						

3. 農薬の作物残留試験結果

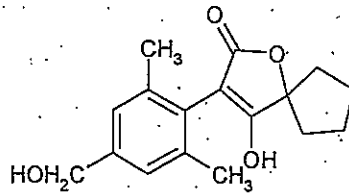
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

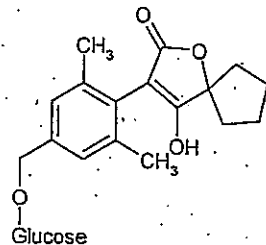
- ・スピロメシフェン
- ・4-ヒドロキシ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-2-オン (以下、「代謝物M1」という。)
- ・4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-2-オン (以下、「代謝物M2」という。)
- ・4-ヒドロキシメチルグルコシド (代謝物M2のグルコース抱合体)



【代謝物M1】



【代謝物M2】



【代謝物M2の
抱合体】

② 分析法の概要

・スピロメシフェン及び代謝物M1

試料から対象物をアセトニトリル、水及びギ酸の混液で抽出した後、n-ヘキサン及び酢酸エチルの混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製し、代謝物M1はさらにグラファイトカーボン、NH₂またはイオン交換カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC/MS) または高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) により定量する。

定量限界 スピロメシフェン : 0.01~0.05ppm

代謝物M1 : 0.01~0.06ppm

・代謝物M2及び代謝物M2の抱合体

試料からアセトニトリル、水及びギ酸の混液で抽出した後、n-ヘキサン及び酢酸エチルの混液で洗浄し、水層に塩酸を加えて還流し、グルコース抱合体を加水分解する。C18、グラファイトカーボンまたは NH₂ カラムで精製し、LC/MS により定量する。あるいは、精製した溶液をメチル化後、n-ヘキサン及び酢酸エチルの混液に転溶し、シリカゲルカラムで精製して、GC/MS により定量する。

定量限界 代謝物M2及び代謝物M2の抱合体 : 0.01~0.06ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要を別紙1-1に、海外で実施された作物残留試験の概要を別紙1-2及び1-3にまとめた。

4. 乳牛における残留試験

乳牛10頭(各群3頭)に対し、飼料中濃度として5, 15, 50ppmに相当する量のスピロメシフェンを含有するゼラチンカプセルを、29日間にわたって投与させた。(1頭は対照として扱い、投与しないもの。)

投与開始前日、投与開始日及び投与開始後4, 8, 12, 16, 18, 20, 22, 24, 26及び28日目に、各日に2回搾乳し、同一日の試料を混合し、試料中のスピロメシフェン含量を測定した。また、29日目の投与後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓についてスピロメシフェン含量を測定した。その結果は下表のとおりである。なお、米国においては畜牛における Maximum Reasonable Balanced Dietary Burden (MRDB)^{註)}は23ppm、乳牛におけるMRDBは29ppmと算出されている。

表：組織中の残留量 (ppm)

	5ppm 投与群	15ppm 投与群	50ppm 投与群
筋肉	<0.010	<0.010	<0.010
脂肪	0.010	0.030	0.094
肝臓	<0.050	<0.050	0.058
腎臓	<0.050	0.066	0.156
乳	<0.005	<0.005	0.008
スキムミルク	-	-	<0.010
クリーム	-	-	0.027

※ 表中の値はスピロメシフェン、代謝物M1をスピロメシフェンとして換算したもの及び4-ヒドロキシ体の構造を有したものをスピロメシフェンとして換算したものの総和として表したものである。

注) Maximum Reasonable Balanced Dietary Burden (MRDB)

飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量のこと。飼料中残留濃度として表示される。

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成21年1月20日付け厚生労働省発食安第0120004号により、食品安全委員会あて意見を求めたスピロメシフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.2 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 繁殖試験

(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：0.022 mg/kg 体重/day

6. 諸外国の状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて、とうもろこし・あぶらな属葉菜類・いちご・乳等に、

E Uにおいて、いちご・トマト・豆等に、ニュージーランドにおいて、ピーマン・トマト・きゅうり等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物：スピロメシフェン本体及び代謝物M1

畜産物：スピロメシフェン本体、代謝物M1、代謝物M2及び代謝物M2の抱合体

農産物における米国の基準は、規制対象として親化合物スピロメシフェン及び代謝物M1が設定されている。但し、後作物としての小麦、大麦、てんさいにおける規制対象としては、スピロメシフェン、代謝物M1、代謝物M2及び代謝物M2の抱合体を含めて設定されている。

我が国においては、食品安全委員会において、農産物中の暴露評価対象物質としてスピロメシフェン及び代謝物M1が設定されており、農産物についてはスピロメシフェン及び代謝物M1を規制対象化合物とする。提出されている作物残留試験成績によると、茶に代謝物M2及び代謝物M2の抱合体の残留が認められるが、代謝物M2及び代謝物M2の抱合体を含めてEDIを算出しても、ADI比は下表のとおりであり、幼小児においても80%を下回る。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	39.1
幼小児 (1~6歳)	7.8.1
妊婦	31.0
高齢者 (65歳以上)	42.3

畜産物における米国基準は、親化合物スピロメシフェン、代謝物M1及び代謝物M2及び代謝物M2の抱合体を規制対象化合物として設定されている。今回、畜産物に係る基準値案は、米国基準を準用しているため、スピロメシフェン、代謝物M1、代謝物M2及び代謝物M2の抱合体を規制対象化合物とする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

平成10年8月7日付け「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」を踏まえ、各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータ

から推定される量のスピロメシフェンが残留していると仮定した場合に、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量（EDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下におこなった。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	38.0
幼小児 (1~6歳)	76.2
妊婦	29.8
高齢者 (65歳以上)	4.0.8

注) 作物残留試験成績等がある食品についてEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

スピロメシフェン作物残留試験一覧表

(1) 今回の適用拡大申請に伴い提出されたもの

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロメシフェン/M1/M2 (抱合体を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
もも (果肉)	2	30.0%フロアブル剤	2,000倍散布 400-600L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:<0.03 圃場B:<0.03	圃場A:<0.01/<0.02/- 圃場B:<0.01/<0.02/-
もも (果皮)	2	30.0%フロアブル剤	2,000倍散布 400-600L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:8.04 圃場B:7.48(1回、3日)	圃場A:7.97/0.07/- 圃場B:7.36/0.11/-
うめ (果実)	2	30.0%フロアブル剤	2,000倍散布 300-400L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:2.14 圃場B:0.86	圃場A:2.12/<0.02/- 圃場B:0.84/<0.02/-
すもも (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 300-700L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.24(1回、3日) 圃場B:0.09	圃場A:0.22/<0.02/- 圃場B:0.07/<0.02/-
ネクタリン (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 400-500L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.50 圃場B:0.44	圃場A:0.48/0.02/- 圃場B:0.42/<0.02/-
なし (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 130-220L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.66(4回、1日) (#) ^{注2)} 圃場B:1.00(4回、1日) (#)	圃場A:0.56/0.10/- 圃場B:0.78/0.22/-
ミニトマト (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 250-300L/10a	2回	1, 3, 7, 14日	圃場A:1.09 圃場B:0.82	圃場A:1.06/0.03/- 圃場B:0.79/0.03/-
ピーマン (果実)	2	30.0%水和剤	2,000倍散布 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:1.38 圃場B:0.77	圃場A:1.36/0.02/- 圃場B:0.75/0.02/-
すいか (果肉)	2	30.0%水和剤	2,000倍散布 200-250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.06(2回、3日) 圃場B:<0.03	圃場A:0.04/<0.02/- 圃場B:<0.01/<0.02/-

(2) 前回審査済みの試験成績

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【スピロメシフェン/M1/M2 (抱合体を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
トマト (果実)	2	22.9%フロアブル	4,000倍散布 215.5, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.09 圃場B:0.21	圃場A:0.08/0.01/0.02 圃場B:0.20/<0.01/<0.01
トマト (果実)	2	22.9%フロアブル	1,600倍散布 215.5, 250L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.13(2回、1日) (#) ^{注2)} 圃場B:0.36(2回、3日) (#)	圃場A:0.12/0.01/0.02 圃場B:0.35/0.01/0.01
りんご (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 500, 600L/10a	1回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:0.86 圃場B:0.37	圃場A:0.84/<0.02/<0.02 圃場B:0.35/<0.02/<0.02
なし (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A:0.56 圃場B:0.34(1回、3日)	圃場A:0.54/<0.02/<0.02 圃場B:0.32/<0.02/<0.02
おうとう (果実)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:2.63 圃場B:2.66	圃場A:2.61/0.02/<0.02 圃場B:2.64/0.02/<0.02
茶 (荒茶)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A:21.48 圃場B:6.40	圃場A:13.6/7.88/5.73 圃場B:2.73/3.67/3.82
茶 (浸出液)	2	30.0%フロアブル	2,000倍散布 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A:7.36 圃場B:3.02	圃場A:0.12/7.24/4.26 圃場B:<0.05/2.97/3.80

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。
 注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最長とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年9月7日付け「残留農薬基準設定における試験評価の精密化に関する意見書」）
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、逐時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最長の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。
 また、「最大残留量」欄に記載した残留量は、スピロメシフェン及び代謝物をスピロメシフェンに換算したものの和として示したものであり、「-」は分析が実施されていないことを示す。

注2) (※) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

スピロメシフェン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注2)} (ppm)
		剤型	使用量 ^{注1)} ・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (穀粒)	18	フロアブル	散布 (0.308 kg/ha)	2回	28日	圃場A:<0.01
			散布 (0.305 kg/ha)		28日	圃場B:<0.01
			散布 (0.301 kg/ha)		29日	圃場C:<0.01
			散布 (0.301 kg/ha)		32日	圃場D:<0.01
			散布 (0.304 kg/ha)		31日	圃場E:<0.01
			散布 (0.307 kg/ha)		31日	圃場F:<0.01
			散布 (0.301 kg/ha)		30日	圃場G:<0.01
			散布 (0.304 kg/ha)		29日	圃場H:<0.01
			散布 (0.292 kg/ha)		30日	圃場I:<0.01
			散布 (0.300 kg/ha)		31日	圃場J:<0.01
			散布 (0.298 kg/ha)		30日	圃場K:<0.01
			散布 (0.298 kg/ha)		30日	圃場L:<0.01
			散布 (0.301 kg/ha)		31日	圃場M:<0.01
			散布 (0.301 kg/ha)		30日	圃場N:<0.01
			散布 (0.300 kg/ha)		31日	圃場O:<0.01
			散布 (0.299 kg/ha)		28日	圃場P:<0.01
			散布 (0.302 kg/ha)		31日	圃場Q:<0.01
			散布 (0.305 kg/ha)		29日	圃場R:<0.01
ばれいしょ (塊茎)	14	フロアブル	散布 (577 kg/ha)	2回	7日	圃場A:<0.01
			散布 (553 kg/ha)		7日	圃場B:<0.01
			散布 (558 kg/ha)		8日	圃場C:<0.01
			散布 (556 kg/ha)		7日	圃場D:<0.01
			散布 (564 kg/ha)		7日	圃場E:<0.01
			散布 (556 kg/ha)		7日	圃場F:<0.01
			散布 (559 kg/ha)		7日	圃場G:<0.01
			散布 (574 kg/ha)		7日	圃場H:<0.01
			散布 (582 kg/ha)		7日	圃場I:<0.01
			散布 (574 kg/ha)		7日	圃場J:<0.01
			散布 (567 kg/ha)		7日	圃場K:<0.01
			散布 (578 kg/ha)		7日	圃場L:<0.01
			散布 (560 kg/ha)		7日	圃場M:<0.01
			散布 (563 kg/ha)		7日	圃場N:<0.01
レタス (lettuce head)	6	フロアブル	散布 (465 kg/ha)	3回	7, 14日	圃場A:0.161
			散布 (453 kg/ha)		9, 14日	圃場B:2.46
			散布 (451 kg/ha)		7, 14, 20, 28日	圃場C:1.07
			散布 (457 kg/ha)		7, 12日	圃場D:0.820
			散布 (451 kg/ha)		7, 14日	圃場E:4.65
			散布 (460 kg/ha)		6, 13日	圃場F:1.41
レタス (leaves)	6	フロアブル	散布 (458 kg/ha)	3回	7, 14日	圃場G:0.533
			散布 (451 kg/ha)		8, 14日	圃場H:1.13
			散布 (458 kg/ha)		7, 14, 21, 28日	圃場I:2.55
			散布 (466 kg/ha)		7, 14日	圃場J:9.99
			散布 (459 kg/ha)		7, 13日	圃場K:0.953
			散布 (460 kg/ha)		7, 14日	圃場L:1.73
ほうれん草 (葉)	6	フロアブル	散布 (457 kg/ha)	3回	8, 14日	圃場A:0.307
			散布 (460 kg/ha)		9, 14日	圃場B:8.65
			散布 (456 kg/ha)		6, 13日	圃場C:1.88
			散布 (449 kg/ha)		7, 14日	圃場D:5.37
			散布 (476 kg/ha)		7, 14日	圃場E:6.81
			散布 (464 kg/ha)		7, 14日	圃場F:2.33
ブロッコリー (葉)	6	フロアブル	散布 (451 kg/ha)	3回	8, 14日	圃場A:0.100
			散布 (452 kg/ha)		7, 14日	圃場B:0.713
			散布 (462 kg/ha)		8, 15日	圃場C:0.246
			散布 (458 kg/ha)		7, 14日	圃場D:0.246
			散布 (456 kg/ha)		9, 15日	圃場E:0.017
			散布 (445 kg/ha)		(5.) 10, 16, 22日	圃場F:0.062
キャベツ (葉)	6	フロアブル	散布 (466 kg/ha)	3回	8, 15日	圃場A:0.220
			散布 (454 kg/ha)		7, 13日	圃場B:0.017
			散布 (457 kg/ha)		9, 14日	圃場C:0.390
			散布 (458 kg/ha)		7, 14日	圃場D:0.499
			散布 (451 kg/ha)		6, 13, 21, 28日	圃場E:1.603 (3回, 13日)
			散布 (451 kg/ha)		7, 14日	圃場F:1.910

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注2)} (ppm)
		剤型	使用量 ^{注1)} ・使用方法	回数	経過日数	
からし菜	5	フロアブル	散布 (449 kg/ha) 散布 (451 kg/ha) 散布 (448 kg/ha) 散布 (452 kg/ha) 散布 (453 kg/ha)	3回	6, 13日 8, 14日 6, 14日 7, 14日 8, 14, 21, 28日	圃場A:0.69 圃場B:1.31 圃場C:2.89 圃場D:10.03 圃場E:8.41
ピーマン (Bell Pepper)	5	フロアブル	散布 (451 kg/ha) 散布 (453 kg/ha) 散布 (454 kg/ha) 散布 (450 kg/ha) 散布 (455 kg/ha)	3回	7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日	圃場A:0.0184 圃場B:0.0131 圃場C:0.0144 圃場D:0.0464 圃場E:0.0569
とうがらし	2	フロアブル	散布 (494 kg/ha) 散布 (472 kg/ha)	3回	7, 14日 7, 14日	圃場A:0.0500 圃場E:0.0278
トマト (果実)	10	フロアブル	散布 (457 kg/ha) 散布 (447 kg/ha) 散布 (454 kg/ha) 散布 (448 kg/ha) 散布 (462 kg/ha) 散布 (453 kg/ha) 散布 (452 kg/ha) 散布 (453 kg/ha) 散布 (454 kg/ha) 散布 (453 kg/ha)	3回	7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日 7, 14日	圃場A:0.1283 圃場B:0.0176 圃場C:0.0795 圃場D:0.2493 圃場E:0.0637 圃場F:0.1066 圃場G:0.0323 圃場H:0.0560 圃場I:0.0233 圃場J:0.0491
カンタロープ	6	フロアブル	散布 (442 kg/ha) 散布 (449 kg/ha) 散布 (453 kg/ha) 散布 (459 kg/ha) 散布 (456 kg/ha) 散布 (451 kg/ha)	3回	7, 14日 8, 14日 7, 13日 9, 15日 7, 14, 21, 23日 7, 13日	圃場A:0.024 圃場B:0.039 圃場C:0.023 圃場D:0.016 圃場E:0.072 圃場F:0.030
きゅうり	6	フロアブル	散布 (448 kg/ha) 散布 (456 kg/ha) 散布 (455 kg/ha) 散布 (459 kg/ha) 散布 (451 kg/ha) 散布 (457 kg/ha)	3回	7, 14日 7, 14日 7, 12, 19, 26日 7, 14日 7, 14日 7, 14日	圃場A:0.028 圃場B:0.020 圃場C:0.032 圃場D:0.017 圃場E:0.034 圃場F:0.030
かぼちや	5	フロアブル	散布 (451 kg/ha) 散布 (453 kg/ha) 散布 (454 kg/ha) 散布 (450 kg/ha) 散布 (455 kg/ha)	3回	7, 14日 7, 11日 7, 12日 7, 14, 21, 28日 8, 14日	圃場A:0.018 圃場B:0.052 圃場C:0.016 圃場D:0.019 圃場E:<0.01
いちご	8	フロアブル	散布 (863 kg/ha) 散布 (846 kg/ha) 散布 (845 kg/ha) 散布 (843 kg/ha) 散布 (846 kg/ha) 散布 (849 kg/ha) 散布 (853 kg/ha) 散布 (853 kg/ha)	3回	3, 7, 14, 22, 28日 3, 9, 14日 3, 7, 14日 3, 7, 15日 4, 7, 12日 3, 8, 15日 3, 7, 14日 2, 7, 13日	圃場A:0.58 圃場B:0.49 圃場C:1.64 圃場D:0.82 圃場E:0.28 圃場F:1.62 圃場G:0.52 圃場H:0.29
綿実	12	フロアブル	散布 (562 kg/ha) 散布 (558 kg/ha) 散布 (565 kg/ha) 散布 (558 kg/ha) 散布 (578 kg/ha) 散布 (569 kg/ha) 散布 (563 kg/ha) 散布 (564 kg/ha) 散布 (551 kg/ha) 散布 (567 kg/ha) 散布 (572 kg/ha) 散布 (562 kg/ha)	2回	28日 28, 35, 46日 30日 29日 28日 31日 35日 30日 32日 30日 31日 28日	圃場A:0.224 圃場B:0.111 圃場C:<0.008 圃場D:0.019 圃場E:0.012 圃場F:0.115 圃場G:0.334 圃場H:0.328 圃場I:0.048 圃場J:<0.008 圃場K:<0.008 圃場L:0.459

注1) 使用量はシーズン当たりの総使用量としての値である。

注2) 最大残留量はスピロメシフェン及び代謝物M1をスピロメシフェンに換算したものの和として示した。

後作物としての残留基準設定のためのスピロメシフェン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
小麦	20	フロアブル	土壌への散布 (270~292g ai/haで3回) の27~39日後に小麦を播種	-	30日	2圃場で<0.02 18圃場で<0.01 検出された物質はM2, M9 (4-ヒドロキシメチル体) のみ。 検出値は0.0041ppm~
大麦	12	フロアブル	土壌への散布 (258~292g ai/haで3回) の27~31日後に大麦を播種	-	30日	12圃場で<0.02 検出された物質はM2, M9 (4-ヒドロキシメチル体) のみ。 検出値は0.0041ppm~
てんさい (根部)	12	フロアブル	土壌への散布 (270~292g ai/haで3回) の26~34日後にてんさいを植え付け	-	30日	12圃場で<0.02 検出された物質はM2, M9 (4-ヒドロキシメチル体) のみ。 検出値は0.007ppm

土壌から後作物・輪作作物に有意な移行が認められるため、後作物にも残留基準を設定する目的で試験を実施しているもの。

注) 最大残留量はスピロメシフェン、M1をスピロメシフェン含量に換算したもの並びにM2及びM2の構造を有するものをスピロメシフェン含量に換算したものの総和として示した。

農産物名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.01	0.01			0.03 アメカ	【詳細は別紙1-3】
大麦	0.01	0.01			0.03 アメカ	【詳細は別紙1-3】
とうもろこし	0.02	0.02			0.02 アメカ	【<0.01(n=18)(米国とうもろこし)】
その他の穀類	0.01	0.01			0.03 アメカ	【米国小麦、大麦参照】
ばれいしょ	0.02	0.02			0.02 アメカ	【<0.01(n=14)(米国ばれいしょ)】
さといも類	0.02	0.02			0.02 アメカ	【米国ばれいしょ参照】
かんしょ	0.02	0.02			0.02 アメカ	【米国ばれいしょ参照】
やまいも	0.02	0.02			0.02 アメカ	【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.02	0.02			0.02 アメカ	【米国ばれいしょ参照】
てんさい	0.01	0.01			0.03 アメカ	【詳細は別紙1-3】
クレソン	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
キャベツ	2.0	2.0			2.0 アメカ	【0.017-1.910(n=6)(米国キャベツ)】
芽キャベツ	2.0	2.0			2.0 アメカ	【米国ブロッコリー、キャベツ参照】
ケール	12	12			12 アメカ	【米国からしな参照】
きょうな	12	12			12 アメカ	【米国からしな参照】
チンゲンサイ	12	12			12 アメカ	【米国からしな参照】
カリフラワー	2.0	2.0			2.0 アメカ	【米国ブロッコリー、キャベツ参照】
ブロッコリー	2.0	2.0			2.0 アメカ	【0.017-0.713(n=6)(米国ブロッコリー)】
その他のあぶらな科野菜	12	12			12 アメカ	【米国からしな参照】
チコリ	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
エンダイブ	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
しゅんぎく	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
レタス	12	12			12 アメカ	【詳細は別紙1-2】
その他のきく科野菜	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
パセリ	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
その他のせり科野菜	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
トマト	3	0.7	○・申		0.45 アメカ	0.09,0.21/0.13(#),0.36(#)(トマト) 1.09(\$),0.82(ミニトマト) 1.38,0.77
ピーマン	3	0.45	申		0.45 アメカ	【0.0131-0.0569(n=5)(米国ピーマン)】
なす	2	0.45	申		0.45 アメカ	0.66,1.00
その他のなす科野菜	0.45	0.45			0.45 アメカ	【0.050,0.028(n=2)(米国とうがらし)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1	0.1			0.10 アメカ	【0.017-0.034(n=6)(米国きゅうり)】
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.1	0.1			0.10 アメカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
しろりり	0.1	0.1			0.10 アメカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
すいか	0.3	0.1	申		0.10 アメカ	0.06(\$),<0.03
メロン類果実	0.1	0.1			0.10 アメカ	【0.016-0.072(n=6)(米国カンタロープ)】
まくわうり	0.1	0.1			0.10 アメカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
その他のうり科野菜	0.1	0.1			0.10 アメカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
ほうれんそう	12	12			12 アメカ	【0.307-8.65(n=6)(米国ほうれんそう)】
しょうが	0.02	0.02			0.02 アメカ	【米国ばれいしょ参照】
その他の野菜	12	12			12 アメカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
りんご	2	2	○			0.86,0.37
日本なし	2	2	○			0.56,0.34
西洋なし	2	2	○			(日本なし参照)
もも	0.2		申			<0.03,<0.03(果肉)
ネクタリン	1		申			0.50,0.44
あんず(アプレコットを含む)	5		申			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む)	0.7		申			0.24(\$),0.09
うめ	5		申			2.14(\$),0.86
おうとう(チェリーを含む)	5	5	○			2.63,2.66
いちご	2.0	2.0			2.0 アメカ	【0.28-1.64(n=8)(米国いちご)】
その他の果実	0.45	0.45			0.45 アメカ	【米国きゅうり、メロン類果実参照】

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
綿実	0.5	0.5			0.50	アメリカ	[<0.008-0.459 (n=12) (米国綿実)]
茶	30	30	○				21.48, 6.40 (荒茶) 7.36, 3.02 (浸出液)
その他のスパイス	10	10					
その他のハーブ	10	10					[0.69-10.03 (n=5) (米国からしな)]
牛の筋肉	0.02	0.05			0.02	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.05			0.02	アメリカ	
牛の脂肪	0.1	0.05			0.10	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.05			0.10	アメリカ	
牛の肝臓	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
牛の腎臓	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
牛の食用部分	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.05			0.20	アメリカ	
乳	0.01	0.01			0.01	アメリカ	

(\\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(参考)

これまでの経緯

平成17年	8月12日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準値設定依頼（新規：トマト、りんご、なし、おうとう及び茶）
平成17年	8月23日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年	9月1日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	11月16日	第38回農薬専門調査会
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成18年	7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに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
平成18年	7月20日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	3月7日	第9回農薬専門調査会総合評価第一部会
平成19年	3月28日	第14回農薬専門調査会幹事会
平成19年	5月17日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成19年	6月28日	食品安全委員会（報告）
平成19年	6月28日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品影響評価について通知
平成19年	6月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会への諮問
平成19年	7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年	12月28日	残留農薬基準告示、初回農薬登録

平成20年	12月22日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係わる連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、もも）
平成21年	1月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年	1月22日	食品安全委員会（要請事項説明）
平成21年	6月12日	第52回農薬専門調査会幹事会
平成21年	6月25日	食品安全委員会（報告）
平成22年	3月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会への諮問
平成22年	3月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

スピロメシフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.01	● 0.01	1.2	1.2	0.8	0.8	1.2	1.2	0.8	0.8
大麦	0.01	● 0.01	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.02	● 0.01	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.02	● 0.01	0.7	0.4	0.4	0.2	0.8	0.4	0.5	0.3
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.02	● 0.02	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
かんしょ	0.02	● 0.02	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
やまいも (長いもをいう。)	0.02	● 0.02	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
その他のいも類	0.02	● 0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
キャベツ	2.0	● 0.77	45.6	17.6	19.6	7.5	45.8	17.6	39.8	15.3
芽キャベツ	2.0	● 2.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ケール	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
きょうな	12	● 12	3.6	3.6	1.2	1.2	1.2	1.2	3.6	3.6
チンゲンサイ	12	● 12	16.8	16.8	3.6	3.6	12.0	12.0	22.8	22.8
カリフラワー	2.0	● 2.0	0.8	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0.8	0.8
ブロッコリー	2.0	● 0.23	9.0	1.0	5.6	0.6	9.4	1.1	8.2	0.9
その他のあぶらな科野菜	12	● 12	25.2	25.2	3.6	3.6	2.4	2.4	37.2	37.2
チコリ	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
エンダイブ	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
しゅんぎく	12	● 12	30.0	30.0	7.2	7.2	22.8	22.8	44.4	44.4
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	12	● 2.29	73.2	14.0	30.0	5.7	76.8	14.7	50.4	9.6
その他のきく科野菜	12	● 12	4.8	4.8	1.2	1.2	6.0	6.0	8.4	8.4
パセリ	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
その他のせり科野菜	12	● 12	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	3.6	3.6
トマト	3	● 0.96	72.9	23.3	50.7	16.2	73.5	23.5	56.7	18.1
ピーマン	3	● 1.08	13.2	4.8	6.0	2.2	5.7	2.1	11.1	4.0
なす	2	● 0.83	8.0	3.3	1.8	0.7	6.6	2.7	11.4	4.7
その他のなす科野菜	0.45	● 0.039	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.1	● 0.027	1.6	0.4	0.8	0.2	1.0	0.3	1.7	0.4
かぼちや (スカッシュを含む。)	0.1	● 0.1	0.9	0.9	0.6	0.6	0.7	0.7	1.2	1.2
しろうり	0.1	● 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
すいか	0.3	● 0.045	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.1	● 0.034	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.1	● 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.1	● 0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2	0.1	0.1
ほうれんそう	12	● 4.22	224.4	78.9	121.2	42.6	208.8	73.4	260.4	91.6
しょうが	0.02	● 0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	12	● 12	151.2	151.2	116.4	116.4	115.2	115.2	146.4	146.4

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
りんご	2	0.62	70.6	21.7	72.4	22.3	60.0	18.5	71.2	21.9
日本なし	2	0.45	10.2	2.3	8.8	2.0	10.6	2.4	10.2	2.3
西洋なし	2	● 2	0.20	0.2	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.2
もも	0.2	0.03	0.1	0.0	0.1	0.0	0.8	0.1	0.0	0.0
ネクタリン	1	0.47	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
アズキ (アブリコットを含む。)	5	● 5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (プルーンを含む。)	0.7	0.17	0.1	0.0	0.1	0.0	1.0	0.2	0.1	0.0
うめ	5	1.5	5.5	1.7	1.5	0.5	7.0	2.1	8.0	2.4
おうとう (チェリーを含む。)	5	2.65	0.5	0.3	0.5	0.3	0.5	0.3	0.5	0.3
いちご	2.0	0.78	0.6	0.2	0.8	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
その他の果実	0.45	● 0.45	1.8	1.8	2.7	2.7	0.6	0.6	0.8	0.8
綿実	0.5	0.14	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
茶	30	5.19	90.0	15.6	42.0	7.3	105.0	18.2	129.0	22.3
その他のスパイス	10	● 10	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のハーブ	10	4.87	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
陸棲哺乳類の肉類	0.2	● 0.2	11.5	11.5	6.6	6.6	12.1	12.1	11.5	11.5
陸棲哺乳類の乳類	0.01	● 0.01	1.4	1.4	2.0	2.0	1.8	1.8	1.4	1.4
計			886.8	445.2	519.4	265.0	800.9	364.3	952.6	486.7
ADI比 (%)			75.6	38.0	149.4	76.2	65.5	29.8	79.9	40.8

●：個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値（案）の数値を用いた。
 高齢者については、畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
 TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)
 EDI：推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究so病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

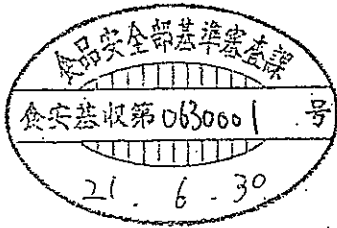
スピロメシフェン

食品名	残留基準値
	ppm
トマト	3
ピーマン	3
なす	2
すいか	0.3
もも	0.2
ネクタリン	1
あんず(アクリコトを含む。)	5
すもも(プルーンを含む。)	0.7
うめ	5
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 ^{注2)}	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2

※今回基準値を設定するスピロメシフェンとは、農産物においては、スピロメシフェン及び代謝物M1〔4-ヒドロキシ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ〔4.4〕ノナ-3-エン-2-オン〕をスピロメシフェン含量に換算したものの和をいい、畜産物においては、スピロメシフェン、代謝物M1、[[4.4ノナ-3-エン-2-オン]]代謝物M2及び代謝物M2の抱合体をスピロメシフェンに換算したものの和をいう。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

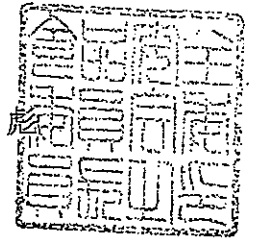
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第612号
平成21年6月25日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 殿



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年1月20日付け厚生労働省発食安第0120004号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたスピロメシフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

スピロメシフェンの一日摂取許容量を0.022 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

スピロメシフェン

(第2版)

2009年6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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 動物体内運命試験.....	8
(2) 定量的全身オートラジオグラフィー.....	12
(3) 排泄物及び組織における残留放射能の測定及び代謝物の分析.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) トマト.....	13
(2) リンゴ.....	14
(3) レタス.....	14
(4) わた.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的土壌中運命試験 ([dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験 ([phe- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	16
(3) 好氣的土壌中運命試験 ([cyc- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	16
(4) 土壌表面光分解試験.....	17
(5) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液).....	18
(2) 水中光分解試験 (自然水/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	18
(3) 水中光分解試験 (自然水/[phe- ¹⁴ C]及び[cyc- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
(4) 水中光分解試験 (緩衝液/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
5. 土壌残留試験.....	20

6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	26
(2) 1年間慢性毒性試験(ラット).....	26
(3) 2年間発がん性試験(ラット).....	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	28
12. 生殖発生毒性試験.....	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	29
(2) 発生毒性試験(ラット).....	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	30
13. 遺伝毒性試験.....	31
III. 食品健康影響評価.....	33
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	36
・別紙2: 検査値等略称.....	37
・別紙3: 作物残留試験成績.....	39
・別紙4: 推定摂取量.....	43
・参照.....	44

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2005年 8月 12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（新規：トマト、りんご、なし、おうとう及び茶）
- 2005年 8月 23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0823003号）
- 2005年 8月 25日 関係書類の接受（参照1～49）
- 2005年 9月 1日 第109回食品安全委員会（要請事項説明）（参照50）
- 2005年 11月 16日 第38回農薬専門調査会（参照51）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照52）
- 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0718017号）、関係書類の接受（参照53）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2006年 11月 27日 追加資料受理（参照55）
- 2007年 3月 7日 第9回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照56）
- 2007年 3月 28日 第14回農薬専門調査会幹事会（参照57）
- 2007年 5月 17日 第190回食品安全委員会（報告）
- 2007年 5月 17日 より6月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 6月 26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 6月 28日 第196回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照58）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照59）、初回農薬登録

—第2版関係—

- 2008年 12月 22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：なす、もも等）
- 2009年 1月 20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0120004号）、関係書類の接受（参照60～62）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）（参照63）
- 2009年 6月 12日 第52回農薬専門調査会幹事会（参照64）
- 2009年 6月 23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 6月 25日 第291回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

＜食品安全委員会農業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

(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*)

佐々木有
代田眞理子****

根岸友恵
平塚 明

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
江馬 眞
太澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

環状ケトエノール系の殺虫剤であるスピロメシフェン (CAS No. 283594-90-1) 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (トマト、りんご、レタス及びわた)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、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、スピロメシフェン投与による影響は、主に肝臓、甲状腺、副腎及び消化管に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、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 世代繁殖試験の 2.2 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 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：スピロメシフェン

英名：spiromesifen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-メシチル-2-オキソ-1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-エン-4-イル
3,3-ジメチルブチラート

英名：3-mesityl-2-oxo-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-yl
3,3-dimethylbutyrate

CAS (No.283594-90-1)

和名：2-オキソ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ [4.4]ノナ-3-エン-4-
イル 3,3-ジメチルブタノアート

英名：2-oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-4-
yl 3,3-dimethylbutanoate

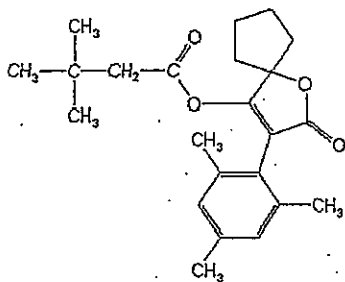
4. 分子式

$C_{23}H_{30}O_4$

5. 分子量

370.49

6. 構造式



7. 開発の経緯

スピロメシフェンは、1994年にバイエルクロップサイエンス社により開発された環状ケトエノール系の殺虫剤である。アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより殺幼虫、殺卵活性等を示すものと考えられる。諸外国ではイギリス、米国等で野菜等を対象に登録されている。

2009年12月に初回農薬登録がなされ、今回、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：なす、もも等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、スピロメシフェンのジヒドロフラン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの([dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)、フェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの([phe-¹⁴C]スピロメシフェン)及びシクロペンチル環の炭素を¹⁴Cで標識したもの([cyc-¹⁴C]スピロメシフェン)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ロメシフェンに換算した。代謝物/分解物/原体混在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

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹または雄 12 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを 2 mg/kg 体重（以下、[I. (1)]において「低用量」という。）または 500 mg/kg 体重（以下、[I. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、または反復経口投与（非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量で単回経口投与）し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低用量単回経口投与群では、血漿中放射能は雄で投与 2 時間後、雌で投与 1 時間後に最高濃度（C_{max}）に達した後、雄では投与 6 時間後、雌では投与 4 時間後に 2 番目のピークが認められ、その後、放射能濃度は減少した。

反復経口投与群では、雌雄ともに投与 4 時間後、高用量群（雄 12 匹）では投与 6 時間後に C_{max} に達した後、いずれも放射能濃度は減少した。高用量群では血漿中の T_{max} が遅く、吸収が緩やかであることが示唆された。

全血中濃度は血漿中濃度より低かったが、血漿中濃度と同様の挙動を示した。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	2 mg/kg 体重								500 mg/kg 体重	
	単回経口				反復経口				単回経口	
投与方法	血漿		全血		血漿		全血		血漿	全血
試料										
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	2	1	6	1	4	4	3	4	6	6
C _{max} (µg/g)	0.83	0.56	0.50	0.33	0.84	0.72	0.50	0.43	40.1	25.4
T _{1/2} (時間)	10.5	16.0	15.5	11.4	18.0	7.4	9.9	8.1	8.7	6.6

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた尿中及び胆汁中排泄率ならびに肝臓及びカーカス¹に残留していた放射能の合計から、スピロメシフェンの低用量投与における吸収率は約 48%と算出された。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹または雄 4 匹) に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

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。

いずれの投与群においても、組織中放射能は低かったが、肝臓において最も高濃度の放射能が検出された。反復投与群の雌では、脂肪において高濃度の放射能が検出され、雄より高い傾向がみられた。大部分の臓器で単回投与に比べ反復投与の方が高い値を示したが、骨、脳、心臓、筋肉、脾臓、甲状腺及び子宮における放射能濃度は検出限界未満であった。

また、低用量単回投与群の一群雄 4 匹における全身オートラジオグラフィーの結果、投与 1 時間後、放射能はすべての組織に分布し、胃腸管、膀胱及び心臓内血液で高かった。放射能濃度は、投与 4 時間後に最高となり、以後、低下した。投与 48 時間後には、放射能は胃腸管、腎臓及び膀胱のみに存在した。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (ng/g)

投与量	投与方法	性別	投与 72 時間後
2 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(23.1)、脂肪(8.07)、胃腸管(5.88)、腎臓(5.31)、全血(2.60)、皮膚(1.69)
		雌	脂肪(21.3)、肝臓(11.1)、胃腸管(8.86)、腎臓(4.45)、卵巣(3.38)、皮膚(1.89)、全血(1.69)
	反復経口	雄	肝臓(43.9)、胃腸管(14.9)、腎臓(8.37)、脂肪(6.11)、全血(4.29)、肺(2.04)、皮膚(1.85)、精巣(1.07)
		雌	脂肪(28.1)、胃腸管(19.6)、肝臓(10.7)、腎臓(3.67)、卵巣(2.23)、皮膚(2.12)、副腎(1.76)、全血(1.16)
500 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(1700)、脂肪(1160)、胃腸管(610)、腎臓(210)、全血(94.9)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④ a. 及びb.]で得られた糞、尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

スピロメシフェンの糞、尿及び胆汁中代謝物は表3に示されている。尿中代謝物の尿中放射能に対する割合は、投与量あるいは雌雄間で多少異なっていた。糞中からは、親化合物と代謝物M1のみが検出され、親化合物が全試料中放射能の80~95%を占めた。

スピロメシフェンはラット体内において、最初に *tert*ブチルアセテートの加水分解を受け、代謝物M1 (エノール体) に代謝された後、フェニル基のメチル基はヒドロキシメチル体を経てカルボン酸へ、シクロペンチル環は水酸化体を経てオクソ体へ酸化的に代謝され尿及び胆汁中に排泄された。尿及び胆汁中の代謝物として、グルクロン酸あるいは硫酸抱合体は検出されなかった。(参照2)

表3 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	投与方法	性別	試料	スピロメシフェン	代謝物
2 mg/kg 体重	単回経口	雄	糞	40.7	M1(2.3)
			尿	—	M2(3.9)、M3(5.3)、M7(4.8)、M1(4.2)、M4(3.6)、M6(2.8)、M5(2.0)
			胆汁	—	M2(0.7)、M4(0.6)、M3(0.4)、M7(0.4)、M1(0.2)、M5(0.2)、M6(0.1)
		雌	糞	34.3	M1(2.1)
			尿	—	M1(9.1)、M2(6.5)、M3(5.2)、M6(4.4)、M7(3.6)、M4(2.7)、M5(2.5)
			胆汁	—	—
	反復経口	雄	糞	33.5	M1(1.8)
			尿	—	M2(10.8)、M4(6.6)、M5M7(5.5)、M3(5.4)、M6(3.1)、M1(2.5)
雌		糞	37.6	M1(2.8)	
		尿	—	M1(8.1)、M2(5.5)、M5M7(5.3)、M3(3.8)、M6(3.6)、M4(2.8)	
500 mg/kg 体重	単回経口	雄	糞	80.8	M1(3.8)
			尿	—	M2(2.6)、M4(1.9)、M1(1.3)、M3(0.9)、M7(0.7)、M5(0.2)、M6(0.2)
		雌	糞	73.4	M1(5.7)
			尿	—	M1(2.5)、M4(1.2)、M2(1.0)、M6(0.5)、M3(0.4)、M5(0.2)、M6(0.1)

—: 検出されず

注) 低用量単回投与群の糞及び尿は投与後24時間の合計、高用量群の糞は投与後6~24時間の合計、他は投与後48時間の合計。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量または高用量で単回経口投与、または低用量で反復経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 72 時間の糞尿中に総投与放射能 (TAR) の 89.4~102%が排泄され、その大部分が投与後 24 時間以内に速やかに排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 72 時間の糞中に、低用量群では 53.3~56.5%TAR、高用量群では 92.7~93.1%TAR が排泄された。また、高用量群において、放射能の呼気への排泄はほとんど認められなかった。

放射能の排泄率及び排泄パターンに性差は認められなかった。低用量群における排泄挙動は、単回経口投与群及び反復経口投与群で類似していたが、反復経口投与群では投与後 24 時間の排泄率が単回経口投与群よりわずかに低く、単回経口投与群に比べて排泄が遅延していることが示唆された。（参照 2）

表 4. 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重								500 mg/kg 体重			
	単回経口				反復経口				単回経口			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	35.7	53.2	37.6	52.0	34.4	45.5	31.2	46.6	7.53	89.9	5.83	88.6
投与後 72 時間*	39.0	56.5	39.1	54.8	39.6	53.3	34.0	55.4	8.90	93.1	6.50	92.7

*: 投与後 72 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 4 匹）に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中に 6.8%TAR が排泄された。胆汁中への排泄は遅く、投与後 12~24 時間の排泄割合が最も高かった (3.1%TAR)。（参照 2）

表 5 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重		
	単回経口		
性別	雄		
試料	尿	糞	胆汁
投与後 0~24 時間	16.7	8.31	5.1
投与後 24~48 時間	18.0	37.0	1.7
合計*	34.7	45.3	6.8

*: 投与後 48 時間の合計。

(2) 定量的全身オートラジオグラフィ

Wistar ラット (一群雌雄各 7 匹) に [dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを単回経口 (雄 : 1.84 mg/kg 体重、雌 : 1.41 mg/kg 体重) 投与して、全身オートラジオグラフィが実施された。

投与された放射能は、投与後 72 時間で尿及び糞を經由してほぼ排泄された。大部分の組織及び臓器で投与 1 時間後に最大濃度が検出され、すべての組織及び臓器中における放射能濃度は投与 1~72 時間後にかけて顕著に減少した。いずれの時点でも、肝臓、腎臓及び褐色脂肪の放射能濃度は血液中の放射能濃度より高かったが、ホルモン制御を司る腺臓器及び副腎、精巣、子宮あるいは甲状腺等の組織で強い黒化は認められなかった。

以上より、スピロメシフェン及びその代謝物は、ラットの組織及び臓器に蓄積しないと考えられた。(参照 3)

(3) 排泄物及び組織における残留放射能の測定及び代謝物の分析

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを 2 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿、腎臓、肝臓等における残留放射能の測定及び代謝物の分析が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6、主要組織及び尿中における代謝物は表 7 に示されている。

投与 1.5 時間後の雄及び雌ラットでは、それぞれ 32.3 及び 14.4% TAR が胃腸管を除く臓器及び組織で検出され、40.2 及び 61.0% TAR が糞を含む胃腸管、28.3 及び 13.7% TAR が尿中で検出された。投与 24 時間後には、胃腸管を除く体内における残留量は雄及び雌で 6.3 及び 1.5% TAR まで減少し、一方、尿中排泄は 57.9 及び 48.2% TAR まで増加した。雌ラットの吸収率は雄ラットより低く、その一方で分布は速やかであることが示唆された。

糞を含む胃腸管を除き、放射能濃度の最高値は投与 1.5 時間後の肝臓で検出された。(参照 4)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与条件	性別	投与 1.5 時間後	投与 24 時間後
2 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃腸管+糞(9.39)、肝臓(8.62)、腎臓(2.43)、 血漿(1.76)、その他(0.7 未満)	胃腸管+糞(5.91)、肝臓(1.71)、 その他(0.4 未満)
	雌	胃腸管+糞(13.9)、肝臓(3.10)、腎臓(1.56)、 血漿(1.05)、その他(0.5 未満)	胃腸管+糞(7.23)、 その他(0.01 未満)

表7 主要組織及び尿中における代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	試料*	スピロメシフェン	代謝物
2 mg/kg 体重 単回経口	雄	尿	—	M2(16.5)、M7(11.4)、M4(8.7)、M3(7.2)、M6(5.3)、 M1(1.6)、その他(0.3 以下)
		血漿	—	M1(0.80)、M3(0.17)、M2(0.14)、M4(0.11)、 その他(0.03 以下)
		肝臓	—	M1(9.44)、M2(4.10)、M3(0.67)、M4(0.41)、 M7(0.33)、その他(0.2 以下)
		腎臓	—	M1(0.29)、M2(0.29)、M3C(0.10)、 その他(0.07 以下)
	雌	尿	—	M1(12.8)、M7(10.2)、M2(7.1)、M3(5.4)、M6(5.4)、 M4(3.2)、その他(0.2 以下)
		血漿	—	M1(0.20)、M3(0.17)、その他(0.1 以下)
		肝臓	≦0.1	M1(2.75)、M3(0.51)、M7(0.41)、M2(0.37)、 M4(0.22)、その他(0.2 以下)
		腎臓	≦0.1	M7(0.12)、M1(0.10)、その他(0.07 以下)

—: 検出されず

*: 尿は投与後 24 時間、血漿、肝臓及び腎臓は投与 1.5 時間後。

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを、収穫前 31 及び 7 日のトマト(品種:Money maker)に 409 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 7 日後に採取されたトマト果実(成熟及び未成熟)及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

収穫時の成熟果実中の総残留放射能 (TRR) は 0.844 mg/kg であり、表面洗浄液及び抽出液中放射能がそれぞれ 79.3%TRR (0.669 mg/kg) 及び 16.9%TRR (0.143 mg/kg) であった。未抽出残渣中放射能は 3.8%TRR (0.032 mg/kg) であった。収穫時に採取された未成熟果実中の総残留放射能は 0.496 mg/kg であり、表面洗浄液と抽出液中放射能がそれぞれ 73.5%TRR (0.365 mg/kg) 及び 24.7%TRR (0.123 mg/kg)、未抽出残渣中放射能は 1.8%TRR (0.032 mg/kg) であった。

また、散布中に薬液が付着しないよう防護した果実中の残留放射能は 0.021 mg/kg であり、移行はごくわずかであると考えられた。

成熟果実の表面洗浄液中に認められた主要成分は親化合物 (77.3%TRR ; 0.652 mg/kg) であった。抽出液中からは、親化合物 (9.0%TRR ; 0.076 mg/kg) 及び 4-ヒドロキシメチル体のグルコシドである M9 (5.4%TRR ; 0.046 mg/kg) が検出された他、M1 (エノール体) 及び M2 (4-ヒドロキシメチル体) もそれぞれ 0.7%TRR (0.006 mg/kg) 及び 0.5%TRR (0.004 mg/kg) 検出された。未成熟果実においても成熟果実と同様の分布を示した。有効成分の大部分は果実中に浸透しないことが示唆された。(参照 5)

(2) りんご

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをりんご(品種不明)果実の成熟始期に1回散布(1,050 g ai/ha)し、りんご果実の成熟期に相当する処理7日後に採取されたりんご果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は0.723 mg/kgであった。大部分(96.8%TRR; 0.700 mg/kg)が表面洗浄液に認められ、残り(3.0%TRR; 0.022 mg/kg)が果実から抽出された。表面洗浄液からは親化合物のみが同定された。りんご果実中には、親化合物(97.4%TRR; 0.704 mg/kg)、M1(0.1%TRR; 0.001 mg/kg)、M2(1.7%TRR; 0.012 mg/kg)及びM9(0.2%TRR; 0.001 mg/kg)が同定された。

葉における総残留放射能は26.6 mg/kgであった。親化合物が主要残留物(91.4%TRR; 24.3 mg/kg)であり、M1、M2及びM9も少量(3%TRR未満)認められた。

スピロメシフェンのりんごにおける代謝は、果実及び葉のいずれでも類似しており、トマトで認められた代謝物がりんごにおいても検出された。(参照6)

(3) レタス

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを播種26日後及び収穫7日前のレタス(品種:ヴェガス)に、標準施用量(400 g ai/ha)及び標準施用量の0.75倍または1.25倍で2回散布処理し、最終処理後7日に採取して植物体内運命試験が実施された。

標準施用量で施用したレタスでは、最終処理7日後のレタスの総残留放射能は0.411 mg/kgであり、そのうち98.6%TRR(0.405 mg/kg)が抽出物中に存在し、未抽出残渣中放射能は1.4%TRR(0.006 mg/kg)であった。

レタス抽出液の主要成分は親化合物(57.6%TRR; 0.237 mg/kg)であり、M1が1.5%TRR(0.006 mg/kg)検出された。HPLC分析で認められた画分からM2(2.8%TRR; 0.012 mg/kg)、M4(3-ペンタノール、2.1%TRR; 0.009 mg/kg)、M8(ジヒドロキシエノール、6.2%TRR; 0.025 mg/kg)、M9(13%TRR; 0.053 mg/kg)等が同定された。

標準施用量の0.75及び1.25倍で施用したレタスにおける残留成分の分布は、標準施用量での分布と類似し、親化合物が65.8~69.1%TRRを占めた。9%TRRに達した代謝物はM9のみであった。(参照7)

(4) わた

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをわた(品種:Acala Maxxa)に、標準施用量の約1.5倍量(303 g ai/ha)をフロアブル製剤として7日間隔で3回散布し、最終処理21日後の成熟期に、「開花した綿花」、「開花していない綿花」、「茎葉及びがく」を採取して植物体内運命試験が実施された。

種子における総残留放射能は0.051 mg/kgであった。葉液が付着しないように防護した綿花から採取された種子からは0.0046 mg/kgを検出したが、移行性は少な

いことが示唆された。

「茎葉及びがく」における総残留放射能は 6.33 mg/kg であった。アセトニトリルにより 92.2%TRR (5.84 mg/kg) が抽出され、7.8%TRR (0.49 mg/kg) が未抽出であった。さらに、未抽出残留物をセルラーゼ、ペロナーゼ及びβ-グルコシダーゼ処理後に酸及びアルカリにて加熱還流抽出が実施されたところ、アルカリ条件 (2M 水酸化ナトリウム) での加熱還流抽出で最も多くの放射能が抽出された (7.3%TRR ; 0.46 mg/kg。酵素類の処理では抽出効率の改善はなかった)。アセトニトリル抽出物とあわせると 99.5%TRR (6.30 mg/kg) が回収された。

種子の抽出液から、親化合物 (56.2%TRR ; 0.029 mg/kg) 及び M1 (38%TRR ; 0.019 mg/kg) が同定された。「茎及びがく」の抽出液からは親化合物が 26.3%TRR、M1 が 49.4%TRR、M2 が 6.9%TRR、M8 が 3.6%TRR、その他 M4、M6 (4-ヒドロキシメチル-3-ペンタノール) 及び M9 が各 1%TRR 以下検出された。抽出残渣の 2M 水酸化ナトリウムの加熱還流抽出液からは、7.3%TRR (0.46 mg/kg) の放射能が遊離した。このうち、M1 が 3.8%TRR (0.24 mg/kg) 検出された他、未同定の代謝物が 0.7~1.5%TRR 検出された。親化合物は 0.3%TRR 未満であったが、M1 はアルカリ条件下で加水分解された可能性があると考えられた。(参照 8)

以上、植物体内運命試験[2. (1)~(4)]の結果から、スピロメシフェンの植物体内における代謝経路は、エステルの開裂による M1 の生成、続いて M1 のフェニル基のパラ位メチル基の水酸化による M2 の生成、さらに抱合化による M9 の生成と考えられた。その他、代謝物 M4、M6 及び M8 も生成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験 ([dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンをシルト質埴壌土 (Claude 土壌 : 米国)、砂壌土 (Fresno 土壌 : 米国)、シルト (Hoefchen 土壌 : ドイツ) 及び砂壌土 (Laacherhof 土壌 : ドイツ) に乾土あたり 0.32 mg/kg 添加し、20°C の暗条件で 120 日間 (Claude 土壌及び Fresno 土壌については 365 日間) インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出性放射能はいずれの土壌でも経時的に減少し、それに伴い結合性残留物及び揮発性物質が増加した。結合性残留物は、いずれの土壌でも処理 30~120 日後には最大に達したが、25%TAR を超えることはなく、その後、減少し ¹⁴CO₂ の発生量が増加したことから、結合性残留物も無機化を受けることが推定された。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、試験終了時には約 70%TAR に達した。

4 種類の土壌における親化合物の残存量は、120 または 365 日の試験終了時点で 1%以下に減少した。スピロメシフェンの推定半減期は 2.9~17.9 日であった。

親化合物は M1 (エノール体) に速やかに分解された。M1 の最大値は、Claude 土壌及び Fresno 土壌ではそれぞれ 32 及び 28%TAR (いずれも処理 14 日後)、

Hoefchen 土壌及び Laacherhof 土壌ではそれぞれ 49 及び 58% TAR (いずれも処理 7 日後) であり、いずれの土壌においても、試験終了時までには、2% TAR 以下に減少した。M3 の最大値は、Claude 土壌では 7.5% TAR (処理 30 日後)、Fresno 土壌では 2.8% TAR (処理 14 日後) であった。Hoefchen 及び Laacherhof 土壌では、それぞれ 10.6% TAR (処理 14 日後) 及び 11.4% TAR (処理 30 日後) であり、その後減少した。M5 については、Claude 土壌及び Fresno 土壌で、処理 30 日後にそれぞれ 7 及び 4% TAR に増加し、Hoefchen 土壌及び Laacherhof 土壌では、試験期間を通じて 2% TAR 未満であった。また、50 倍過剰量で処理した Claude 土壌からは、M10 及びその加水分解物である M11 が同定された。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 (4-カルボン酸体) あるいは M5 (ペンタノン) の生成、また、M10 (カルボキシペンチルエステル) 及びその加水分解物 M11 (グリオキシル酸体) を経て、最終的に CO₂ まで完全に無機化される考えられた。(参照 9)

(2) 好氣的土壌中運命試験 ([phe-¹⁴C]スピロメシフェン)

[phe-¹⁴C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 0.4 mg/kg (900 g ai/ha に相当) となるように添加し、20°C の暗条件下で 120 日間インキュベートして好氣的土壌運命試験が実施された。

水及びアセトニトリルで抽出された放射エネルギーは、経時的に減少し、それに伴い結合性残留物 (処理 0 及び 120 日後でそれぞれ 5.8 及び 20.5% TAR) 及び ¹⁴CO₂ (処理 120 日後に約 30% TAR) が増加した。

親化合物は速やかに分解された。M1 は処理 7 日後に 77.1% TAR まで増加した後、処理 120 日後には 22% TAR まで減少した。M3 は処理 3 日後に増加し始め、処理 90 日後に 11.3% TAR に達し、試験終了時では 11.1% TAR であった。M5 は処理 3 日後から認められ、処理 62 日後に 5.1% TAR まで増加し、試験終了時には 4.6% TAR に減少した。スピロメシフェンの推定半減期及び 90% 消失期間はそれぞれ 2.6 及び 8.6 日であった。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 あるいは M5 の生成を経て、最終的に CO₂ まで完全に無機化されると考えられた。(参照 10)

(3) 好氣的土壌中運命試験 ([cyc-¹⁴C]スピロメシフェン)

[cyc-¹⁴C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 0.401 mg/kg (900 g ai/ha に相当) となるように添加し、20°C の暗条件下で 90 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

水及びアセトニトリルで抽出された放射エネルギーは、処理当日の 99.1% TAR から経時

的に減少し、試験終了時点では 67.2% TAR であった。結合性残留物及び $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、最高値はそれぞれ 13.9% TAR (処理 90 日後) 及び 14.3% TAR (試験終了時) であった。

親化合物は速やかに分解された。M1 は処理 30 日後に 82.2% TAR まで増加した後、処理 90 日後には 45.3% TAR まで減少した。M3 は経時的に増加し、処理 90 日後に 14.1% TAR に達した。M5 及び M12 (2-ヒドロキシメチル体) を含むその他の分解物はいずれも 5% TAR 未満であった。スピロメシフェンの推定半減期は 3.8 日と考えられた。

スピロメシフェンの好氣的土壌における分解経路は、エステルの開裂による M1 の生成、M1 の 4-メチルフェニル部分あるいはシクロペンチル環の水酸化及び酸化による M3 あるいは M5 の生成を経て、最終的に CO_2 まで完全に無機化される経路と考えられた。(参照 11)

(4) 土壌表面光分解試験

[dhy- ^{14}C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壌: 米国) に乾土あたり 2 $\mu\text{g/g}$ となるように加えた後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ でフィルター付のキセノンランプ (光強度: 680 W/m^2 、波長: 300~800 nm) を 10 日間連続照射し、土壌表面光分解試験が実施された。なお、土壌中の微生物活性を維持するため、土壌の水分含量を 1/3 バール含水量の 75% に維持された。

光照射により、親化合物は処理直後の 98.9% TAR から、処理 10 日後には 72.9% TAR まで減少した。M1 は処理 10 日後に 11.6% TAR まで増加した。その他に主要分解物は認められなかった。結合性残留物は処理 10 日後に最大で 7.4% TAR に達した。

暗所対照区では、親化合物は処理 10 日後に 73.9% TAR まで減少した。M1 が検出された唯一の分解物で、処理 10 日後には 24.1% TAR まで増加した。

推定半減期は、照射区及び暗所対照区ともに 23.1 日 (外部環境下では 5.8 日に相当) と考えられ、スピロメシフェンの土壌での分解に光は寄与しないことが示唆された。(参照 12)

(5) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [砂壤土 (青森、埼玉及び茨城) 及びシルト質砂土 (Lufa Speyer 土壌: ドイツ)] を用いた [dhy- ^{14}C]スピロメシフェンの土壌吸着試験及び 4 種類の土壌 [砂壤土 (岡山)、砂土 (宮崎)、壤土 (茨城) 及びシルト (埼玉)] を用いた分解物 M1 の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} はスピロメシフェンで 175~7,220、M1 で 0.0228~0.535 であった。有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} はスピロメシフェンで 5,050~179,000、分解物 M1 で 0.527~31.8 であった。(参照 13、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (Tris 緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.065 mg/L となるように加えた後、暗条件下、25 及び 50°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

50°C では、親化合物は pH 4 緩衝液中で処理 6 日後に 15.1% TAR にまで減少し、pH 7 及び 9 ではそれぞれ処理 3 日後に 30.5% TAR 及び定量限界未満に減少した。

25°C では、親化合物は処理 30 日後に pH 4、7 及び 9 で 71.0、42.9% TAR 及び定量限界未満に減少した。

スピロメシフェンの半減期は pH 及び温度の上昇とともに短縮した。pH 4、7 及び 9 での推定半減期は、50°C でそれぞれ 2.2 日、1.7 日及び 2.6 時間、25°C ではそれぞれ 53.3、24.8 及び 4.3 日、20°C ではそれぞれ 107、44.7 及び 4.8 日であった。

加水分解での主要分解物は M1 (エノール体) であった。M1 は、50°C では pH 4、7 及び 9 で処理 3 日後にそれぞれ 54.9、68.3 及び 96.8% TAR に達した。25°C では、処理 30 日後にそれぞれ 27.5、54.3 及び 95.7% TAR に達した。その他、少量の分解物が検出されたが、いずれの温度、pH でも 3% TAR を超える成分は認められなかった。(参照 15)

(2) 水中光分解試験 (自然水/[dhy-¹⁴C]スピロメシフェン)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを自然水 (ドイツマンハイム、ライン川河川水、pH 7.6) に 0.06 mg/L となるように加えた後、25 ± 1°C でキセノンランプ (光強度: 914 W/m²、波長: 300~800 nm) を 8 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

光照射により親化合物は分解し、推定半減期は 1.8 日 (東京の 4~6 月の太陽光換算で約 17 日) であった。

照射区において、親化合物は処理 0 時間で既に 95.5% TAR であり、M1 が 4.1% TAR 生成していた。処理 6 日後には、親化合物は 5% TAR 未満になり、以後、試験終了時まで 3.7~4.9% TAR であった。8 日間の照射により 2.6% TAR の揮発性成分、0.3% TAR の ¹⁴CO₂ が発生し、溶液中では M1 が処理 1 日後に最大 26.9% TAR に達した後、試験終了時には 11.4% TAR まで減少した。それ以外に 10% TAR を超える分解物は認められなかった。この他、M12 が処理 3 日後に最大値 8.8% TAR に達し、試験終了時に 7.2% TAR が検出された。また、M13 (試験終了時に最大値 5.6% TAR) 及び M14 (処理 3 日後に最大値 4.6% TAR) が検出された。

暗所対照区の試験終了時には、親化合物は 27.3% TAR 認められ、M1 は約 70% TAR に達した。

自然水における水中光分解により、スピロメシフェンは M13 (シクロブチル光異性体) 及び M14 (エノール光異性体) に直接光分解した。また、スピロメシフェンの加水分解により、M1 が生成し、続いて分解物 M12 (2-ヒドロキシメチル体) が生成した。また、少量の ¹⁴CO₂ も生成した。(参照 16)

(3) 水中光分解試験 (自然水/[phe-¹⁴C]及び[cyc-¹⁴C]スピロメシフエン)

[phe-¹⁴C]スピロメシフエン及び[cyc-¹⁴C]スピロメシフエンを自然水(ドイツマンハイム、ライン川河川水、pH 7.9)に0.06 mg/Lとなるように加えた後、25±1°Cでキセノンランプ(光強度: 949 W/m²、波長: 300~800 nm)を96時間連続照射して水中光分解試験が実施された。

スピロメシフエンは光照射により分解し、試験終了時には8.0% TAR となった。推定半減期は1.1日(東京の4~6月期の太陽光換算で11日)であった。

照射区では、試験終了時に0.6% TAR の揮発性成分と0.1% TAR の¹⁴CO₂が発生した。M1は処理48時間後に31.8% TAR まで増加し、試験終了時まで維持された。M13及びM14も検出され、処理72時間後にそれぞれ8.3及び9.3% TAR 認められた。少量分解物として、M12が処理24時間後に1.9% TAR 認められ、試験終了時には9.0% TAR に達した。その他の少量分解物は7.9% TAR 未満であった。

暗所対照区では、試験終了時に親化合物が37.1% TAR、M1が54.1% TAR 確認された。

水中光分解試験条件下では、スピロメシフエンはM13及びM14に直接光分解した。また、スピロメシフエンの加水分解により生成したM1から、光分解により分解物M12(2-ヒドロキシメチル体)が生成した。また、少量の¹⁴CO₂も生成した。

(参照 17)

(4) 水中光分解試験 (緩衝液/[dhy-¹⁴C]スピロメシフエン)

[dhy-¹⁴C]スピロメシフエンをpH 4の酢酸緩衝液に0.065 mg/Lとなるように加えた後、25±1°Cでキセノンランプ(光強度: 680 W/m²、波長: 300~800 nm)を5日間連続照射(ただし、暗所対照区は処理9日後に試験終了)し、スピロメシフエンの緩衝液での水中光分解試験が実施された。

照射区において、親化合物は試験終了時に11.1% TAR まで減少した。M13は処理3時間後に1.2% TAR 生成し、試験終了時に35.8% TAR まで増加した。M14は、処理1日後に12.3% TAR 存在し、試験終了時には36.6% TAR まで増加した。M1は試験終了時に12.3% TAR まで増加した。

暗所対照区では、親化合物は試験終了時(処理9日後)に79.7% TAR 認められた。M1が検出された唯一の分解物であり、試験終了時に13.9% TAR 検出された。

本試験条件下でのスピロメシフエンの推定半減期は1.7日、暗所対照区での推定半減期は23.1日と考えられた。4~6月の東京の自然太陽光下における推定半減期は約12日と考えられた。

水中光分解試験条件下では、スピロメシフエンはM13及びM14に直接光分解した。M1も生成したが、M1は照射区及び暗所対照区のいずれからも同程度生成したことから、光分解ではなく加水分解により生成したと推定された。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、スピロメシフェン、分解物 M1 及び M3 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。推定半減期は表 8 に示されている。（参照 19）

表 8 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度*	推定半減期（日）	
			スピロメシフェン	スピロメシフェン ＋分解物
容器内 試験	火山灰土・軽埴土	1.2 mg/kg	10	39
	沖積土・埴壤土		11	45
圃場 試験	火山灰土・軽埴土	1,050 g ai/ha	8	16
	沖積土・埴壤土		10	13

*：容器内試験で純品、圃場試験で 22.9%フロアブルを使用

6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、スピロメシフェン、代謝物 M1、M2 及び M9（M2 のグルコース抱合体）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。スピロメシフェンの可食部における最高値は、600 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 14.8 mg/kg であった。また、代謝物 M1 及び M2+M9（含量）の最高値は、いずれも 600 g ai/ha で 1 回散布した茶（荒茶）であり、M1 については、最終散布 7 日後の 8.05 mg/kg、M2+M9 については、最終散布 14 日後の 12.0 mg/kg であった。（参照 20、21、59）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、スピロメシフェン及び代謝物 M1 を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からスピロメシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたなす等を含む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の仮定の下に行った。

表 9 食品中より摂取されるスピロメシフェン及び代謝物 M1（含量）の推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (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)	137	86.8	140	161

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22）

表 10. 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温	SD ラット	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	呼吸数、血圧、 心拍数、 心電図、	NZW ウサギ	雄 3~4 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量 尿中電解質 尿浸透圧	SD ラット	雄 5 0, 200, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

*: 溶媒として 2%クレモホア溶液が用いられた。

—: 最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

スピロメシフェンの急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。

(参照 23~25)

表 11 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*	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛 死亡例なし
		>4.87	>4.87	

*: 脱塩水に懸濁

スピロメシフェンの代謝物 M1 及び原体混在物 MA の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 26、27)

表 12 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路*	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
代謝物 M1	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	1,000	運動低下、歩行失調、痙攣、努力呼吸、流涎及び眼瞼亀裂 2,000 mg/kg 体重で 2 例死亡
原体混在物 MA	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>5,000	症状及び死亡例なし

*: 2%クレモホア EL 加脱塩水に懸濁

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制単回経口 (原体: 0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC/0.4%Tween80 の脱イオン水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

雌の 2,000 及び 700 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 3 及び 1 例に尿の着色が認められたが、それ以外の検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。神経毒性は認められなかった。(参照 28)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤンウサギ (雄) 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。スピロメシフェンには眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 29、30)

Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。膨疹及び痂皮が認められ、感作率は惹起後 48 時間で 100%、72 時間で 90% であり、皮膚感作性が認められた。(参照 31)

1.0. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	3,000 ppm	3,000 ppm*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.3	31.7	204	209
	雌	7.7	36.6	232	246

*: 回復群

3,000 ppm 投与群の雌 3 例に死亡が認められた（うち 1 例は瀕死によりと殺、1 例は事故死）。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

3,000 ppm 投与群で脳比重量²増加（雌雄）、副腎絶対重量減少（雄）、心臓絶対重量減少（雄）、精巣比重量増加、脾臓絶対重量減少（雌雄）、腎臓比重量増加（雌雄）が認められたが、これらは低体重に関連したものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、500 ppm 以上投与群の雌で空腸粘膜上皮細胞質空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（31.7 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 14 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量減少 ・ TP 延長 ・ WBC 及び Lym 減少、Neu 増加 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ T.Chol、TG 及び T.Bil 減少 ・ T₃ 及び T₄ 減少、TBC 及び TSH 増加 ・ 尿量及び Cre 減少 ・ 脾臓内細胞数減少 ・ CD2^{total}、CD5^{total} 及び CD4^{total} 減少 ・ IgA 及び IgG 減少 ・ 脾臓内 B 細胞活性化マーカー増加及び脾臓細胞マクロファージ活性化 ・ 肝比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 十二指腸及び空腸粘膜上皮細胞質空胞化 ・ 肝臓の脂肪貯蔵減少（門脈周囲） ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド凝集 ・ 胸腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼻口部の出血、硬い便、一般状態不良、うずくまり、攻撃性、神経過敏、よろめき歩行、間代性跳躍痙攣 ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量減少 ・ TP 延長 ・ ALT、AST 及び ALP 増加 ・ T.Chol 及び TG 減少 ・ TBC 増加、T.Bil 減少 ・ 尿量及び Cre 減少 ・ 尿蛋白及び尿比重増加 ・ CD2^{total}、CD5^{total} 及び CD4^{total} 減少 ・ IgA 及び IgG 減少 ・ 脾臓細胞マクロファージ活性化 ・ 肝比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 十二指腸粘膜上皮細胞質空胞化 ・ 腸間膜リンパ節の泡沫細胞 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド凝集 ・ 子宮角低形成 ・ 胸腺萎縮 ・ 脾臓ヘモジデリン及び髓外造血増加 ・ 骨髓脂肪細胞数増加 ・ 副腎好酸性細胞質
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ TSH 増加 ・ 空腸粘膜上皮細胞質空胞化
100 ppm		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、250 及び 2,000

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

ppm：平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	250 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	1.81	9.19	70.9
	雌	0.78	1.88	9.29	71.4

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

血漿中エノール体 (代謝物 M1) 濃度を測定した結果、すべての群で検出され用量依存的に増加したが、M1 はいずれの投与群においても定量限界 (5 μ M) 未満であった。

250 ppm 投与群で認められた肝薬物代謝酵素の変動 (雄: N-DEM、O-DEM 及び ECOD 増加、雌: ECOD、ALD 及び EH 増加) 及び肝細胞質の変化は、極めて軽度であり、肝重量にも変化がないことから、生体の適応反応の範囲にとどまるものと判断し、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄: 9.19 mg/kg 体重/日、雌: 9.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・TBC 増加、T₄ 減少 ・N-DEM、O-DEM、P450、ECOD、ALD、EH 及び UDPGT 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・T₃ 及び T₄ 減少 ・N-DEM、O-DEM、P450、ECOD、ALD、EH 及び UDPGT 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞変化
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、最高用量群でも著しい毒性徴候が認められなかったことから、より高用量におけるビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	98.4	173
	雌	103	171

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

いずれの投与群においても、血漿中にスピロメシフェンは認められなかった。主に M1 が認められ、投与後 24 時間以内には血漿中からの減衰はみられず、投与開始 4 週間後においても定常状態には達していなかった。(参照 34)

表 18 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐 GST 低下 肝絶対重量増加
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加、T₄ 減少 N-DEM、O-DEM、P450、ECOD、ALD 及び EH 増加 肝細胞細胞質均質化及び密度増加、び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 TSH 増加、T₄ 減少 N-DEM、O-DEM、P450、ECOD、ALD 及び EH 増加 肝比重量増加 肝細胞細胞質均質化及び密度増加、び慢性肝細胞肥大

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 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 19 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	31.8	123
	雌	7.9	38.3	149

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄 : 31.8 mg/kg 体重/日、雌 : 38.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 20 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 攻撃行動 (1 例) 体重増加抑制、摂餌量減少 テイルピンチに対する反応亢進、ハンドリング中の身体緊張増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、400 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	11.5	109
	雌	1.4	10.8	117

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

50 ppm 以上投与群の雄及び 4,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、用量相関性が認められないこと、試験終了時には背景データの範囲内であったことから、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

血漿中からスピロメシフェンは検出されず、急速に M1 に代謝されることが示唆された。4,000 ppm 投与群での M1 の濃度は、投与 24 時間以内に減少しなかった。しかし、試験終了時において M1 の血漿中濃度は 12 週よりも低値を示したことから、スピロメシフェン及び M1 の蓄積性は無視できるものと考えられた。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞質均質化/密度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 11.5 mg/kg 体重/日、雌: 10.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 22 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
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 上昇 ・ T₄ 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞質均質化/密度増加、肝細胞封入体様物形成/空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 上昇 ・ T₄ 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞質均質化/密度増加、肝細胞封入体様物形成/空胞化
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、125、300 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23. 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	300 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	6.5	15.9	42.4
	雌	3.0	7.6	19.3	51.7

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

800 ppm 投与群の雄で水晶体変性性病変（後囊混濁及び皮質水性裂）が認められたが、ラットを用いた 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において発現頻度の増加が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍はなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 125 ppm (6.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (19.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 24 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T₃ 増加、TSH 増加 ・ T.Bil 減少 ・ 肝腫大 ・ 甲状腺コロイド変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Bil 減少 ・ TSH 増加 ・ 両側副腎の褐色化 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化、副腎束状帯の細胞質好酸性化
300 ppm 以上	・ 甲状腺ろ胞細胞肥大	300 ppm 以下
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125、300 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	300 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	6.1	14.8	40.0
	雌	3.3	8.2	19.5	53.6

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

剖検により、800 ppm 投与群の雄で肺の部分的暗赤色化が認められたが、病理組織学的検査において関連所見がないこと、用量相関性がないことから、偶発的なものと考えられた。また、800 ppm 投与群の雄で精巣に少数の結節が認められたが、病理組織学的検査においてライディッヒ細胞腺腫の増加が認められないため、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

剖検及び病理組織学的検査において 800 ppm 投与群の雌で子宮拡張及び子宮の結節が増加し、それに伴う腹部膨満が認められた。子宮内腔拡張を示した多くの例

では、分泌物貯留、大きな嚢胞、子宮内膜間質ポリープ等の所見を伴っていた。これらの病変は加齢ラットで好発することが知られているが、これらの病変の発生頻度には用量相関性は認められなかった。さらに、関連性のある変化が卵巣、卵管、膣及び乳腺で認められていないことから、子宮の変化は偶発的なものであると考えられた。

白内障の発現率が雄において対照群よりもわずかに高かったが、用量相関性が認められず、自然発生的な加齢に伴う病変であると考えられた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍はなかった。

本試験において、800 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 14.8 mg/kg 体重/日、雌: 19.5 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 38)

表 26 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・TSH 増加 ・甲状腺コロイド変化
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体: 0、20、140、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	140 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.3	21.7	157	335
	雌	3.8	29.9	201	401

各投与群とも死亡率に影響はみられなかった。

各投与群で認められた主な所見は表 28 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌では、子宮の硬さの変化が認められ、対応する病理組織学的変化として子宮内膜嚢胞状過形成が認められた。また、2,000 ppm 投与群の雄 4 例で腎臓の小結節が認められ、顕微鏡学的には腎アミロイドーシスとして、腎表面に認められた結節様変化は慢性腎症として観察された。しかし、これらの病変には統計学的有意差がなく投与に関連した影響とは考えられなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雌で副腎比重量増加が認められ、副腎皮質のアミロイドーシスに関連しているものと考えられた。アミロイドーシスは加齢性病変であり、本系統のマウスでは自然発生的に認められる全身性疾患である。アミロイドーシス

を発症した個体数の比較においては有意差が認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変について、傾向検定で統計学的な有意差がいくつか認められたが、対照群との違いはわずかであり、背景データの範囲内にあるか、あるいは群間比較では統計学的有意差が認められないことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で副腎束状帯細胞質好酸性化等が認められたので、無毒性量は、20 ppm (雄: 3.3 mg/kg 体重/日、雌: 3.8 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 39)

表 28. 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・ 体重増加抑制	
1,000 ppm 以上		
140 ppm 以上	・ 副腎束状帯細胞質好酸性化 ・ 副腎皮質び慢性脂肪滴減少	・ 副腎の変色 ・ 副腎束状帯細胞質好酸性化 ・ 副腎皮質び慢性脂肪滴減少
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、120 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	120 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.2	8.8	36.6
		雌	3.8	14.2	64.2
	F ₁ 世代	雄	3.3	13.2	76.2
		雌	4.6	18.0	90.9

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

500 ppm 投与群の F₁ 世代雌において、原始卵胞数増加が認められたが、全身性の毒性による二次的反応であるか、あるいは発育卵胞、成熟卵胞に生物学的意義のある変動はみられないこと、繁殖にも変動が認められないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

500 ppm 投与群の F₁ 離乳児において、包皮分離及び膈開口の遅延が認められたが、この用量において体重が低下したことの結果であると考えられた。

本試験において、親動物では 120 ppm 以上投与群の雌雄 (F₁) で体重増加抑制等、児動物では 120 ppm 以上投与群の雌雄 (F₁、F₂) で体重増加抑制等が認められた

ので、無毒性量は親動物及び児動物で 30 ppm (P 雄 : 2.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 3.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 4.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 40)

表 30 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	500 ppm	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・肝絶対重量減少 ・甲状腺コロイド変化(凝集) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・脾絶対重量減少 ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化(凝集)、小葉中心性肝細胞肥大
	120 ppm 以上		120 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対重量減少 	・体重増加抑制
	30 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾及び胸腺絶対重量減少
	120 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾及び胸腺絶対重量減少 	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、70 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に跳躍性痙攣がみられ、その内の 1 例が妊娠 15 日に死亡した。頭部打撲による頭蓋腔出血が死亡の原因と考えられた。

70 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。

生存児を有する母動物の割合、着床後死胚、胎児数、性比、胎盤重量及び外観に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では 70 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったので、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 500 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)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、5、35 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、35 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、糞量減少及び体重増加

抑制がみられた。250 mg/kg 体重/日投与群の 4 例では、耳介の冷感、摂餌量、体重、飲水量、糞便及び尿量の減少を示した後、妊娠 20～25 日の間に流産した。これらの雌の剖検では、2 例に膨満した胃がみられ、このうち 1 例に小腸の淡明化（病理組織学的検査：絨毛先端の著明な空胞形成）が認められた。その他では、耳介の冷感、脱毛、尿量減少とそれに伴う尿の赤色化及び飲水量減少が認められた。

250 mg/kg 体重/日投与群では流産（4 例）及び総吸収胚（2 例）により、生存胎児を有する母動物数の割合の低下がみられた。

胎盤重量及び外観、着床後死胚数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児体重に投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では 35 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 42）

13. 遺伝毒性試験

スピロメシフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（V79）を用いた染色体異常試験及び前進突然変異試験ならびにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、すべて陰性であった。スピロメシフェンに遺伝毒性はないと考えられた。（参照 43～46）

表 31 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16～5,000 µg/7 ^h V ₇₉ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞（V79）	1～10 µg/mL (-S9) 10～40 µg/mL (+S9)	陰性
	前進突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞（V79）	1～25 µg/mL (-S9) 10～95 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	100, 200, 400 mg/kg 体重/日 （腹腔内投与、1 日 1 回、2 日間）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M1 及び原体混在物 MA の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 32 に示されており、すべて陰性であった。（参照 47、48）

表 32 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M1	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/l 以下 (+/-S9)	陰性
原体混在物 MA	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/l 以下 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「スピロメシフェン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたスピロメシフェンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたスピロメシフェンの大部分が投与後 24 時間に速やかに排泄され、雌雄ともに主要排泄経路は糞中であつた。最も高濃度の残留放射能は肝臓で検出された。糞中からは、親化合物と M1 のみが検出され、ほとんどすべてが親化合物であつた。スピロメシフェンはラット体内において、加水分解を受け、M1 に代謝された後、フェニル基のメチル基及びシクロペンチル環の水酸化、さらに酸化によりカルボン酸等に代謝され、尿及び胆汁中に排泄された。グルクロン酸あるいは硫酸抱合体は認められなかつた。

¹⁴C で標識されたスピロメシフェンを用い、トマト、りんご、レタス及びわたにおける植物体内運命試験が実施された。抽出液中に認められた主要成分は親化合物であり、主要代謝物は M1、M2 及び M9 であつた。スピロメシフェンの植物における代謝経路は、エステルの開裂による M1 の生成、続いて M1 のベンゼン環のパラ位メチル基の水酸化による M2 の生成、さらに抱合化による M9 の生成と考えられた。スピロメシフェンの移行性はごくわずかであつた。

果実、野菜、茶等を用いて、スピロメシフェン、代謝物 M1、M2 及び M9 (M2 のグルコース抱合体) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。スピロメシフェンの可食部における最高値は、600 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫された茶 (荒茶) の 14.8 mg/kg であつた。また、代謝物 M1 及び M2+M9 (合量) の最高値は、いずれも 600 g ai/ha で 1 回散布した茶 (荒茶) であり、M1 については、最終散布 7 日後の 8.05 mg/kg、M2+M9 については、最終散布 14 日後の 12.0 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、スピロメシフェン投与による影響は主に肝臓、甲状腺、副腎及び消化管に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスピロメシフェン及び代謝物 M1 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 33 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：31.7 雌：7.7	雄：204 雌：36.6	雄：体重増加抑制等 雌：空腸粘膜上皮細胞質空胞化等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	雄：31.8 雌：38.3	雄：123 雌：149	雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性 毒性試験	雄：6.5 雌：19.3	雄：15.9 雌：51.7	雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等
	2年間 発がん性 試験	雄：14.8 雌：19.5	雄：40.0 雌：53.6	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P雄：2.2 P雌：3.8 F ₁ 雄：3.3 F ₁ 雌：4.6	親動物及び児動物 P雄：8.8 P雌：14.2 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：18.0	親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：500	母動物：70 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)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：3.3 雌：3.8	雄：21.7 雌：29.9	雌雄：副腎束状帯細胞質好酸性化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：5 胎児：250	母動物：35 胎児：-	母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	雄：9.19 雌：9.29	雄：70.9 雌：71.4	雌雄：小葉中心性肝細胞変化等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：- 雌：-	雄：98.4 雌：103	雌雄：ALP 増加等
	1年間慢性 毒性試験	雄：11.5 雌：10.8	雄：109 雌：117	雌雄：肝細胞質均質化/密度増加等

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
-：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

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世代繁殖試験の2.2 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0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.022 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	名称、化学名
M1 ¹⁾	(代謝物/原体混在物)
M2	4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M3	4-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-3-イル)-3,5-ジメチル安息香酸
M4	4,7-ジヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M5	4-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2,7-ジオン 又は 4-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2,6-ジオン
M6	4,7-ジヒドロキシ-3,4-(ヒドロキシメチル-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-2-オン
M7	4-(4,7-ジヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン-3-イル)-3,5-ジメチル安息香酸
M8	代謝物Aのジヒドロキシエノール
M9	代謝物Aのグルコース抱合体(4-ヒドロキシメチルグルコシド)
M10	1-[2-オキソ-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アセトキシ]-シクロペンタンカルボン酸
M11	オキソ-(2,4,6-トリメチルフェニル)-酢酸
M12	4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシメチル-4,6-ジメチルフェニル)-1-オキサスピロ[4,4]ノナ-3-エン
M13	スピロ[ピサイクル[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7,3'(2'H)-フラン]-2'-オン,4',5'-ジヒドロ-3,5-ジメチル-4'-3,3'-ジメチル-ブチル-カルボニル-オキシ)-5'-スピロシクロペンチル
M14	3H-インデノ[1,2-c]フラン-3-オン,1,3a,8,8a-テトラヒドロ-1-スピロシクロペンチル-4,6-ジメチル-8-ヒドロキシ
MA ²⁾	(原体混在物)

1)：原体混在物としても存在する。

2)：原体混在物である。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
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)]
CD2 ^{total}	T細胞表面マーカー
CD4 ^{total}	ヘルパーT細胞表面マーカー
CD5 ^{total}	T細胞表面マーカー
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ECOD	チトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ (7-エトキシクマリンデエチラーゼ)
EH	エポキシヒドラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
IgA	免疫グロブリンA
IgG	免疫グロブリンG
Lym	リンパ球数
N-DEM	アミノピリン N-デメチラーゼ
Neu	好中球数
O-DEM	(p-ニトロアニソール) O-デメチラーゼ
P450	チトクロム P450
TAR	総投与 (処理) 放射能
TBC	チロキシン-結合能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	тромбоプラスチン時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシソ
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

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)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					ｽﾍﾞﾛﾓｼﾌﾞﾝ		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	ｽﾍﾞﾛﾓｼﾌﾞﾝ		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
トマト [施設] (果実) 2003年	1	143 SC	2	1	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05*	0.08	0.08	0.01	0.01	0.02	0.02	0.09
				3	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.06*	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.09*
				7	0.07	0.06	0.01	0.01	0.04	0.04	0.07	0.06	0.05	0.01	0.01	0.03	0.03	0.06
	1	123 SC	2	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.13*	0.22	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.21*
				3	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.11*	0.19	0.18	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.19*
				7	0.14	0.14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.15	0.16	0.15	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.16*
	1	358 SC	2	1	0.13	0.12	0.01	0.01	0.02	0.02	0.13	0.11	0.11	0.01	0.01	0.02	0.02	0.12
				3	0.13	0.12	0.01	0.01	0.03	0.03	0.13	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.08*
				7	0.12	0.12	0.01	0.01	0.04	0.04	0.13	0.10	0.10	0.01	0.01	0.05	0.05	0.11
	1	308 SC	2	1	0.30	0.30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.31	0.25	0.24	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.25
				3	0.36	0.35	0.01	0.01	0.01	0.01	0.36	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.27*
				7	0.29	0.29	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.30*	0.24	0.23	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.24*
ミニトマト [施設] (果実) 2005年	1	375~450 SC	2	1	1.06	1.06	0.03	0.03	/	/	1.09	0.65	0.64	0.03	0.03	/	/	0.67
				3	1.00	0.97	0.03	0.03	/	/	1.00	0.76	0.74	0.03	0.03	/	/	0.77
				7	0.92	0.90	0.03	0.03	/	/	0.93	0.61	0.60	0.03	0.03	/	/	0.63
				14	1.02	1.01	<0.02	<0.02	/	/	1.03*	0.67	0.66	0.02	0.02	/	/	0.68
	1	375~450 SC	2	1	0.82	0.79	0.03	0.03	/	/	0.82	0.77	0.75	0.02	0.02	/	/	0.77
				3	0.76	0.74	0.03	0.02	/	/	0.76	0.71	0.68	0.03	0.03	/	/	0.71
				7	0.74	0.74	0.03	0.03	/	/	0.77	0.67	0.64	0.02	0.02	/	/	0.66
				14	0.51	0.51	0.03	0.03	/	/	0.54	0.51	0.50	0.02	0.02	/	/	0.52
ピーマン [施設] (果実) 2006年	1	375 WP	2	1	1.38	1.36	0.02	0.02	/	/	1.38	1.14	1.12	0.03	0.03	/	/	1.15
				3	0.94	0.92	0.02	0.02	/	/	0.94	0.81	0.79	<0.02	<0.02	/	/	0.81*
				7	0.19	0.18	<0.02	<0.02	/	/	0.20*	0.18	0.18	<0.02	<0.02	/	/	0.20*
	1	375 WP	2	1	0.76	0.75	0.02	0.02	/	/	0.77	0.51	0.50	<0.02	<0.02	/	/	0.52*
				3	0.46	0.44	<0.02	<0.02	/	/	0.46*	0.54	0.52	0.02	0.02	/	/	0.54
				7	0.26	0.26	<0.02	<0.02	/	/	0.28*	0.32	0.32	<0.02	<0.02	/	/	0.34*

-554-

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)													
					公的分析機関						社内分析機関							
					ｽﾍﾞﾛﾓｼﾞﾌﾞﾝ		M1		M2+M9		合計 D)	ｽﾍﾞﾛﾓｼﾞﾌﾞﾝ		M1		M2+M9		合計 D)
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なす [施設] (果実) 2005年	1	195~330 SC	4	1	0.60	0.56	0.10	0.10			0.66	0.46	0.46	0.08	0.08			0.54
				3	0.27	0.26	0.10	0.10			0.36	0.32	0.32	0.08	0.08			0.40
				7	0.11	0.10	0.08	0.08			0.18	0.09	0.09	0.07	0.07			0.10
	1		4	1	0.79	0.78	0.23	0.22			1.00	0.41	0.40	0.16	0.16			0.56
				3	0.31	0.31	0.19	0.19			0.50	0.26	0.25	0.19	0.18			0.43
				7	0.13	0.12	0.10	0.10			0.22	0.12	0.12	0.08	0.08			0.20
すいか [施設] (果実) 2006年	1	300~375 WP	2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	0.05	0.04	<0.02	<0.02			0.06*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			<0.03
りんご [露地] (果実) 2004年	1	900 SC	1	1	0.79	0.76	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.78*	0.88	0.84	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.86*
				3	0.61	0.61	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.63*	0.72	0.72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.74*
				7	0.70	0.68	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.70*	0.53	0.52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.54*
				14	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.34*	0.26	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.28*
				21	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*	0.25	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*
	1	750 SC	1	1	0.24	0.23	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25*	0.36	0.35	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.37
				3	0.24	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26*	0.27	0.26	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.28
				7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.15*	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
なし [露地] (果実) 2004年	1	750 SC	1	1	0.45	0.44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.46*	0.55	0.54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.56*
				3	0.33	0.30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.32*	0.37	0.36	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.38*
				7	0.41	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.42*	0.40	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.42*
				14	0.14	0.14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16*	0.22	0.22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.24*
				21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14*	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.20*
	1		1	1	0.32	0.31	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.33*	0.29	0.28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.30*
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.22*	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.34*
				7	0.17	0.16	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.18*	0.24	0.23	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.25*
				14	0.18	0.18	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.20*	0.13	0.12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.14*
				21	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.05	0.05	0.14*	0.11	0.10	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12*

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)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
もも [露地・無袋] (果肉) 2006年	1	600~900 SC	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
	1		1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	/	/	<0.03
もも [露地・無袋] (果皮) 2006年	1	600~900 SC	1	1	7.97	7.97	0.07	0.07	/	/	8.04	4.55	4.50	0.02	0.02	/	/	4.52
				3	4.35	4.30	0.03	0.03	/	/	4.33	2.83	2.81	<0.02	<0.02	/	/	2.83*
				7	5.34	5.32	0.05	0.04	/	/	5.36	2.09	2.08	0.02	0.02	/	/	2.10
	1		1	1	6.92	6.80	0.08	0.08	/	/	6.88	3.13	3.06	0.02	0.02	/	/	3.08
				3	7.70	7.36	0.11	0.11	/	/	7.48	4.48	4.39	0.04	0.04	/	/	4.43
				7	5.25	5.20	0.08	0.08	/	/	5.28	2.43	2.38	0.03	0.03	/	/	2.41
ネクタリン [露地・無袋] (果実) 2006年	1	600~750 SC	1	1	0.48	0.48	<0.02	<0.02	/	/	0.50*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.47	0.46	<0.02	<0.02	/	/	0.48*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.47	0.46	0.02	0.02	/	/	0.48	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	1	0.43	0.42	<0.02	<0.02	/	/	0.44*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.22	0.21	<0.02	<0.02	/	/	0.23*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.33	0.33	<0.02	<0.02	/	/	0.35*	/	/	/	/	/	/	/
すもも [露地・無袋] (果実) 2006年	1	450~1,050 SC	1	1	0.13	0.13	<0.02	<0.02	/	/	0.15*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.22	0.22	<0.02	<0.02	/	/	0.24*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.07	<0.02	<0.02	/	/	0.09*	/	/	/	/	/	/	/
	1		1	1	0.07	0.07	<0.02	<0.02	/	/	0.09*	/	/	/	/	/	/	/
				3	0.06	0.06	<0.02	<0.02	/	/	0.08*	/	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.06	<0.02	<0.02	/	/	0.08*	/	/	/	/	/	/	/
うめ [露地] (果実) 2006年	1	450~600 SC	1	1	2.13	2.12	<0.02	<0.02	/	/	2.14*	1.28	1.28	<0.02	<0.02	/	/	1.30*
				3	1.32	1.31	<0.02	<0.02	/	/	1.33*	1.52	1.49	<0.02	<0.02	/	/	1.51*
				7	0.52	0.52	<0.02	<0.02	/	/	0.54*	0.71	0.69	<0.02	<0.02	/	/	0.71*
	1		1	1	0.86	0.84	<0.02	<0.02	/	/	0.86*	0.69	0.68	<0.02	<0.02	/	/	0.70*
				3	0.49	0.48	<0.02	<0.02	/	/	0.50*	0.44	0.42	<0.02	<0.02	/	/	0.44*
				7	0.23	0.22	<0.02	<0.02	/	/	0.24*	0.18	0.17	<0.02	<0.02	/	/	0.19*

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)													
					公的分析機関							社内分析機関						
					スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾	スピロメシフェン		M1		M2+M9		合計 ¹⁾
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
おとうとう [施設] (果実) 2004年	1	750 SC	1	1	2.72	2.61	0.02	0.02	<0.02	<0.02	2.63	1.88	1.87	0.03	0.03	<0.02	<0.02	1.90
				3	1.95	1.90	0.04	0.04	<0.02	<0.02	1.94	2.58	2.56	0.07	0.07	<0.02	<0.02	2.63
				7	2.53	2.44	0.04	0.03	0.03	0.03	2.47	1.93	1.90	0.19	0.19	0.03	0.03	2.09
				14	1.28	1.27	0.39	0.39	0.09	0.09	1.66	1.54	1.50	0.44	0.43	0.09	0.09	1.93
	1		1	1	2.67	2.64	0.02	0.02	<0.02	<0.02	2.66	2.00	1.90	0.02	0.02	<0.02	<0.02	1.92
				3	0.89	0.88	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.91	0.91	0.88	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.91
				7	0.67	0.65	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.73	0.69	0.67	0.10	0.09	<0.02	<0.02	0.76
				14	0.77	0.77	0.20	0.19	0.05	0.05	0.96	0.86	0.84	0.23	0.22	0.05	0.05	1.06
茶 [露地] (荒茶) 2004年	1	600 SC	1	7	14.8	14.7	6.26	6.23	5.94	5.91	21.0	13.7	13.6	8.05	7.88	5.76	5.73	21.5
				14	3.37	3.31	1.65	1.63	12.0	11.8	4.9	2.89	2.86	1.89	1.85	8.51	8.49	4.7
	1		1	7	2.86	2.84	3.55	3.52	4.20	4.13	6.4	2.89	2.73	3.75	3.67	3.89	3.82	6.4
				14	0.92	0.92	2.49	2.48	8.71	8.65	3.4	0.64	0.63	2.88	2.80	7.96	7.94	3.4
茶 [露地] (浸出液) 2004年	1		1	7								0.13	0.12	7.38	7.24	4.28	4.26	7.4
				14									<0.05	<0.05	1.73	1.72	8.08	8.06
1	1		1	7								<0.05	<0.05	3.03	2.97	3.84	3.80	3.0
				14									<0.05	<0.05	2.19	2.12	7.73	7.70

1) スピロメシフェン及びM1の平均値の合計値。

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、SC: フロアブル、WP: 水和剤

・一部に定量限界未満を含むデータの合計を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (平均体重:53.3kg)		小児 (1~6歳) (平均体重:15.8kg)		妊婦 (平均体重:55.6kg)		高齢者 (65歳以上) (平均体重:54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
トマト	1.09	24.3	26.5	16.9	18.4	24.5	26.7	18.9	20.6
ピーマン	1.38	4.4	6.1	2	2.8	1.9	2.6	3.7	5.1
なす	1.00	4	4.0	0.9	0.9	3.3	3.3	5.7	5.7
すいか	0.06	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
りんご	0.86	35.3	30.4	36.2	31.1	30.0	25.8	35.6	30.6
なし	0.56	5.1	2.9	4.4	2.5	5.3	3.0	5.1	2.9
ネクタリン	0.50	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも	0.24	0.2	0.1	0.1	0.0	1.4	0.3	0.2	0.1
うめ	2.14	1.1	2.4	0.3	0.6	1.4	3.0	1.6	3.4
おうとう	2.66	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3
茶	21.5	3.0	64.5	1.4	30.1	3.5	75.3	4.3	92.5
合計			137.3		86.8		140.4		161.3

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のスピロメシフェン及び代謝物 M1 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64~66) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)。

・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたスピロメシフェン及び代謝物 M1 の推定摂取量 (μg/人/日)。

・トマトの残留値はミニトマトの値を用いた。

・ももは、可食部 (果肉) における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 農薬抄録スピロメシフェン：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、一部公表
(URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/spiromesifen/index.htm>)
- 2 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：ラットにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2000年、未公表
- 3 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：雌雄ラットにおける定量的全身オートグラフィック (QWBA) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2003年、未公表
- 4 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェン：ラットの血漿、尿、腎臓及び肝臓における残留及び代謝物の消長 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2003年、未公表
- 5 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのトマトにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 6 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのりんごにおける代謝 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝/環境動態研 (独)、2004年、未公表
- 7 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンのレタスにおける代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 8 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの棉における代謝 (GLP 対応) : ハンティンドンライフサイエンス社 (英)、2001年、未公表
- 9 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエル社 代謝・残留研 (独)、2001年、未公表
- 10 [フェニル-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエル社 代謝・残留研 (独)、2001年、未公表
- 11 [シクロペンチル-¹⁴C]スピロメシフェンの好気土壌中の分解・代謝 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 12 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 13 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの土壌吸着試験 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2004年、未公表
- 14 スピロメシフェン代謝物エノール体の土壌吸着試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社環境安全研究部、2004年、未公表
- 15 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの滅菌緩衝液中における加水分解 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 16 [ジヒドロフラン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの水中光分解 (自然水) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝環境動態研 (独)、2004年、未公表
- 17 [フェニル-¹⁴C]スピロメシフェン及び [シクロペンチル-¹⁴C] スピロメシフェンの水中光分解 (自然水) (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス社 代謝環境動態研 (独)、2004年、未公表

- 18 [ジヒドロフラノン-3-¹⁴C]スピロメシフェンの水中光分解 (緩衝液) (GLP 対応) : バイエルコーポレーション環境研究部 (米)、2001年、未公表
- 19 土壌残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 20 スピロメシフェン 作物残留試験成績 : 日本植物防疫協会研究所、2003-2004年、未公表
- 21 スピロメシフェン 作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2003-2004年、未公表
- 22 スピロメシフェンの薬理試験 : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
- 23 スピロメシフェンのラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1997年、未公表
- 24 スピロメシフェンのラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
- 25 スピロメシフェンのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
- 26 動植物土壌代謝物 : エノール体[M1]のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2003年、未公表
- 27 原体混在物 : メシチル酢酸エステル体のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2003年、未公表
- 28 スピロメシフェンのラットを用いた急性経口神経毒性 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション (米)、2001年、未公表
- 29 スピロメシフェンのウサギの皮膚に対する一次刺激性試験 (GLP 対応) : LPT 社 (独)、1997年、未公表
- 30 スピロメシフェンのウサギの眼に対する一次刺激性試験 (GLP 対応) : LPT 社 (独)、1997年、未公表
- 31 スピロメシフェンのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1998年、未公表
- 32 スピロメシフェンのラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2000年、未公表
- 33 スピロメシフェンのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
- 34 スピロメシフェンのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
- 35 スピロメシフェンのラットにおける反復経口投与神経毒性試験 (13 週間混餌投与) (GLP 対応) : バイエルコーポレーション (米)、2002年、未公表
- 36 スピロメシフェンのイヌにおける 1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
- 37 スピロメシフェンのラットを用いた混餌投与による 1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
- 38 スピロメシフェンのラットを用いた混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表

- 研究所 (独)、2001年、未公表
- 39 スピロメシフェンのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
 - 40 スピロメシフェンのラットの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2002年、未公表
 - 41 スピロメシフェンのラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
 - 42 スピロメシフェンのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2001年、未公表
 - 43 スピロメシフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1997年、未公表
 - 44 スピロメシフェンのチャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1997年、未公表
 - 45 スピロメシフェンのマウスにおける小核試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
 - 46 スピロメシフェンの V79-HPRT (前進突然変異) 法による *in vitro* 変異原性誘発試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、1999年、未公表
 - 47 動植物土壌代謝物 : エノール体[M1]の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2003年、未公表
 - 48 原体混在物 : メシチル酢酸エステル体の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所 (独)、2003年、未公表
 - 49 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hiyouka/hy/hy-uke-170825-spiromesifen.pdf>)
 - 50 第 109 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/index.html>)
 - 51 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
 - 52 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)
 - 53 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hiyouka/hy/hy-uke-spiromesifen-180718.pdf>)
 - 54 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
 - 55 スピロメシフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : バイエルクロップサイエンス、2006年、未公表
 - 56 第 9 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_dai9/index.html)
 - 57 第 14 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_dai14/index.html)
- 58 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-spiromesifen.pdf>)
- 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 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 433 号）
- 60 食品健康影響評価について
(http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-spiromesifen_201209.pdf)
- 61 農薬抄録スピロメシフェン：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年 11 月 27 日改訂、一部公表予定
- 62 スピロメシフェン 作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年、未公表
- 63 第 270 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai270/index.html>)
- 64 第 52 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_dai52/index.html)
- 65 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
- 66 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
- 67 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